

RIVM rapport 230041001/2004

**Vergelijking van kosten en effecten van  
prenatale screeningsmethoden voor  
Down syndroom en neuralebuisdefecten**

M. Hoogendoorn, H.H. Hamberg-van Reenen,  
M.L.L. van Genugten, G.A. de Wit,  
P.C.J.I. Schielen

Inclusief erratum d.d. 8 maart 2004  
(zie laatste pagina)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het ministerie van VWS, in het kader van project V/230041, Down syndroom

## Abstract

The five combinations of parameters in risk estimation for Down syndrome and neural tube defects most likely to be adopted in a Dutch programme for Down syndrome screening, were identified. These combinations were used to perform an analysis of costs and effects of a Down screening programme. Costs and effects were compared to those of the current Dutch practice, which is amniocentesis or chorion villus sampling for those pregnant women over 36 years of age. Two scenarios were evaluated; a scenario where uptake was 50 % of all Dutch pregnant women and a scenario where uptake was 50% of all pregnant women over 36 years of age. Costs and effects were expressed as costs per Down syndrome pregnancy detected and as the ratio of Down syndrome pregnancies detected and pregnancies lost iatrogenically.

Costs per Down syndrome pregnancy detected varied between €100.000 and €199.000 in scenario 1, covering 50% of all pregnant women (about 100.000), and between €31.000 and €62.000 in scenario 2, covering 50% of all women over 36 years of age (about 14000). The ratio of detection and iatrogenic miscarriage varied between 0.2 and 8.7 for scenario 1 and between 0.6 and 23.0 for scenario 2. Total costs varied, depending on the adopted combination of parameters, between €10.2 million en €38.0 million for scenario 1 and between €1.4 million and €5.3 million in scenario 2. The parameter combinations based on biochemical analysis in maternal serum perform well considering the costs per detected Down syndrome pregnancy basis. Combinations where one of the parameters is nuchal translucency perform well considering the number of Down syndrome pregnancies detected per iatrogenic miscarriage.

# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>Lijst van begrippen en afkortingen</b>	<b>6</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1 Down syndroom	7
1.2 Neuraalbuisdefecten	7
1.3 Prenatale screening	8
1.4 Doel van dit onderzoek	9
<b>2 Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Inleiding	12
2.2 Beslismodel	12
2.3 Modelparameters	13
2.3.1 Prevalentie van Down syndroom en NBD	14
2.3.2 Sensitiviteit en specificiteit van de kansbepalende testen	15
2.3.3 Abortuskansen	16
2.3.4 Kosten	17
2.3.5 Overige modelparameters	19
2.4 Modelaannames	19
2.5 Gevoeligheids- en onzekerheidsanalyse	20
<b>3 Resultaten</b>	<b>23</b>
3.1 Scenario 1: screening voor alle zwangeren	23
3.2 Scenario 2: screening en diagnostiek voor vrouwen van 36 jaar en ouder	24
3.3 Gevoeligheids- en onzekerheidsanalyse	25
<b>4 Discussie en conclusies</b>	<b>28</b>
<b>Literatuur</b>	<b>31</b>
<b>Bijlage 1: Verzendlijst</b>	<b>34</b>
<b>Bijlage 2: Resultaten aanvullend literatuuronderzoek</b>	<b>35</b>

## Samenvatting

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het RIVM een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) uitgewerkt betreffende scenario's voor een op te zetten nationaal programma voor Down syndroom screening en neuraalbuisdefecten (NBD). Bij het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS) van het RIVM wordt al sinds het begin van de jaren negentig de triple test uitgevoerd. Sinds medio 2002 wordt ook de eerste trimester test uitgevoerd, een modernere kansbepalende test die gebruik maakt van parameters gemeten in het serum in het eerste trimester van de zwangerschap. Daarnaast wordt bij de foetus met behulp van echoscopie de nekplooiemeting (NT-meting) uitgevoerd in gespecialiseerde centra in het land. De gegevens hiervan worden aan het LIS ter beschikking gesteld voor het uitvoeren van risicoberekeningen voor Down syndroom.

In de loop der jaren is het LIS uitgegroeid tot een expertisecentrum op het gebied van kansbepalende serumtesten voor Down syndroom en NBD. Op basis van die opgebouwde expertise werd een vijftal (combinaties van) testen geïdentificeerd als meest waarschijnlijke om opgenomen te worden in een nationaal screeningsprogramma. De kosten en effecten hiervan werden vergeleken met het aanbod van een -diagnostische- vlokcentest of vruchtwaterpunctie aan zwangeren van 36 jaar en ouder, het vigerend standaard aanbod. Door het Centrum voor Preventie- en Zorgonderzoek (PZO) van het RIVM zijn de kosten en effecten van de vijf verschillende (combinaties van) testen doorgerekend.

De kosten van alle onderdelen van het screeningsproces (van de counseling tot het einde van de zwangerschap) en de kansen op verschillende uitkomsten gedurende dat proces werden geïnventariseerd. Deze parameters werden in een beslismodel verwerkt en daarmee werden, ter illustratie, twee verschillende scenario's doorgerekend. In het eerste scenario, dat model staat voor een ruim aanbod aan testen, wordt aangenomen dat 50% van alle zwangeren deelneemt aan een screeningsprogramma voor Down syndroom (ca. 100.000 zwangeren). In het tweede scenario, dat model staat voor een beperkt aanbod, neemt 50% van de zwangeren van 36 jaar en ouder (ca. 14.000 zwangeren) deel aan een screeningsprogramma. Vergeleken werden de kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom en de verhouding tussen het aantal gedetecteerde Down syndroom gevallen en het aantal abortussen dat door de screening veroorzaakt wordt (detectie-iatrogene abortus ratio). Omdat met sommige screeningsmethoden ook NBD kunnen worden opgespoord, werden ook de extra kosten en extra effecten hiervan meegenomen in de analyse. Om de robuustheid van de uitkomsten te onderzoeken wordt zowel een gevoeligheids- als een onzekerheidsanalyse beschreven in dit rapport.

Uit de KEA blijkt dat kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom liggen tussen €100.000 en €199.000 in scenario 1 en tussen €31.000 en €62.000 in scenario 2. De detectie-iatr. abortus ratio in scenario 1 varieert van 0,2 tot 8,7 en in scenario 2 van 0,6 tot 23,0. Afhankelijk van de test variëren de totale kosten van een screeningsprogramma tussen €10,2 miljoen en €38,0 miljoen in scenario 1 en tussen €1,4 miljoen en €5,3 miljoen in scenario 2. Op het gebied van kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom presteren de screeningsmethoden gebaseerd op serumtesten (triple test en eerste trimester dubbeltest) relatief gunstig. Vooral testen die mede gebaseerd zijn op de resultaten van een NT-meting hebben een relatief gunstige detectie-iatr. abortus ratio.

Dit rapport beschrijft een flexibel beslismodel, waarmee naast de beschreven screeningsmethoden, scenario's en modelparameters andere, mogelijk in de toekomst beschikbare, methoden en parameters, eenvoudig kunnen worden doorgerekend. Daarnaast levert dit rapport getallen op waarmee de afweging van de voor- en nadelen van de op dit moment beschikbare screeningsmethoden gemaakt kan worden.

## Lijst van begrippen en afkortingen

- Abortus: iatrogene: door vruchtwaterpunctie of vlokkentest veroorzaakte abortus.  
spontane: spontaan optredende abortus of doodgeboorte gedurende de zwangerschap  
geïnduceerde: door de zwangere gevraagde zwangerschapsbeëindiging.
- Binomiale verdeling: kansverdeling van variabelen die slechts een paar waarden kunnen aannemen.
- Detectie-iatr. abortus ratio: het aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom of NBD in verhouding tot het aantal door vruchtwaterpunctie of vlokkentest veroorzaakte iatrogene abortussen.
- DR (detection rate): sensitiviteit, dat wil zeggen het percentage foetussen met Down syndroom of NBD, waarbij de kansbepalende test terecht een verhoogde kans voorspelt.
- Driehoeksverdeling: Kansverdeling die gebruikt wordt als de meest waarschijnlijke en de laagst en hoogst mogelijke waarden van een variabele bekend zijn.
- FPR (false positive rate): het percentage gezonde foetussen, waarbij de kansbepalende test onterecht een verhoogde kans voorspelt.
- Iatr. Abortus: iatrogene abortus
- KEA: kosten-effectiviteitsanalyse.
- Kosten-detectieratio: de kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom of een neuraalbuisdefect.
- NBD: neuraalbuisdefecten.
- NT (nuchal translucency): nekplooimeting via echografie
- Specificiteit: het percentage gezonde foetussen, waarbij de kansbepalende test terecht een normale kans voorspelt.
- Standaard aanbod: het wettelijk vastgestelde aanbod van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie aan zwangeren die in de 18<sup>e</sup> week van de zwangerschap 36 jaar of ouder zijn.

# 1 Inleiding

## 1.1 Down syndroom

Down syndroom is een chromosoomafwijking die wordt gekenmerkt door een in ernst variërende handicap, een verhoogd risico op congenitale en verworven afwijkingen aan diverse orgaansystemen, snelle veroudering en een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer. De oorzaak van Down syndroom is de aanwezigheid van een extra exemplaar van het chromosoom nummer 21 (trisomie 21).

De geboorteprevalentie van Down syndroom zou in Nederland ongeveer 1:500 zijn, als prenatale screening en de daaruit voortkomende zwangerschapsafbrekingen niet plaats zouden vinden. Deze prevalentie is het gemiddelde van alle levendgeborenen, ongeacht de leeftijd van de moeder. Het risico op het krijgen van een kind met Down syndroom neemt toe met de leeftijd van de moeder: van 1:1500 voor een 20-jarige tot 1:30 voor een 45-jarige. Voor een 36-jarige is dit 1:300. Bij de huidige leeftijdsopbouw van zwangeren wordt iets minder dan de helft van de kinderen met Down syndroom geboren uit moeders die 36 jaar of ouder zijn (berekening op basis van gegevens van het CBS (2003) en Cuckle et al. (1987)).

## 1.2 Neuraalbuisdefecten

Neuraalbuisdefecten (NBD) zijn defecten aan het centrale zenuwstelsel als gevolg van een onvoldedige sluiting van de neurale buis in de vierde week van de zwangerschap. Uit de neurale buis ontwikkelen zich het ruggenmerg en de hersenen. Bij een onvoldedige sluiting van het onderste deel ontstaat een weefseluitstulping ter hoogte van de lage rug en spreekt men van spina bifida. Als de uitstulping bedekt is met huid of een dikke membraan gaat het om gesloten spina bifida. Is de uitstulping met een dunne (snel scheurende) membraan of helemaal niet bedekt, dan betreft het de open vorm, het zogenaamde 'open ruggetje'. De prognose bij spina bifida wordt bepaald door de aard en plaats van het defect. De open vorm leidt tot ernstigere afwijkingen dan de gesloten vorm. De symptomen bestaan uit in ernst variërende neurologische uitval, waaronder verlammingen, anatomische afwijkingen, verslechterde blaasfunctie en hydrocefalie ('waterhoofd'). Bij anencefalie bevindt het sluitingsdefect zich op de plaats van de hersenaanleg, wat leidt tot een (gedeeltelijke) afwezigheid van de schedel en hersenen. Hierdoor is anencefalie niet met het leven verenigbaar.

In Nederland zijn gegevens beschikbaar over de totale prevalentie van NBD. Met totale prevalentie wordt bedoeld de geboorteprevalentie inclusief doodgeborenen kinderen, foetale sterfte na 16 weken en zwangerschapsafbrekingen wegens NBD. In de periode 1996-2000 bedroeg deze ongeveer 1 per 1000 (Anthony et al., 2003). Ongeveer eenderde van de totale prevalentie betreft anencefalieën.

### 1.3 Prenatale screening

Vanaf de tweede helft van de jaren zestig is het mogelijk chromosoomonderzoek te doen op foetale cellen die door middel van een vruchtwaterpunctie via de buikwand verkregen zijn. Sinds de jaren tachtig wordt voor het vaststellen van Down syndroom ook de vlokcentest gebruikt. De vlokcentest kan via de baarmoedermond (transcervicaal) of via de buikwand (transabdominaal) worden uitgevoerd. Deze kan al vroeg in de zwangerschap (rond het einde van het eerste trimester) worden uitgevoerd, terwijl een vruchtwaterpunctie plaatsvindt bij een zwangerschapsduur van 16-18 weken. In tegenstelling tot de vlokcentest kan de vruchtwaterpunctie ook gebruikt worden voor de bepaling van de concentratie alfafoetoproteïne (AFP) in het vruchtwater, waarmee open NBD kunnen worden vastgesteld. Daarnaast kan ook echoscopisch onderzoek voor detectie van NBD gebruikt worden, bij een zwangerschapsduur van 18-20 weken.

Met de vruchtwaterpunctie en de vlokcentest kan met vrijwel volledige zekerheid vastgesteld worden of de foetus met Down syndroom of NBD. Beide testen worden daarom als diagnostische testen beschouwd (NVOG, 2003). Zij kunnen echter vanwege hun invasieve karakter een zgn. iatrogene abortus veroorzaken. Echoscopie voor NBD kent dit probleem niet, maar is alleen als diagnostisch te beschouwen in het geval van detectie van anencefalie. Inmiddels is gebleken dat ook andere indicatoren dan de leeftijd van de moeder een bruikbaar criterium kunnen opleveren voor de beslissing al dan niet prenatale diagnostiek uit te laten voeren. Deze indicatoren worden gemeten via niet-invasieve, kansbepalende testen.

Er bestaan verschillende kansbepalende testen die in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap plaats kunnen vinden. Deze testen bestaan uit meting van de concentratie van verschillende biochemische parameters in het bloed van de zwangere (serumtesten) of uit meting van de nekplooi van de foetus met behulp van echoscopie. Eén van deze testen, de triple test, kan ook gebruikt worden voor NBD. De uitslagen van de verschillende testen worden gepresenteerd als een kans op het krijgen van een kind met Down syndroom of NBD. Deze kans op Down syndroom of NBD wordt voor een individuele zwangere vastgesteld in een aantal stappen.

Ten eerste wordt voor elke testparameter de mediane waarde van onaangedane zwangerschappen vastgesteld op basis van een groot aantal testuitslagen. Vervolgens wordt de waarde van een testparameter bij een individuele zwangere uitgedrukt als een aantal malen de mediane waarde van die testparameter bij een bepaalde zwangerschapsduur, de zogenaamde Multiple-of-the-mean (MoM). Daarna wordt de likelihood ratio (LR) bepaald: de verhouding tussen de waarschijnlijkheid dat een MoM waarde tot de verdeling van aangedane zwangerschappen behoort en de waarschijnlijkheid dat deze tot een niet-aangedane zwangerschap behoort.

Voor de berekening van de kans op Down syndroom of NBD worden de LR vermenigvuldigd met de a-priori leeftijds kans van de zwangere. Het resultaat is een kans van 1:p, die vergeleken wordt met het vastgestelde afkappunt van 1:250. Als deze kans hoger is dan het afkappunt, wordt de zwangere een diagnostische test aangeboden om met zekerheid vast te stellen of de foetus is aangedaan door Down syndroom of NBD of niet. Bij NBD wordt ook vaak een vast afkappunt van 2,5 MoM gehanteerd. (Schielen et al., 2002). Een testuitslag beneden het afkappunt geeft geen aanleiding tot diagnostiek, maar gezien het kansbepalende karakter van de test blijft er een geringe kans bestaan dat de foetus toch is aangedaan door Down syndroom of NBD.



In Nederland wordt zwangeren die in de 18<sup>e</sup> week van de zwangerschap 36 jaar of ouder zijn de mogelijkheid geboden een vruchtwateronderzoek of vlokcentest te laten verrichten. Ongeveer eenderde van de zwangeren van 36 jaar en ouder maakt hiervan gebruik (WPD, 2001). In 1992 was dit nog ongeveer de helft. De daling van deelname wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door het feit dat een deel van de zwangeren van 36 jaar en ouder al een kansbepalende test heeft ondergaan, en op basis van een gunstige testuitslag van een invasieve diagnostiek heeft afgezien.

Kansbepalende testen mogen in Nederland niet worden aangeboden aan de zwangere. Pas op uitdrukkelijk verzoek van de zwangere zelf mag een kansbepalende test worden uitgevoerd. Mede door het verschijnen van een rapport van de Gezondheidsraad in 2001 (Gezondheidsraad, 2001), waarin het aanbieden van kansbepalende testen wordt geadviseerd, is de praktijk echter aan het veranderen. Zwangerschapsbegeleiders neigen ertoe meer dan voorheen de mogelijkheden van kansbepalende testen te bespreken. Jaarlijks worden er mede daardoor inmiddels enige tienduizenden nekplooimetingen uitgevoerd en in totaal zo'n tienduizend biochemische bepalingen, zowel in het 1<sup>e</sup> als in het 2<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap (Schielen en Loeber, 2003).

#### 1.4 Doel van dit onderzoek

Het doel van het in dit rapport beschreven onderzoek is het bepalen van de kosten-effectiviteit van de diverse in Nederland beschikbare prenatale screeningsmethoden voor Down syndroom. Omdat sommige van de methoden ook gebruikt kunnen worden voor het opsporen van NBD, wordt in dit onderzoek ook de kosten-effectiviteit van de screening op NBD geraamd. Naast de kosten-effectiviteit, in termen van kosten per gedetecteerd geval, wordt de verhouding bepaald van het aantal gedetecteerde gevallen tot het aantal veroorzaakte abortussen voor elke screeningsmethode.

In dit onderzoek wordt met screeningsmethode het totale screeningsproces bedoeld. Dit kan dus zijn een kansbepalende test, eventueel gevolgd door een diagnostische test en eventueel gevolgd door een geïnduceerde abortus.

In de voor dit onderzoek uitgevoerde kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) worden zes screeningsmethoden vergeleken: vijf kansbepalende methoden en het aanbod van een directe vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Dit laatste aanbod zal in dit rapport 'standaard aanbod' worden genoemd. Elke kansbepalende methode bevat een kansbepalende test of een combinatie van kansbepalende testen. Hieronder volgt een beknopte beschrijving van deze methoden:

##### 1. Eerste trimester dubbeltest

De eerste trimester dubbeltest is een serumtest, waarbij de concentratie van twee biochemische parameters wordt gemeten: pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) en de vrije beta-fractie van choriongonadotropine (free  $\beta$ -hCG). De eerste trimester dubbeltest kan vanaf de 8<sup>e</sup> tot en met de 13<sup>e</sup> zwangerschapsweek plaatsvinden, maar geeft het beste resultaat in de 10<sup>e</sup> en de 11<sup>e</sup> week.

2. Triple test  
De triple test is een serumtest, waarbij de concentratie van drie biochemische parameters wordt gemeten: alfafoetoproteïne (AFP), ongeconjugerd oestriol (uE3) en free  $\beta$ -hCG. De concentratie AFP geeft zowel informatie over het risico op Down syndroom als over het risico op open NBD. De triple test wordt uitgevoerd vanaf de 14<sup>e</sup> zwangerschapsweek (voor Down syndroom) en vanaf de 15<sup>e</sup> week (voor NBD) tot en met de 22<sup>e</sup> week, waarbij de 16<sup>e</sup> week het meest geschikt is om zowel het risico op Down als het risico op NBD te kunnen bepalen.
3. Nekplooiemeting (NT: nuchal translucency)  
Bij de nekplooiemeting wordt echoscopisch de dikte van een onderhuidse vochtophoping in de nekregio van de foetus gemeten. Deze test geeft het beste resultaat vanaf 11<sup>e</sup> tot en met de 13<sup>e</sup> zwangerschapsweek.
4. Gecombineerde test: eerste trimester dubbeltest gecombineerd met NT-meting  
Bij een combinatie van de eerste trimester dubbeltest en de NT-meting is de uitslag van de serumtest pas beschikbaar nadat de NT-meting is uitgevoerd, omdat een gecombineerd risico wordt berekend uit beide testen.
5. Geïntegreerde test: eerste trimester PAPP-A-meting en NT-meting gecombineerd met de triple test.  
Bij de geïntegreerde test worden in het eerste trimester PAPP-A en NT gemeten en in het tweede trimester de triple test uitgevoerd. De testuitslag zal na het uitvoeren van de triple test beschikbaar komen omdat een gecombineerd risico wordt berekend uit de drie testen.

Een relatief veel gebruikte serumparameter bij de risicobepaling is inhibine-A. Inhibine-A maakt onderdeel uit van de zgn. quadruple test (risicobepaling na meting van AFP, uE3, free  $\beta$ -hCG en inhibine-A in het tweede trimester van de zwangerschap). Ook bij de geïntegreerde test wordt inhibine-A wel gebruikt. Er zijn echter veel problemen met de uitvoering van inhibine-A bepalingen en de betrouwbaarheid van de gemeten concentraties. Om die reden wordt deze parameter hier niet nader uitgewerkt. Overigens wordt, omwille van de vergelijkbaarheid met andere onderzoeken, op verschillende plaatsen in dit rapport de invloed van de inhibine-A parameter wel kort besproken.

In het model kan iedere denkbare combinatie van aanbod, populatiegrootte, leeftijdsgrens en deelnamepercentage worden uitgewerkt. Een voorspelling betreffende deze uitgangsvARIABLEN in een toekomstig nationaal screeningsprogramma is op dit moment nauwelijks te maken. Het uitwerken van tientallen scenario's is daarom weinig zinvol. In dit rapport is dus gekozen voor het uitwerken van twee scenario's die robuust het verschil illustreren tussen een ruim aanbod van risicoschattende testen, nl. aan alle zwangeren, en een beperkt aanbod, aan zwangeren van 36 jaar en ouder. Bij het beschikbaar komen van betere gegevens, bijvoorbeeld de vaststelling van testkeuzes en leeftijdsgrenzen of gefundeerde voorspellingen over deelnamepercentages, kunnen de uitwerkingen eenvoudig worden bijgesteld, uitgebreid en verfijnd.

Twee verschillende scenario's worden met elkaar vergeleken:

1. alle zwangeren krijgen één van de vijf kansbepalende testen zoals hierboven weergegeven aangeboden, waarbij afhankelijk van de uitslag eventueel een diagnostische test wordt aangeboden.
2. alleen zwangeren van 36 jaar en ouder krijgen één van de vijf kansbepalende testen of het standaard aanbod aangeboden. Afhankelijk van de uitslag van de kansbepalende testen wordt eventueel een diagnostische test aangeboden.

Hoewel vanwege het invasieve karakter van diagnostische testen al duidelijk is dat het standaard aanbieden van diagnostische testen aan alle zwangeren niet tot de reële beleidsopties behoort (o.a. vanwege het grote aantal te verwachten abortussen als gevolg van het uitvoeren van de diagnostische testen), wordt ter vergelijking van dit standaard aanbod met de kansbepalende testen in scenario 1 ook de kosten-effectiviteit van het standaard aanbod voor alle zwangeren berekend.

De volgende uitkomstmaten worden berekend:

- Kosten-detectieratio's: de kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom of NBD.
- Detectie-iatr. abortus ratio's: het aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom of NBD in verhouding tot het aantal door vruchtwaterpunctie of vlokkentest veroorzaakte abortussen.

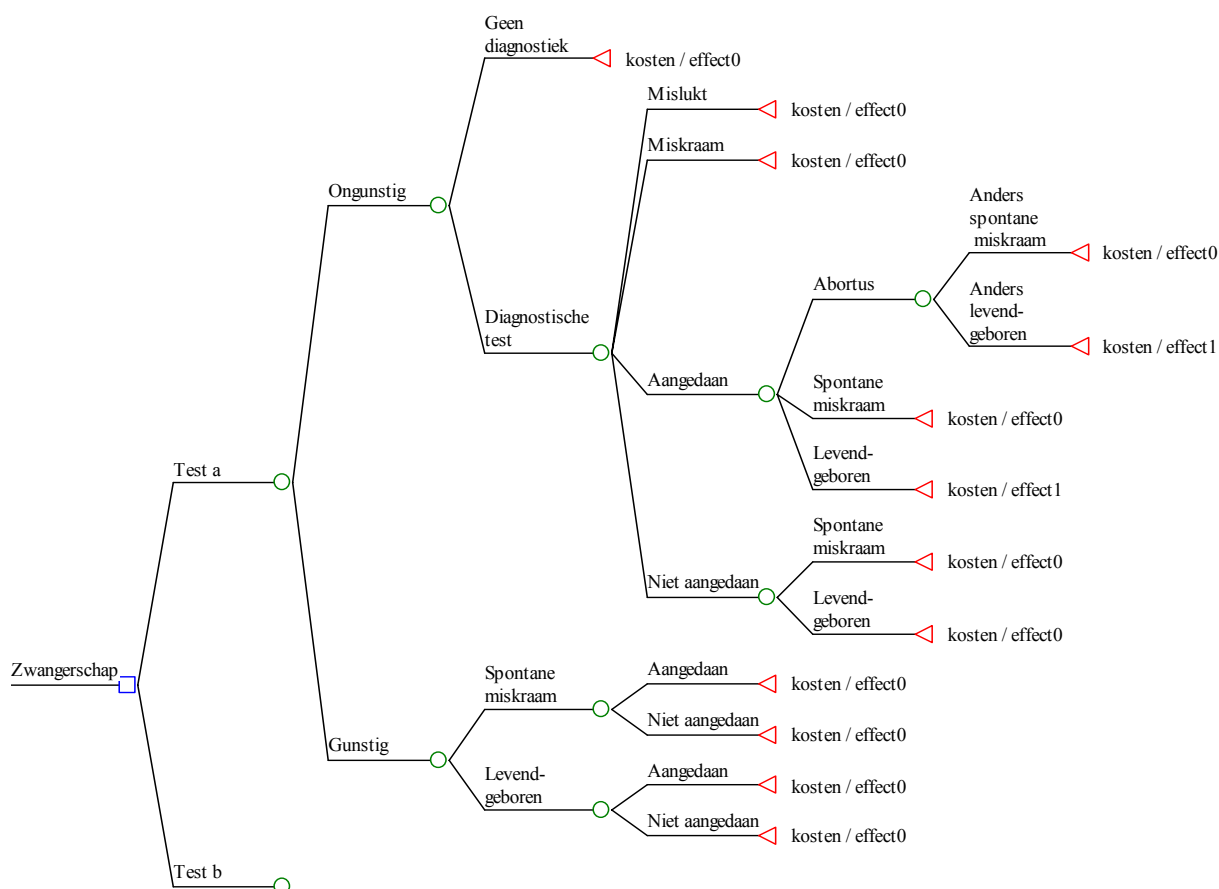
## 2 Methoden

### 2.1 Inleiding

Er wordt een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) uitgevoerd waarin de kosten en effecten van verschillende kansbepalende screeningsmethoden vergeleken worden met de kosten en effecten van het standaard aanbod. De kosten betreffen de gezondheidszorgkosten van de screeningsmethoden. Eventuele besparingen op zorgkosten of maatschappelijke kosten als gevolg van het verminderd voorkomen van Down syndroom en NBD worden in deze KEA niet meegenomen. De effecten worden uitgedrukt in het aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom en NBD en in de detectie-iatr. abortus ratio.

### 2.2 Beslismodel

Om de KEA te kunnen uitvoeren is met behulp van het programma DATA Pro (Treeage Software, Inc.) een beslisboom opgesteld. Een beslisboom bestaat uit een reeks beslissings- en kansknopen. De eerste knoop in de boom drukt een beslissing uit: een zwangere heeft de keus uit het laten uitvoeren van één (combinatie van) kansbepalende test(s), een directe vlokcentest of vruchtwaterpunctie, of niets doen. Alle volgende knopen zijn kansknopen, zie Figuur 1. Omwille van de duidelijkheid is deze figuur een vereenvoudigde weergave van de daadwerkelijk gebruikte beslisboom.



Figuur 1 Deel van een beslisboom van kansbepalende prenatale screening (vereenvoudigd)

Bij elke kansbepalende test hoort een kans op een gunstige of ongunstige uitslag. Na een ongunstige uitslag is er een bepaalde kans dat de zwangere een diagnostische test wil. Bij een uitslag die wijst op Down syndroom wordt er in de beslisboom van uitgegaan dat na een kansbepalende test in het eerste trimester een vlokcentest wordt aangeboden en na een test in het tweede trimester een vruchtwaterpunctie. In het geval van een ongunstige uitslag voor NBD wordt ervan uitgegaan dat er een echoscopisch onderzoek wordt aangeboden. Hierbij is aangenomen dat de kans op een levendgeboren kind dat zowel Down syndroom als een NBD heeft nul is.

Na de diagnostische testen zijn in de boom kansen geïntroduceerd op een mislukte diagnostische test, een door vlokcentest of vruchtwaterpunctie geïnduceerde abortus, een aangedane foetus en een niet aangedane foetus. Na de diagnose Down syndroom of NBD zijn kansen geïntroduceerd op door de zwangere gekozen abortus, op een spontane abortus (of doodgeboorte; zie Lijst van begrippen en afkortingen) in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en op een levendgeborene met de aandoening. Bij de kansen op een spontane abortus is rekening gehouden met het feit dat de kans daarop bij een aangedane zwangerschap groter is dan bij een niet-aangedane zwangerschap.

De eindpunten van de beslisboom zijn kosten en effecten. Voor elk mogelijk proces van prenatale testen en eventueel daarop volgende interventies zijn de kosten berekend. De effecten zijn in de beslisboom gewaardeerd met nul of één, afhankelijk van de uitkomst. De uitkomsten ‘gedetecteerde aangedane levendgeborene’ en ‘geïnduceerde abortus van een aangedane foetus die anders levendgeboren zou zijn’ hebben de waarde één, de overige uitkomsten hebben de waarde nul. De detectie van een aangedane foetus in een zwangerschap die geëindigd zou zijn in een spontane abortus heeft dus de waarde nul.

Het model start op het tijdstip van eerste trimester screening. Dit betekent dat met de kosten per zwangere de gemiddelde kosten per zwangere gerekend vanaf het eerste trimester worden bedoeld. Aangezien de kans op een spontane miskraam in de periode tussen eerste en tweede trimester screening is ingebouwd in het model (zie hierboven), kunnen de totale kosten en detectie zowel bij eerste als bij tweede trimester testen berekend worden door de kosten en effectiviteit per zwangere te vermenigvuldigen met het aantal zwangeren op het tijdstip van eerste trimester screening in de twee voorbeeldscenario's (zie par. 2.3.5).

## 2.3 Modelparameters

In deze paragraaf worden de modelparameters voor de beslisboom gepresenteerd. Deze invoergegevens hebben onder andere betrekking op de kosten van screening, de mate waarin een kansbepalende test de uitkomst goed voorspelt (sensitiviteit en specificiteit), de prevalentie van Down syndroom of NBD zwangerschappen en de kans op een abortus. Met behulp van Medline is gezocht naar literatuur over de meest waarschijnlijke waarden van deze parameters. Dit geldt echter niet voor de kostengegevens, omdat hiervoor gebruik is gemaakt van CTG-tarieven en kost-of richtlijnrijzen (zie paragraaf 2.3.4). De volgende zoektermen, synoniemen en gerelateerde termen zijn hierbij gebruikt: Down's syndrome, chromosomal, aneuploid, neural tube defects, anomalies, prenatal screening, triple test, AFP, uE3, hCG, PAPP-A, inhibin-A, ultra-sound, nuchal translucency, prenatal diagnostics, amniocentesis, chorionic villus sampling, fetal loss, termination, stillbirth, incidence en prevalence.

Als er resultaten uit meerdere studies worden gebruikt om de waarde voor een modelparameter van de beslisboom te bepalen, wordt het met de variantie gewogen gemiddelde van de studies genomen (Rothman en Greenland, 1998). Hierbij wordt aangenomen dat de studies dezelfde waarde schatten, zodat verschillen tussen deze schattingen volledig aan toeval kunnen worden toegeschreven.

### 2.3.1 Prevalentie van Down syndroom en NBD

De geboorteprevalenties van Down syndroom en NBD op een bepaald moment in de zwangerschap zijn gecorrigeerd voor de risico's op een spontane abortus vanaf dat moment. Voor de beslisboom zijn de prevalenties op het moment van eerste en tweede trimester screening nodig. De criteria die werden gebruikt om de diverse prevalentiestudies te beoordelen zijn:

- De zwangerschapsduur op het tijdstip van dataverzameling is bekend.
- Voor de prevalentie van Down syndroom:
  - o Studies dienen te stammen uit de tijd van vóór de introductie van prenatale diagnostiek of gecorrigeerd te zijn voor het aantal (spontane) abortussen.
  - o Er moet rekening worden gehouden met de leeftijdsverdeling van de studiepopulatie.
- Voor de prevalentie van NBD:
  - o Er moeten Nederlandse datasets worden gebruikt, omdat de prevalentie verschilt tussen landen.
  - o Alleen datasets vanaf 1993 worden gebruikt. Hiermee wordt een eventueel gunstig effect van toegenomen foliumzuurgebruik meegenomen, omdat in 1993 voor het eerst advies hierover is gegeven (Van der Pal-de Bruin et al., 2000).

Voor de geboorteprevalentie van Down syndroom (Tabel 1) is het gemiddeld aantal levendgeborenen naar leeftijd van de zwangere in de periode 1995-2001 in Nederland (CBS, 2003) vermenigvuldigd met de leeftijdspecifieke kans op een levendgeboren kind met Down syndroom. De uitkomsten zijn bij elkaar opgeteld en gedeeld door het totale aantal levendgeborenen. Voor de leeftijdspecifieke kans is gebruik gemaakt van de studies van Cuckle et al. (1987) en Morris et al. (2002).

Cuckle et al. gebruiken voor deze kans de formule:

$0,000627 + \exp(-16,2395 + 0,286 * MA)$  waarbij MA de maternale leeftijd is.

Morris et al. gebruiken hiervoor de formule:

$1 / (1 + \exp(7,330 - 4,211 / (1 + \exp(-0,282 * (MA - 37,23)))))$ .

Beide formules zijn gecombineerd met de voornoemde Nederlandse leeftijdsverdeling, waarna een gewogen gemiddelde is berekend van beide combinaties. Voor de prevalenties tijdens de zwangerschap is de geboorteprevalentie gecorrigeerd voor risico's op een spontane abortus (zie paragraaf 2.3.3).

*Tabel 1 Down syndroom: prevalentie tijdens de zwangerschap en geboorteprevalentie (aantal per 1000)*

	Prevalentie op tijdstip van eerste trimester screening	Prevalentie op tijdstip van tweede trimester screening	Geboorteprevalentie van Down syndroom	Studie
Alle zwangeren	2,88	2,37	1,92	Cuckle et al., 1987
	3,11	2,57	2,08	Morris, 2002
Waarde voor model*	3,00	2,47	2,00	
Leeftijd zwangere 36 jaar en ouder	9,14	7,54	6,10	Cuckle et al., 1987
	10,79	8,90	7,21	Morris, 2002
Waarde voor model*	9,96	8,22	6,66	

\*met variantie gewogen gemiddelde van de studies (Rothman en Greenland, 1998)

Voor de prevalentie van NBD in Nederland op het tijdstip van tweede trimester screening zijn gegevens gebruikt die de totale prevalentie vanaf 16 weken zwangerschap weergeven. Deze was in de periode 1996-2000 1,06 per 1000 zwangerschappen (berekening op basis van Anthony (2003)).

### 2.3.2 Sensitiviteit en specificiteit van de kansbepalende testen

De mate waarin een test de zwangerschapsuitkomst goed voorspelt, wordt beschreven door de sensitiviteit en de specificiteit van de test. De sensitiviteit (ofwel DR: detection rate) van een kansbepalende test geeft aan bij welk percentage van de foetussen met Down of NBD de test terecht een verhoogde kans voorspelt. De specificiteit geeft aan bij welk percentage van de gezonde foetussen de kansbepalende test terecht een normale kans voorspelt. Het complement van de specificiteit (FPR: false positive rate), geeft aan bij welk percentage van de gezonde foetussen de kansbepalende test onterecht een verhoogde kans voorspelt (Bouter en Van Dongen, 1995).

Voor het bepalen van de modelparameters voor sensitiviteit en FPR van de kansbepalende testen wat betreft Down syndroom is een meta-analyse van Cuckle en Arbuzova (te verschijnen/in druk) gebruikt (Tabel 2). Hierin worden alle kansbepalende testen besproken die in de KEA zijn meegenomen. Deze meta-analyse voldoet aan de volgende criteria:

- De testen zijn gedaan op het juiste tijdstip in de zwangerschap.
- Voor serumtesten:
  - o De zwangerschapsduur is grotendeels bepaald met behulp van een termijnecho. Dit maakt de resultaten van kansbepalende testen nauwkeuriger, wat leidt tot een grotere sensitiviteit en een kleinere FPR (Wald et al., 1992).
  - o Er is grotendeels gecorrigeerd voor het gewicht van de moeder bij serumparameters waarin gewicht een rol speelt. Voor sommige serumparameters is aangetoond dat deze correctie leidt tot een grotere sensitiviteit en een kleinere FPR, doordat de resultaten van kansbepalende testen nauwkeuriger worden (Wald et al., 1992).
- De leeftijd van de moeder is gebruikt om het risico op Down syndroom te berekenen.
- De follow-up van de studiepoppulatie is 100% of er is gecorrigeerd voor verificatiebias. Bij deze vorm van vertekening wordt een aantal door de test gemiste gevallen van Down syndroom die eindigen in een spontane abortus niet gemeld. Aangezien Down syndroom zwangerschappen

vaker in een spontane abortus eindigen dat niet aangedane zwangerschappen, zou de sensitiviteit worden overschat, zodat correctie hiervoor nodig is.

- De gegevens betreffen de waarden bij het in Nederland gehanteerde afkappunt.

De aantallen Down syndroom zwangerschappen en onaangedane zwangerschappen in deze studie zijn afkomstig uit verschillende populaties en zijn dus geen precieze indicatie voor de prevalentie van Down syndroom in Nederland.

*Tabel 2 Sensitiviteit en FPR van kansbepalende testen op Downsyndroom bij een afkappunt van 1:250 (in percentages)*

	Sensitiviteit	FPR	Aantal Down syndroom zwangerschappen in meta-analyse*	Aantal onaangedane Zwangerschappen in meta-analyse*
Eerste trimester dubbeltest	63,1	4,8	249	11019
Triple test	65,1	4,7	477	18497
NT-meting	70,6	2,4	703	5177
Gecombineerde test	81,8	2,1	249	5177
Geïntegreerde test	86,0	1,7	249	5177

Bron: Cuckle en Arbuzova, te verschijnen / in druk

\*aantallen Down syndroom zwangerschappen en onaangedane zwangerschappen zijn niet afkomstig uit dezelfde populaties

De waarden van sensitiviteit en FPR van kansbepalende testen met betrekking tot NBD zijn gewogen gemiddelden berekend uit de resultaten van verschillende studies. In Tabel 3 worden de sensitiviteit en FPR voor NBD testen bij een afkappunt van 2,5 MoM weergegeven. De aantallen NBD zwangerschappen en onaangedane zwangerschappen in deze studie zijn afkomstig uit verschillende populaties en zijn dus geen precieze indicatie voor de prevalentie van NBD in Nederland.

*Tabel 3 Sensitiviteit en FPR van testen op NBD bij een afkappunt van 2,5 MoM (in percentages)*

	Sensitiviteit*	FPR *	Aantal NBD zwangerschappen in studie	Aantal onaangedane zwangerschappen in studie	Studie
AFP in triple test	83,6	3	301	18.684	Wald, 1977
	94	3,8	18	6.425	Wald, 1979
	80	1,8	10	4.362	Kriek, 1994
Waarde voor model**	84,7	2,9	329	29.471	
2e trimester echoscopie (Spina bifida)	75	0	252	670.224	Boyd, 2000
	71	0	73	123.872	Vos, 2000
	Waarde voor model**	74,2	0	325	794.096

\*voor AFP bij een afkappunt van 2,5 MoM, voor echoscopie bij FPR  $\approx$  0%;

\*\*met variantie gewogen gemiddelde van de studies (Rothman en Greenland, 1998)

### 2.3.3 Abortuskansen

De abortuskans bij een vruchtwaterpunctie wordt in het algemeen verondersteld ongeveer 1% te zijn (Tabor et al., 1986). Recentere studies wijzen erop dat de abortuskans kleiner zou kunnen zijn: 0,5% voor de vlokcentest en 0,3% voor de vruchtwaterpunctie (Heckerling en Verp, 1991). Omdat er (nog) geen duidelijkheid is over het juiste percentage, en een gemiddelde daardoor moeilijk te bepalen is, wordt de invloed van aannames omtrent dit percentage in een gevoeligheidsanalyse doorgerekend.



Naar de kans op een spontane abortus bij de hele populatie van zwangeren zijn veel studies verricht, maar de meeste zijn gericht op de kans in een bepaalde periode van de zwangerschap. Echter, voor de KEA is de spontane abortuskans tot het einde van de zwangerschap vereist. In een studie waarin zowel vanaf eerste als tweede trimester screening de spontane abortuskans tot 28 weken zwangerschap is bepaald, zijn deze respectievelijk 2,7% en 1,2% (Liu et al., 1987).

Voor de kans op een spontane abortus bij Down syndroom wordt een samenvatting van studies gebruikt van Spencer (2001). Hierin is de spontane abortuskans vanaf het eerste trimester 35% en vanaf het tweede trimester 20% (berekening van met variantie gewogen gemiddelden van de studies (Rothman en Greenland, 1998)).

De kans op een spontane abortus bij NBD is moeilijker te bepalen, omdat er geen studies zijn gevonden die én het aantal abortussen én het aantal levendgeborenen presenteren. Daarom is ervoor gekozen de Nederlandse gegevens over het aantal congenitale afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel en zintuigen, waarvan NBD de grootste groep vormen, te gebruiken (Anthony et al., 2003). Hiervan wordt de totale prevalentie bij 16 weken zwangerschap en de geboorteprevalentie in de periode 1996-2000 gepresenteerd, waarbij de totale prevalentie vertroebeld wordt door het aantal abortussen. Doordat de totale prevalentie en de geboorteprevalentie op elkaar gedeeld zijn, betekent dit dus een overschatting van het abortuspercentage. Dit leidt tot een onderschatting van de kosten-effectiviteit. Het berekende abortuspercentage bedraagt 27% vanaf 16 weken.

#### **2.3.4 Kosten**

In Tabel 4 worden de kosten voor het uitvoeren van de kansbepalende en diagnostische testen alsmede de kosten van gerelateerd medisch handelen gepresenteerd. Er is zoveel mogelijk uitgegaan van gelijksoortige bronnen. Voor de kosten van de kansbepalende testen zijn grotendeels CTG-tarieven (CTG, 2003) gebruikt. Daarentegen is voor counseling de richtlijnprijs uit Oostenbrink et al. (2000) en voor risicoberekening de geschatte kostprijs van het RIVM gebruikt, omdat deze voor alle kansbepalende testen gelijk zijn. Bij gebrek aan gegevens over de reële kostprijs van diagnostische testen en geïnduceerde abortus is voor de kosten hiervan grotendeels uitgegaan van CTG-tarieven, inclusief toeslagpercentages per specialisme. De kosten in Tabel 4 zijn dus CTG-tarieven uit 2003, tenzij anders vermeld. De ramingen van de kost- en richtlijnprijzen zijn geïndexeerd, zodat alle kosten in de tabel betrekking hebben op het jaar 2003.

Tabel 4 Kosten van diagnostiek, kansbepaling, echo en geïnduceerde abortus (kosten in € 2003)

	Handeling		Totale kosten
	Type	Kosten	
Eerste trimester dubbeltest	bloedafname	11,50	85,86
	eerste trimester dubbeltest**	21,20	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Triple test	bloedafname	11,50	94,54
	triple test**	29,88	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
NT-meting	NT-meting****	143,00	196,16
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Gecombineerde test	bloedafname	11,50	228,86
	eerste trimester dubbeltest**	21,20	
	NT-meting	143,00	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Geïntegreerde test	bloedafname (2keer)	23,00	261,56
	PAPP-A meting**	12,52	
	triple test**	29,88	
	NT-meting	143,00	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Standaard aanbod vlokentest	vlokentest	328,00	366,00
	termijnecho	38,00	
Standaard aanbod vruchtwaterpunctie	vruchtwaterpunctie	328,00	366,00
	termijnecho	38,00	
Tweede trimester echo (groep 1)			143,00
Tweede trimester echo (groep 2)			435,00
Eerste trimester abortus	curettag	281,70	636,30
	verpleegdagen****	354,60	
Tweede trimester abortus	partus immaturus	590,18	1506,24
	verpleegdagen****	916,60	

\* duur counseling is 20 minuten, berekening uurtarief gynaecoloog volgens Oostenbrink et al. (2000);

\*\* inclusief 3.84 € verzendkosten volgens RIVM-kostprijs;

\*\*\* RIVM-kostprijs;

\*\*\*\* richtlijnprijs volgens Oostenbrink et al. (2000); aantal dagen volgens Prismant (2003)

\*\*\*\*\* Dit is gelijk aan het CTG tarief 'geavanceerd ultrageluid groep 1' (op advies Dr. J. Van Lith, persoonlijke communicatie)

### 2.3.5 Overige modelparameters

#### *Deelname aan screening*

Voor de vergelijking van de kosten en effecten van een ruim aanbod en een beperkt aanbod van risicoschattende testen zijn twee scenario's uitgewerkt. Het aantal zwangeren dat meedoet aan een screeningsprogramma is gebaseerd op het gemiddeld aantal bevallen vrouwen en het gemiddeld aantal bevallen vrouwen van 36 jaar en ouder tussen 1995-2001 (CBS (2003)), teruggerekend naar het tijdstip van 1<sup>e</sup> trimesterscreening. Verder is uitgegaan van een percentage zwangeren dat ingaat op het aanbod van prenatale screening op Down syndroom en NBD van 50%. Dit percentage is ruwweg gebaseerd op het deelnamepercentage van zwangeren van 36 jaar en ouder dat ingaat op het standaard aanbod uit de jaren voordat kansbepalende testen een rol gingen spelen (WPD, 2001). Voor scenario 1 (50% van alle zwangeren) resulteert dit in 99.719 deelnemers en voor scenario 2 (50% van alle zwangeren van 36 jaar en ouder) resulteert dit in 13.581 deelnemers.

#### *Deelname aan invasieve diagnostische testen*

Het percentage van vrouwen met een positieve kansbepalende testuitslag dat een diagnostische test laat doen is geen 100%. Over dit percentage zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar. Er is gebruik gemaakt van gegevens uit een studie van Spencer (1999), waarbij de deelname aan een vruchtwaterpunctie na een positieve testuitslag 83% bedraagt.

#### *Mislukken van invasieve testen*

Invasieve testen mislukken in een klein deel van de gevallen doordat niet voldoende geschikt onderzoeksmateriaal verkregen wordt of doordat de uitslag onduidelijk is. Als ervan uitgegaan wordt dat deze twee oorzaken niet tegelijk in een uitgevoerde test voorkomen, is voor de vruchtwaterpunctie de gezamenlijke kans hierop 1,4%, voor de transcervicale vlokentest 5,8% en voor de transabdominale vlokentest 2,3% (Wald et al., 1998).

#### *Keuze voor abortus na vaststelling Down syndroom of NBD*

In Nederland kiest het merendeel van de zwangeren voor abortus als is vastgesteld dat hun foetus is aangedaan door Down syndroom of NBD. Dit percentage was 95% in het geval van Down syndroom in 1998 (Gezondheidsraad, 2001). Anencefalie is een afwijking die niet met het leven verenigbaar is; in de analyse is aangenomen dat bij anencefalie de keuze voor abortus 100% is. Voor spina bifida was het percentage 92% bij diagnose vóór 24 weken zwangerschap. Dit percentage is afgeleid uit gegevens van drie Nederlandse centra uit de periode 1996-1999 (Gezondheidsraad, 2001).

## 2.4 Modelaanname

In het beslismodel zijn de volgende aanname gedefinieerd:

- Er is uitgegaan van het gemiddeld aantal levendgeborenen in Nederland in de periode 1995-2001 (CBS, 2003).
- In het standaard aanbod wordt bij 26% van de vrouwen een vlokentest gedaan en bij 74% een vruchtwaterpunctie (WPD, 2001).
- Alle zwangeren zijn op tijd voor een eerste trimester dubbeltest.
- Een termijnecho is uitgevoerd om de zwangerschapsduur te bepalen (Wald et al., 1992).
- Bij de triple test willen zwangeren zich zowel op Down syndroom als op NBD laten testen.

- Vlokkentest en vruchtwaterpunctie zijn diagnostisch, d.w.z. geven met 100 procent zekerheid weer of de baby Down syndroom of NBD heeft.
- Gespecialiseerde echoscopie in het tweede trimester is diagnostisch voor anencefalie.
- Na een positieve uitslag van een eerste trimester dubbeltest wordt een transcervicale vlokkentest aangeboden, na die van een NT-meting een abdominale vlokkentest. De aantallen van beide vlokkentesten in het standaard aanbod zijn vergelijkbaar (WPD, 2001). Daarom wordt in de beslisboom de gemiddelde kans op mislukken genomen.
- De kans op een spontane abortus is, afgezien van Down syndroom zwangerschappen, gelijk voor vrouwen van verschillende leeftijden. Dit is aangenomen omdat studies die de kans op een spontane abortus vermelden grotendeels gebaseerd zijn op vrouwen boven de 35. Hierdoor kan de toename van deze kans met de leeftijd, vooral voor vrouwen onder de 36 jaar, niet goed onderzocht worden (Cuckle en Arbuzova, te verschijnen/in druk).
- Voor alle gediagnosticeerde gevallen van Down syndroom en NBD geldt de mogelijkheid tot abortus. Dit is aangenomen omdat alle diagnostische testen vóór 24 weken gedaan kunnen zijn, de wettelijke grens waarbij nog abortussen uitgevoerd mogen worden in Nederland.
- In het model is ermee rekening gehouden dat alleen open NBD kunnen worden opgespoord met de triple test en de vruchtwaterpunctie. Het gebruikte percentage gesloten NBD is 10% (Gezondheidsraad, 2001). Verder is de verhouding anencefalie/spina bifida gesteld op 1:2 (Anthony et al., 2003).
- De leeftijdsverdeling van Nederlandse zwangeren is vergelijkbaar met die van de studies die gebruikt zijn om de mate waarin een kansbepalende test goed voorspelt te bepalen. Meestal betreft dit Engelse studiepopulaties.

## 2.5 Gevoeligheids- en onzekerheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse is het effect van variatie in de waarden van een aantal modelparameters op de kosten-detectieratio en de detectie-iatr. abortus ratio beoordeeld. Deze parameters zijn geselecteerd op basis van het te verwachten effect van het variëren van hun waarde. De in paragraaf 2.3.2. gepresenteerde meta-analyse van Cuckle en Arbuzova (te verschijnen/in druk) geeft geen uitsluitel over de minimum- en maximumwaarden van de relevante parameters. Daarom is voor deze gevoeligheidsanalyse een aanvullend literatuuronderzoek gedaan om deze waarden te achterhalen. Voor dit aanvullend literatuuronderzoek werden dezelfde selectiecriteria gehanteerd als in de meta-analyse van Cuckle en Arbuzova, maar het gehanteerde afkappunt in dit onderzoek is een FPR van 5% (zie paragraaf 2.3.2). De resultaten van dit onderzoek zijn opgenomen in Bijlage 2 van dit rapport. De modelparameters die in de gevoeligheidsanalyse gevarieerd zijn, worden gepresenteerd in Tabel 5. De modelparameters zijn gevarieerd tussen de minimum en maximum waarden uit de geselecteerde studies. Indien één studie is gebruikt voor een modelparameter zijn de minimum en maximum waarden in de gevoeligheidsanalyse geschat. De uitgangspunten voor de onzekerheidsanalyse staan in Tabel 6.

Tabel 5 *Uitgangspunten voor gevoeligheidsanalyse (in percentages)*

		Basiswaarde	Minimum	Maximum
DR Down syndroom testen	Eerste trimester dubbeltest	65	55	74
	Triple test	73	68	77
	NT-meting	74	73	79
	Gecombineerde test	88	86	92
	Geïntegreerde test	92	86*	98*
DR NBD testen	AFP in triple test	84	63	94
	Echoscopie (spina bifida)	74	71	75
Geboorteprevalentie Down syndroom		0,200	0,192	0,208
Prevalentie NBD bij 16 weken zwangerschap		0,106	0,091	0,124
Spontane abortuskans eerste trimester bij Downsyndroom zwangerschap		35	31	75
Spontane abortuskans tweede trimester bij Downsyndroom zwangerschap		20	12	50
Spontane abortuskans tweede trimester bij NBD zwangerschap		27	1,2*	50*
Spontane abortuskans eerste trimester totaal		2,7	2*	4*
Spontane abortuskans tweede trimester totaal		1,2	1*	2*
Abortuskans na vlokcentest		1	0,5	1
Abortuskans na vruchtwaterpunctie		1	0,3	1
Duur van counseling (minuten)		20	10*	30*
Deelnamepercentage screening		50	30*	70*
Deelnamepercentage invasieve diagnostiek na positieve uitslag		83	93*	73*

\*geen minimum en maximum uit geselecteerde studies, maar geschat minimum en maximum

Wanneer een modelparameter in de gevoeligheidsanalyse een verandering in uitkomstmaten van meer dan 5% veroorzaakt (zie paragraaf 3.3), is voor deze modelparameter een onzekerheidsanalyse met behulp van Monte Carlo simulatie uitgevoerd. Het doel van onzekerheidsanalyse is om een raming te geven van de onzekerheid rondom de kosten-detectieratio's in de basisraming. De onzekerheid in de modelparameters wordt beschreven met behulp van een kansverdeling. Voor de parameters 'iatrogene abortuskans na diagnostiek' en 'deelnamepercentage van de screening' bleek het niet mogelijk een goede verdeling van mogelijke waarden te bepalen uit de literatuur. Daarom is ervoor gekozen daarvoor slechts de resultaten van de gevoeligheidsanalyse te presenteren. Voor FPR-waarden van de kansbepalende testen geldt in feite het omgekeerde: deze konden niet worden beoordeeld in de gevoeligheidsanalyse en zijn daarom rechtstreeks meegenomen in de onzekerheidsanalyse. Voor de sensitiviteit en FPR van kansbepalende testen, prevalentie en de spontane abortuskans is een binomiale verdeling verondersteld met de gemiddelde waarde en de grootte van de populatie in de gebruikte studie(s) als parameters. Voor de duur van counseling wordt een driehoeksverdeling verondersteld met een minimum van 10 minuten, een maximum van 30 minuten en een meest waarschijnlijke duur van 20 minuten.

Tabel 6 *Uitgangspunten voor onzekerheidsanalyse*

		Verdeling	Parameters*
DR Down syndroom testen	Eerste trimester dubbeltest	Binomiale verdeling	0,631; 249
	Triple test		0,651; 477
	NT-meting		0,706; 703
	Gecombineerde test		0,818; 249
	Geïntegreerde test		0,86; 249
DR NBD testen	AFP in triple test	Binomiale verdeling	0,847; 329
	Echoscopie (spina bifida)		0,742; 325
FPR Down syndroom testen	Eerste trimester dubbeltest	Binomiale verdeling	0,048; 11.019
	Triple test		0,047; 18.497
	NT-meting		0,024; 5.177
	Gecombineerde test		0,021; 5.177
	Geïntegreerde test		0,017; 5.177
FPR AFP in triple test NBD		Binomiale verdeling	0,029; 29.471
Prevalentie NBD bij 16 weken zwangerschap			1,06/1000; 881.800
Spontane abortuskans tweede trimester bij NBD zwangerschap		Binomiale verdeling	0,27; 881.800
Duur van counseling (minuten)		Driehoeksverdeling	20; 10; 30
Deelnamepercentage invasieve diagnostiek na positieve uitslag		Binomiale verdeling	0,83; 3.508

\*de binomiale verdeling heeft de parameters: gemiddelde waarde en de grootte van de populatie in de gebruikte studie(s); de driehoeksverdeling heeft de parameters: meest waarschijnlijke, minimum en maximum waarde

## 3 Resultaten

### 3.1 Scenario 1: screening voor alle zwangeren

In de Tabellen 7 en 8 worden de kosten per zwangere, de totale kosten en het totaal aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom en NBD per jaar, de kosten-detectieratio's en de detectie-iatr. abortus ratio's weergegeven voor het scenario waarbij 50% van alle zwangeren het standaard aanbod of één van de kansbepalende screeningsmethoden krijgt aangeboden (zie par. 2.3.5).

Daarnaast zijn de betrouwbaarheidsintervallen van de kosten-detectieratio's vermeld, die uit de Monte Carlo simulatie verkregen zijn. Sommige betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar, wat betekent dat niet met zekerheid gesteld kan worden welke van de betreffende screeningsmethoden het meest kosten-effectief is. In de hieronder beschreven resultaten staat een kansbepalende test voor de screeningsmethode die deze test bevat, inclusief een eventueel daarop volgende diagnostische test en abortus.

De kosten per zwangere variëren tussen de €103 voor de eerste trimester dubbeltest en €381 voor het standaard aanbod. Het totaal aantal opgespoorde gevallen van Down syndroom is het hoogst voor het standaard aanbod (n=190) en het laagst voor de triple test en de eerste trimester dubbeltest (n = 101, respectievelijk 103).

De kosten per gedetecteerd geval van Down zijn het gunstigst voor de eerste trimester dubbeltest: €100.000, gevolgd door €108.000 voor de triple test, €185.000 voor de gecombineerde test, €186.000 voor de NT-meting en €199.000 voor de geïntegreerde test en het standaard aanbod.

Bij het standaard aanbod worden 0,2 gevallen van Down syndroom opgespoord voor iedere door de screening veroorzaakte abortus. Voor de verschillende kansbepalende screeningsmethoden varieert dit aantal tussen 2,4 voor de eerste trimester dubbeltest en 8,7 voor de geïntegreerde test.

Het aantal gedetecteerde gevallen van NBD (n=47) en de totale extra kosten die hiervoor nodig zijn (€524.000) zijn voor de triple test en de geïntegreerde test gelijk, omdat deze op dezelfde serumparameter (AFP) zijn gebaseerd. Het aantal gedetecteerde gevallen van NBD is voor het standaard aanbod iets hoger, namelijk 49.

*Tabel 7 Resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse voor screening op Down syndroom voor 50% van alle zwangeren (n=99.719); kosten in € 2003.*

	Kosten per zwangere	Totale kosten (in miljoenen)	Detectie	Kosten-detectie-ratio*	95% betrouwbaarheidsinterval	Detectie iatr. abortus-ratio**
Eerste trimester dubbeltest	103	10,2	103	100.000	(90.000-113.000)	2,4
Triple test	110	10,9	101	108.000	(100.000-118.000)	2,6
NT-meting	206	20,5	110	186.000	(176.000-197.000)	5,0
Gecombineerde test	238	23,7	129	185.000	(180.000-190.000)	6,5
Geïntegreerde test	267	26,6	133	199.000	(189.000-212.000)	8,7
Standaard aanbod	381	38,0	190	199.000	(199.000-199.000)	0,2

\* inconsistenties in deze tabel berusten op afronding

\*\*bij een iatrogene abortuskans van 1% na vlokkentest of vruchtwaterpunctie

*Tabel 8 Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse voor screening op NBD voor 50% van alle zwangeren (n=99.719); kosten in € 2003.*

	Extra kosten per zwangere	Totale extra kosten	Detectie	Kosten-detectie-ratio*	95% Betrouwbaarheids-interval
Triple test	5,26	524.000	47	11.059	(10.195-12.062)
Geïntegreerde test	5,26	524.000	47	11.059	(10.195-12.062)
Standaard aanbod	0,95	95.000	49	1.919	(1.917-1.922)

\* inconsistenties in deze tabel berusten op afronding

Indien ook inhibine-A wordt meegenomen in de geïntegreerde test, wordt de kosten-detectieratio van deze screeningsmethode €194.000 en de detectie-iatr. abortus ratio 9,9 voor alle zwangeren.

### 3.2 Scenario 2: screening en diagnostiek voor vrouwen van 36 jaar en ouder

In Tabel 9 en 10 worden de kosten per gescreende zwangere, de totale kosten en het totaal aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom en NBD per jaar, de kosten-detectieratio's en de detectie-iatr. abortus ratio's weergegeven voor het scenario waarbij 50% van de zwangeren van 36 jaar en ouder gebruik maakt van het standaard aanbod of één van de kansbepalende screeningsmethoden (zie par. 2.3.5). Daarnaast zijn de betrouwbaarheidsintervallen van de kosten-detectieratio's vermeld, die uit de Monte Carlo simulatie verkregen zijn. In de hieronder beschreven resultaten staat een kansbepalende test voor de screeningsmethode die deze test bevat, inclusief een eventueel daarop volgende diagnostische test en abortus.

De kosten per zwangere variëren tussen de €106 voor de eerste trimester dubbeltest en €387 voor het standaard aanbod. Het totaal aantal opgespoorde gevallen van Down syndroom is het hoogst voor het standaard aanbod (n=86) en het laagst voor de triple test (n=46).

De kosten per gedetecteerd geval van Down syndroom zijn het gunstigst voor de eerste trimester dubbeltest: €31.000, gevolgd door €34.000 voor de triple test, €57.000 voor de NT-meting en de gecombineerde test en €62.000 voor de geïntegreerde test en het standaard aanbod.

De detectie-iatr. abortus ratio bij het standaard aanbod is 0,6. Voor de verschillende kansbepalende screeningsmethoden varieert dit cijfer tussen 7,2 voor de eerste trimester dubbeltest en 23,0 voor de geïntegreerde test.

Het aantal gedetecteerde gevallen van NBD (n=6) en de totale extra kosten (€71.000) zijn net als bij scenario 1 gelijk voor de triple test en de geïntegreerde test, omdat deze op dezelfde serumparameter (AFP) zijn gebaseerd. Het aantal gedetecteerde gevallen van NBD is voor het standaard aanbod zes.

*Tabel 9 Resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse voor screening op Down syndroom voor 50% van de zwangeren van 36 jaar en ouder (n=13.581); kosten in € 2003.*

	Kosten per gescreende zwangere	Totale kosten (in miljoenen)	Detectie	Kosten-detectie Ratio*	95% betrouwbaarheids-interval	Detectie iatr. abortus-ratio**
Eerste trimester dubbeltest	106	1,4	46	31.000	(28.100-34.700)	7,2
Triple test	115	1,6	46	34.000	(31.600-37.200)	8,0
NT-meting	210	2,8	50	57.000	(54.000-60.300)	14,1
Gecombineerde test	242	3,3	58	57.000	(55.000-58.300)	17,4
Geïntegreerde test	274	3,7	60	62.000	(58.400-65.100)	23,0
Standaard aanbod	387	5,3	86	61.000	(61.000-61.000)	0,6

\* inconsistenties in deze tabel berusten op afronding

\*\*bij een iatrogene abortuskans van 1% na vlokentest of vruchtwaterpunctie



*Tabel 10 Resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse voor screening op NBD voor 50% van de zwangeren van 36 jaar en ouder (n=13.581); kosten in € 2003.*

	Extra kosten per zwangere	Totale extra kosten	Detectie	Kosten-detectie-ratio*	95% Betrouwbaarheids-interval
Triple test	5,26	71.000	6	11.059	(10.195-12.062)
Geïntegreerde test	5,26	71.000	6	11.059	(10.195-12.062)
Standaard aanbod	0,95	13.000	7	1.919	(1.917-1.922)

\* inconsistenties in deze tabel berusten op afronding

### 3.3 Gevoeligheids- en onzekerheidsanalyse

In Tabel 11 worden de resultaten van de gevoeligheidsanalyse, uitgevoerd voor scenario 1 (50% van alle zwangeren), weergegeven. Er is per variabele aangegeven met welk percentage de kosten-detectieratio's, de totale kosten en de detectie-iatr. abortus ratio's veranderen bij het variëren van de minimum en maximumwaarden in het beslismodel (zie Tabel 5).

*Tabel 11 Gevoeligheidsanalyse: percentage verandering van de kosten-detectie en totale kosten van Down syndroom, NBD of beide*

		Verandering kosten-detectieratio (%)	Verandering totale kosten (%)
Sensitiviteit bij Down	Eerste trimester dubbeltest	11-20	< 1
	Triple test	6-10	< 1
	NT-meting	6-10	< 1
	Gecombineerde test	6-10	< 1
	Geïntegreerde test	6-10	< 1
Sensitiviteit bij NBD	AFP-bepaling	> 20*	< 1
	Echoscopie (spina bifida)	6-10*	< 1
Geboorteprevalentie Down syndroom		1-5*	< 1
Prevalentie NBD bij 16 weken zwangerschap		11-20*	1-5*
Spontane abortuskans eerste trimester bij Down		1-5**	1-5**
Spontane abortuskans tweede trimester bij Down		1-5*	1-5*
Spontane abortuskans tweede trimester bij NBD		> 20*	0*
Spontane abortuskans eerste trimester totaal		1-5**	1-5**
Spontane abortuskans tweede trimester totaal		< 1*	< 1*
Kosten counseling		5-10*	5-10*
Deelnamepercentage invasieve diagnostiek na positieve uitslag		11-20*	1-5*

\* Op basis van de triple test

\*\* Op basis van de eerste trimester test

Zoals in paragraaf 2.4. is uitgelegd, zijn de parameters 'abortuskans na diagnostiek' en 'deelnamepercentage van de screening' niet in de onzekerheidsanalyse meegenomen, ondanks hun invloed op de detectie-iatr. abortus ratio en de totale kosten. Uit de gevoeligheidsanalyse blijkt dat als de parameter 'abortuskans na diagnostiek' voor de vlokcentest op 0,5% en die voor de vruchtwaterpunctie op 0,3% wordt gesteld, de verandering van de detectie-iatr. abortus ratio groter is dan 200%. Het betreft hier een toename, de detectie-iatr. abortus ratio wordt dus gunstiger. In het geval van screening met de triple test of de geïntegreerde test wordt deze inderdaad ruim drie maal zo groot. Voor eerste trimester screeningsmethoden is de toename van de detectie-iatr. abortus ratio minder groot, deze wordt twee maal zo groot. De detectie-iatr. abortus ratio van het standaard aanbod wordt 2,5 maal zo groot. Deze toenames gelden voor beide leeftijdsscenario's.

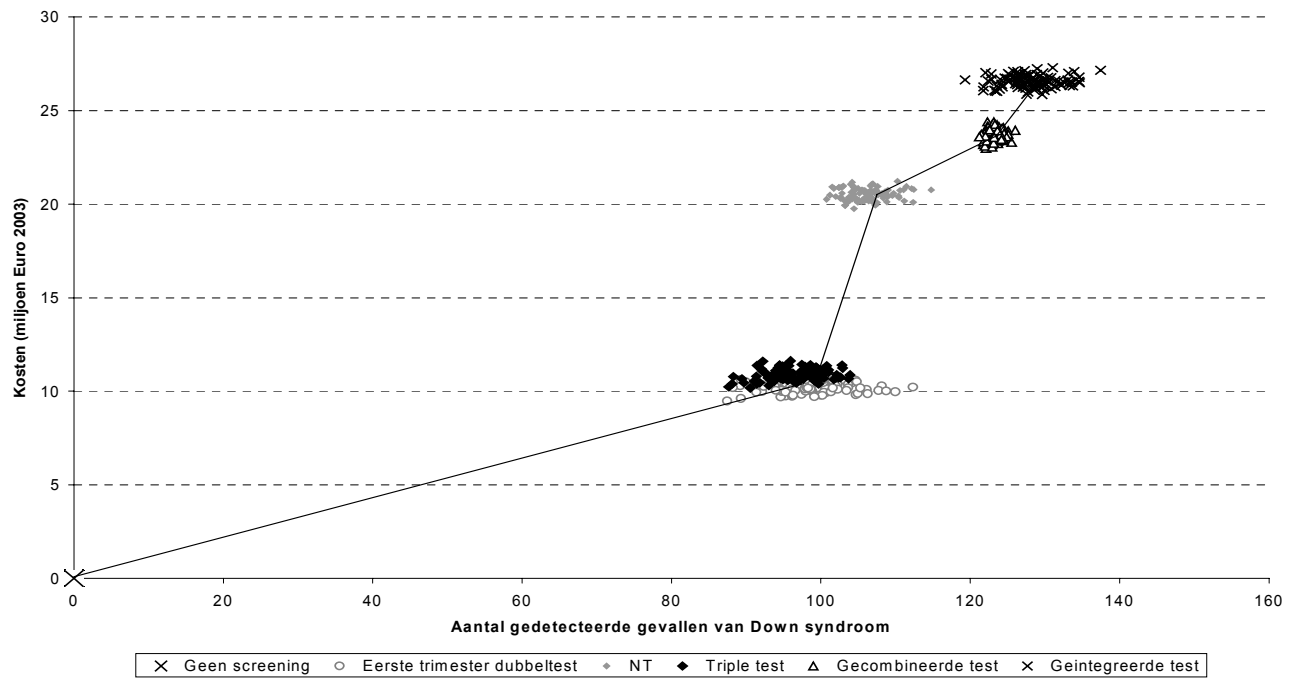
Verder blijkt uit de gevoeligheidsanalyse dat variatie in de parameter 'deelnamepercentage van de screening' leidt tot een verandering van de totale kosten van 40%, wat logischerwijs volgt uit een verhoging van deelname naar 70% of een verlaging naar 30%.

Het aantal bevallen vrouwen van 36 jaar en ouder ligt ca. 15 % hoger dan het aantal zwangeren dat 36 jaar of ouder is in de 18e week van de zwangerschap (de huidige gehanteerde grens voor het aanbieden van invasieve diagnostiek). Dit percentage valt binnen de grenzen van de gevoeligheidsanalyse. Het verlagen van het aantal zwangeren in scenario 2 met 15% leidt tot een verlaging van de totale kosten uit tabel 9 met 15%.

In Figuur 2 worden de resultaten van de onzekerheidsanalyse weergegeven voor het scenario waarbij 50% van alle zwangeren (n=99.719) één van de kansbepalende screeningsmethoden krijgt aangeboden. De punten geven per screeningsmethode de totale kosten en de bijbehorende totale aantallen gedetecteerde gevallen van Down weer van 1000 simulaties uit de Monte Carlo simulatie. De kosten-detectieratio is het gunstigst voor de puntenwolk die het eerst 'geraakt' wordt wanneer de x-as denkbeeldig geroteerd wordt met als rotatiepunt de oorsprong, zie de lijn in de figuur. Dit is de screeningsmethode waarbij de kosten het laagst zijn ten opzichte van het aantal gedetecteerde gevallen van Down syndroom. De eerste trimester dubbeltest heeft de gunstigste kosten-detectieratio. Dit is in overeenstemming met de resultaten in Tabel 8. In de figuur is te zien dat de puntenwolken van de eerste trimester dubbeltest en de triple test elkaar gedeeltelijk overlappen. Dit betekent dat niet met volledige zekerheid gesteld kan worden dat de eerste trimester dubbeltest de gunstigste ratio heeft, maar dat er ook een kans is dat screening met de triple test de meest kosten-effectieve screeningsmethode is.

Bij een hoger budget voor prenatale screening kan ervoor gekozen worden een screeningsmethode met hogere totale kosten en een hoger detectiepercentage in te voeren. Daarmee komen NT-meting, gecombineerde test en geïntegreerde test in beeld.

Vanwege de spreiding van de puntenwolken (de gunstige punten van de geïntegreerde test liggen op één lijn vanuit de oorsprong met de ongunstige punten van de NT-meting en de gecombineerde test), is niet met zekerheid te zeggen dat de geïntegreerde test minder kosten-effectief is. Het is zinvol te bepalen wat de extra kosten zijn van de extra effectiviteit van een test (incrementele kosten-effectiviteit) ten opzichte van een goedkopere, minder effectieve test. Dit is in de figuur te zien aan de hellingshoek van de lijn tussen twee testen: hoe steiler de lijn is, hoe minder kosten-effectief de test is ten opzichte van het meest kosten-effectieve alternatief



*Figuur 2 Monte Carlo simulatie van kansbepalende screeningsmethoden voor Down syndroom voor 50% van alle zwangeren in Nederland (n=99.719)*

## 4 Discussie en conclusies

Van de onderzochte screeningsmethoden zijn screening met de triple test of de eerste trimester dubbeltest kosten-effectiever dan de andere drie kansbepalende methoden en het standaard aanbod. Dit geldt zowel voor een populatie van alle zwangeren als voor de groep vrouwen van 36 jaar en ouder, waaraan ook op dit moment al prenatale diagnostiek wordt aangeboden. De kosten-detectieratio's van screening met de eerste trimester dubbeltest of de triple test zijn ongeveer €30.000 per opgespoord geval van Down syndroom voor zwangeren van 36 jaar en ouder en ongeveer €100.000 per opgespoord geval van Down syndroom voor alle zwangeren. Voor beide leeftijdsscenario's geldt dat screening met de eerste trimester dubbeltest of de triple test ongeveer 45% kosten-effectiever is dan de andere screeningsmethoden.

Daarentegen worden 2 tot 3,5 keer zoveel gevallen van Down syndroom opgespoord in verhouding tot het aantal door screening veroorzaakte abortussen (detectie-iatr. abortus ratio) door screening met de geïntegreerde test, de gecombineerde test of de NT-meting dan bij gebruikmaking van de andere testen. Vergeleken met het standaard aanbod is dit zelfs 25 tot 40 keer zoveel. Dit geldt voor beide leeftijdsscenario's. Het standaard aanbod heeft een detectie-iatr. abortus ratio van 0,6 bij zwangeren van 36 jaar en ouder en 0,2 bij alle zwangeren, wat betekent dat er meer iatrogene abortussen veroorzaakt worden dan dat er gevallen van Down syndroom worden opgespoord. Bij het inzetten van kansbepalende testen worden juist veel meer Down syndroom gevallen gedetecteerd dan er iatrogene abortussen worden veroorzaakt.

In de literatuur zijn weinig KEA's beschreven die tegelijkertijd de in dit onderzoek geselecteerde screeningsmethoden analyseren. In feite zijn alleen de studie van Gilbert et al. (2001) en de doelmatigheidsanalyse in het rapport van de Gezondheidsraad (2001) bruikbaar voor vergelijking met de resultaten van dit onderzoek. De eerste is wat betreft de effecten vergelijkbaar met dit onderzoek, maar de kostenplaatjes zijn nogal verschillend: in Nederland zijn de kosten van een NT-meting vele malen hoger dan in de Britse studie, wat leidt tot een minder gunstige kosten-detectieratio van screeningsmethoden waarvan NT-meting een onderdeel is. Ook vergeleken met de resultaten van de doelmatigheidsanalyse in het rapport van de Gezondheidsraad is deze kosten-detectieratio minder gunstig. Dit lijkt vooral te worden veroorzaakt door verschillen in de waarderingsmethode voor kosten. De kosten-effectiviteit van de eerste trimester dubbeltest en de triple test in dit onderzoek is echter vergelijkbaar met die uit het rapport van de Gezondheidsraad. Voor alle kansbepalende testen zijn de detectie-iatr. abortus ratio's in dit onderzoek echter gunstiger dan in de doelmatigheidsanalyse van de Gezondheidsraad. Dat lijkt veroorzaakt te worden door de lagere FPR van deze testen waarvan in dit onderzoek is uitgegaan. Die verlaagt immers het aantal abortussen ten gevolge van diagnostiek.

In geen van de voornoemde studies wordt het identificeren van NBD-zwangerschappen als extra effect van screening met de triple test of de geïntegreerde test beoordeeld. Uit deze studie blijkt dat er tegen extra kosten van ongeveer €5 per zwangere 47 NBD-zwangerschappen per jaar kunnen worden opgespoord in scenario 1 (50% van alle zwangeren gaat in op een aanbod) en 6 in het geval van scenario 2 (50% van alle zwangeren van 36 jaar en ouder).

In deze KEA zijn vrijwel alle kosten gewaardeerd op basis van CTG-tarieven. Wat betreft de kansbepalende testen is hiervoor gekozen omdat, bij gebrek aan goede gegevens over de reële kostprijzen

van de testen, consequent gebruik van tarieven een zo eerlijk mogelijke vergelijking tussen de verschillende testen mogelijk maakt. Voor de diagnostische testen kon niet beschikt worden over kostenramingen op basis van onderzoek naar de werkelijke kosten. Omdat CTG-tarieven echter niet altijd een afspiegeling van de werkelijke kosten zijn, kunnen de in dit onderzoek geraamde totale kosten van prenatale diagnostiek zowel een onder- als een overschatting van de werkelijke kosten zijn.

Een andere onzekerheid in de resultaten is het gevolg van het feit dat sensitiviteit en FPR van kansbepalende testen afhankelijk zijn van de leeftijdsverdeling van de screeningspopulatie. In de studie die gebruikt is voor het bepalen van deze waarden ligt de gemiddelde leeftijd van de studipopulatie lager dan de gemiddelde leeftijd van zwangeren in Nederland. Zowel de sensitiviteit van de testen als de FPR nemen toe met de leeftijd, wat leidt tot een toename van zowel totale kosten als van het aantal gedetecteerde gevallen. Doordat beide in de berekening van kosten-detectieratio's op elkaar gedeeld worden, vallen deze toenames deels weg, maar vooral bij zwangeren van 36 jaar en ouder is de kans op onderschatting of overschatting van de kosten-effectiviteit aanwezig. Het is door de deling van kosten op effecten niet goed mogelijk om aan te geven of het om een onderschatting of overschatting zal gaan. Deze onzekerheid kan worden beperkt als er in studies een leeftijdsverdeling gebruikt wordt die meer overeenkomt met de Nederlandse.

Verder is de berekende kosten-effectiviteit van screeningsmethoden op NBD een onderschatting. De modelparameter 'spontane abortuskans bij NBD-zwangerschap' is weliswaar meegenomen in de onzekerheidsanalyse, maar dit neemt overschatting van deze parameter niet weg, wat leidt tot de genoemde onderschatting van kosten-effectiviteit wat betreft NBD.

In dit onderzoek zijn de op dit moment meest aannemelijke screeningsmethoden geanalyseerd. Het includeren van inhibine-A in de geïntegreerde test leidt tot een vergelijkbare kosten-effectiviteit. Vanwege de praktische bezwaren van inhibine-A bepalingen ligt toepassing van deze test in Nederland op de korte termijn niet voor de hand.

De NT-meting geeft soms aanwijzingen voor NBD, maar ook dit is niet meegenomen in dit onderzoek, in dit geval vanwege gebrek aan gegevens over de sensitiviteit en FPR.

Dit onderzoek beperkt zich tot een vergelijking tussen methoden voor prenatale screening, omdat de resultaten zijn uitgedrukt in kosten per opgespoord geval en niet in kosten per verloren levensjaar of 'quality-adjusted life year'. De resultaten van dit onderzoek kunnen gebruikt worden voor het maken van een afweging over het inzetten van de verschillende screeningsmethoden, maar geven geen uitsluitel over de vraag hoe kosten-effectief screening op Down syndroom en NBD is in vergelijking met andere gezondheidszorgvoorzieningen. Over de wenselijkheid van screening op Down syndroom en de ethische en psychologische implicaties geeft dit onderzoek geen uitsluitel. Bovendien gaat het om een economische evaluatie van de screeningsmethoden, waarbij bijvoorbeeld de voorkeur van de zwangere om zich in het eerste of tweede trimester te laten testen en de implicaties van de introductie van prenatale screening bij alle zwangeren voor de capaciteit van prenatale zorg buiten beschouwing worden gelaten.

Uit de resultaten van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat bijna alle kansbepalende screeningsmethoden kosten-effectiever zijn dan het standaard aanbod. Voor alle testen geldt dat ze leiden tot minder abortussen in verhouding tot het aantal opgespoorde gevallen dan het standaard aanbod. Welke test het beste kan worden aangeboden en aan welke doelgroep hangt vooral af van het te besteden budget en het gewenste aantal opgespoorde gevallen ten opzichte van het aantal

veroorzaakte abortussen. Hierbij is het van belang te beseffen dat het beslismodel een groot aantal aannames bevat, wat betekent dat de resultaten schattingen zijn. Wanneer nieuwe of betere gegevens beschikbaar komen kan het gebruikte model eenvoudig aangepast worden. Daarnaast kunnen nieuwe screeningsmethoden (bijvoorbeeld de quadruple test of de geïntegreerde test inclusief inhibine-A) eenvoudig worden toegevoegd aan het model. Hiermee kan ook in de toekomst beschikt worden over flexibel statistisch gereedschap waarmee de verschillende prenatale screeningstesten en diagnostische testen geëvalueerd kunnen worden op kosten-effectiviteit.

## Literatuur

- Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Buitendijk SE. 2003. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2000. Leiden: Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO). Rapportnr. PG/JGD 2003.033. 56 p.
- Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JFX. Combined Second-Trimester Biochemical and Ultrasound Screening for Down Syndrome. *Obstet Gynecol.* 100 (2002): 1168-76.
- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20 (2002): 219-25.
- Bouter LM, Van Dongen MCJM. 1995. Epidemiologisch onderzoek: opzet en interpretatie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum. 419 p.
- Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HEK, Tenconi R, Garcia-Minaur S. 2000. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 7 (2000): 169-74.
- CBS, 2003. Levendgeborenen; kerncijfers vruchtbaarheid per regio  
[www.cbs.nl/Statline/Zoeken:geboortes/Tabel gemaakt uit publicatie 'Geboorte; kerncijfers per regio' \(16 juni 2003\)](http://www.cbs.nl/Statline/Zoeken:geboortes/Tabel_gemaakt_uit_publicatie_'Geboorte;_kerncijfers_per_regio'_(16_juni_2003))
- Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol* 109 (2002): 667-76.
- CTG, 2003. Bijlage bij tarieflijst instellingen. [www.ctgzorg.nl/Tarieven/Bijlage bij tarieflijst instellingen 2003 \(22 november 2003\)](http://www.ctgzorg.nl/Tarieven/Bijlage_bij_tarieflijst_instellingen_2003_(22_november_2003))
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 94 (1987): 387-402.
- Cuckle HS, Van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 19 (1999): 505-12.
- Cuckle H, Arbuzova S. Te verschijnen/in druk. Multi-marker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A., ed. *Genetic Disorders and the fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment.*
- Gezondheidsraad. 2001. Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag, Gezondheidsraad. Rapportnr. 2001/11. 219 p.
- Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, van Der Meulen, JH. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 323 (2001): 423.
- Heckerling, P.S. Verp, M.S. Amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal genetic testing: a decision analysis. *J Clin Epidemiol* 44 (1991): 657-70.

- Kriek R, Korenromp MJ, Hagens AM, Christiaens GCML, Bruinse HW. Screening op foetale neuralebuisdefecten. Alfa-foetoproteïneconcentratie in matернаal serum. *Medisch Contact* 49 (1994): 321-24.
- Liu DTY, Jeavons B, Preston C, Pearson D. A prospective study of spontaneous miscarriage in ultrasonically normal pregnancies and relevance to chorion villus sampling. *Prenat Diagn* 7 (1987): 223-27.
- Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 9 (2002): 2-6.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat-Diagn* 18 (1998): 519-21.
- NVOG, 2003. Indicaties voor prenatale diagnostiek. [www.nvog.nl/Richtlijnen/Richtlijnen/Richtlijn 28 - Indicaties voor prenatale diagnostiek \(22 november 2003\)](http://www.nvog.nl/Richtlijnen/Richtlijnen/Richtlijn_28_-_Indicaties_voor_prenatale_diagnostiek_(22_november_2003))
- Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. 2000. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen. 178 p.
- Prismant, 2003. Overige verloskundige operaties. [www.prismant.nl/Ziekenhuisstatistiek/Verrichtingen/36 Overige verloskundige operaties \(22 november 2003\)](http://www.prismant.nl/Ziekenhuisstatistiek/Verrichtingen/36_Overige_verloskundige_operaties_(22_november_2003))
- Rothman KJ, Greenland S. 1998. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 737 p.
- Schielen PCJI, Hagens AM, Elvers LH, Loeber JG. 2002. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Rapportnr. 199101007/2002. 34 p.
- Schielen PCJI, Loeber JG. A Dutch programme and current developments. *DSNews* 10 (2003): 26.
- Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *Br J Obstet Gynec* 106 (1999): 1287-1293.
- Spencer K. What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21 and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester? *Prenat Diagn* 21 (2001): 788-93.
- Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. 2003. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 110, 281-86.
- Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1 (8493) (1986): 1287-93.
- Van der Pal-De Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasig RA, Den Ouden AL. Geboorteprevalentie van neuralebuisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 144 (2000):1732-6.
- Vos JMI, Offringa M, Bilardo CM, Lijmer JG, Barth PG.. Sensitieve en specifieke screening ter detectie van spina bifida door echografie in het tweede trimester; systematische review en meta-analyse. *Ned Tijdschr Geneesk* 144 (2000): 1736-41.



- Wald NJ, Cuckle H. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1(8026) (1977): 1323-32.
- Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Brett R.. Antenatal screening in Oxford for fetal neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 86 (1979): 91-100.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (1992): 144-9.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A.. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 2 (1998): 1-112.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 341 (1999): 461-67.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM.. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technology Assessment* 7 (2003): 1-88.
- WPD (Werkgroep Prenatale Diagnostiek). 2001. Jaarverslag Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Vereniging Klinische Genetica Nederland.

## Bijlage 1: Verzendlijst

1. Directeur-Generaal Volksgezondheid, Ir. J.I.M. de Goeij
2. Inspecteur-Generaal voor de volksgezondheid Prof.dr. J.H. Kingma
3. Hoofdinspecteur voor de curatieve somatische gezondheidszorg Prof. E.W. Roscam Abbing
4. Mw. M.G. de Boer, IGZ, Den Haag
5. Voorzitter Gezondheidsraad, Prof. dr JA Knottnerus, Postbus 1236, 2280 CE Rijswijk.
6. Mw. A. Ambler-Huiskes, IGZ, Den Haag
7. Dr. J. van Lith, OLVG, Amsterdam
8. Dr. G.C.M.L. Christiaens, UMCU, Utrecht
9. Dr. C. Bilardo, AMC, Amsterdam
10. Prof. Dr. J. van Vugt, VU, Amsterdam
11. Dr. F. VandenBussche, LUMC, Leiden
12. Drs. W.A. van Veen, GR, Den Haag
13. Dr. A.. Mantingh, AZG, Groningen
14. Mevr. Dr. S.E. Buitendijk, TNO-PG, Leiden
15. Mevr. Dr. K. Van der Pal-de Bruin, TNO-PG, Leiden
16. Dr. M.F. Wildhagen, EUR, Rotterdam
17. Dr. J.D.F. Habbema, EUR, Rotterdam
18. Mevr. Pety de Vries, IBE, Den Haag
19. Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
20. Directeur Generaal RIVM, Dr. M.J.W. Sprenger
21. Directeur sector VGZ, Dr. Ir. A.M. Henken
- 22-51 Auteur(s)
- 52 SBC/afd. Communicatie
- 53 Bureau Rapportenregistratie
- 54 Bibliotheek RIVM
- 55-59 Bureau Rapportenbeheer
- 60-100 Reserve exemplaren

## Bijlage 2: Resultaten aanvullend literatuuronderzoek

*Sensitiviteit voor een FPR van 5% voor kansbepalende testen op Down syndroom (in percentages)*

	Sensitiviteit	Aantal Down syndroom zwangerschappen in studie	Studie
Eerste trimester dubbeltest	74	101	(Wald, 2003)
	65	357	(Cuckle en Van Lith, 1999)
	60	82	(Bindra et al., 2002)
	55	42	(Crossley et al., 2002)
	68	25	(Spencer, 2003)
<i>Gemiddelde*</i>	65	607	
NT-meting	73	326	(Nicolaidis et al., 1998)
	79	82	(Bindra et al., 2002)
	76	25	(Spencer, 2003)
<i>Gemiddelde*</i>	75	433	
Triple test	68	77	(Wald et al., 1998)
	77	101	(Wald, 2003)
	71	72	(Benn et al., 2002)
<i>Gemiddelde*</i>	73	250	
Gecombineerde test	86	357	(Cuckle en Van Lith, 1999)
	90	82	(Bindra et al., 2002)
	92	25	(Spencer, 2003)
<i>Gemiddelde*</i>	88	464	
Geïntegreerde test	92	77	(Wald et al., 1999)

\* met variantie gewogen gemiddelde van de afzonderlijke testen (Rothman en Greenland, 1998)

Noot: In de totale kosten in tabel 4 (pag 18) zijn de kosten van de risicoberekening niet meegenomen. De onderstaande tabel vermeldt de kosten correct. Op de modelberekeningen heeft deze omissie geen invloed gehad.

Tabel 4 Kosten van diagnostiek, kansbepaling, echo en geïnduceerde abortus (kosten in € 2003)

	Handeling		Totale kosten
	Type	Kosten	
Eerste trimester dubbeltest	bloedafname	11,50	87,14
	eerste trimester dubbeltest**	21,20	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Triple test	bloedafname	11,50	95,82
	triple test**	29,88	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
NT-meting	NT-meting****	143,00	197,44
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Gecombineerde test	bloedafname	11,50	230,14
	eerste trimester dubbeltest**	21,20	
	NT-meting	143,00	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Geïntegreerde test	bloedafname (2keer)	23,00	262,84
	PAPP-A meting**	12,52	
	triple test**	29,88	
	NT-meting	143,00	
	termijnecho	38,00	
	counseling*	15,16	
	risicoberekening***	1,28	
Standaard aanbod vlokentest	vlokentest	328,00	366,00
	termijnecho	38,00	
Standaard aanbod vruchtwaterpunctie	vruchtwaterpunctie	328,00	366,00
	termijnecho	38,00	
Tweede trimester echo (groep 1)			143,00
Tweede trimester echo (groep 2)			435,00
Eerste trimester abortus	curettag	281,70	636,30
	verpleegdagen****	354,60	
Tweede trimester abortus	partus immaturus	590,18	1506,24
	verpleegdagen****	916,60	

\* duur counseling is 20 minuten, berekening uurtarief gynaecoloog volgens Oostenbrink et al. (2000);

\*\* inclusief 3.84 € verzendkosten volgens RIVM-kostprijs;

\*\*\* RIVM-kostprijs;

\*\*\*\* richtlijn prijs volgens Oostenbrink et al. (2000); aantal dagen volgens Prismant (2003)

\*\*\*\*\* Dit is gelijk aan het CTG tarief 'geavanceerd ultrageluid groep 1' (op advies Dr. J. Van Lith, persoonlijke communicatie)