

Setting. The Dutch cancer institute 'Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis' in Amsterdam, the Netherlands.

Method. The medical records of all patients who had a urinary diversion in the period 1989-1993 were analysed for type of diversion, indication for this specific type and postoperative complications.

Results. In 48 patients (24 women and 24 men with a mean age of 62.1 years) a urinary diversion was constructed because of cystectomy for bladder cancer (n = 27), cystectomy in total pelvic exenteration (13), total urinary incontinence following radiotherapy (5), urethral cancer (1) or local palliation (2). Twenty-one diversions according to Bricker, 25 continent reservoirs according to Rowland and (or) neo-bladders, 1 ureterosigmoidostomy and 1 continent access to the bladder (Mitrofanoff procedure) were done. The standard diversion according to Bricker was preferred in the following circumstances: extensive intestinal resections (also previous ones), older age, fear of incontinence or no need for continent diversion. Specific problems of the new diversion techniques were difficulties of patients with catheterising the reservoir and folic acid deficiency. All other postoperative problems were related to the extensiveness of the primary oncological procedure rather than to the diversion technique.

Conclusion. Apart from a few contraindications such as shortage of intestine, tumour growth into the urethra and patients' inability or unwillingness to catheterize themselves, there are no objections to the new diversion techniques (continent

reservoir/neo-bladder). Patients being considered for urinary diversion ought to be informed about these new techniques.

LITERATUUR

- 1 Goldwasser B, Webster GD. Continent urinary diversion [review]. *J Urol* 1985;134:227-36.
- 2 Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, Norlen LJR, Philipson BM. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 1982;128:469-75.
- 3 Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987;137:1136-9.
- 4 Langemeyer TNM, Ferwerda WHH. Urineblaasreconstructie uit ileum na cystectomie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1989;133:1602-5.
- 5 Horenblas S. Stomata en blaasvervangende operaties. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993:38-46.
- 6 Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. *J Urol* 1980;124:797-801.
- 7 Ahlering TE, Kanellos A, Boyd AD, Lieskovsky G, Skinner DG, Bernstein L. A comparative study of perioperative complications with Kock pouch urinary diversion in highly irradiated versus non-irradiated patients. *J Urol* 1988;139:1202-4.
- 8 Boyd SD, Feinberg SM, Skinner DG, Lieskovsky G, Baron D, Richardson J. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of ileal conduits versus continent Kock ileal reservoirs. *J Urol* 1987;138:1386-9.

Aanvaard op 18 januari 1995

Serumscreening op foetaal Down-syndroom bij zwangeren met een leeftijdsindicatie voor prenatale diagnostiek: minder amniocentesen

L.H.KORNMAN, J.R.BEEKHUIS, A.MANTINGH EN L.P.MORSSINK

INLEIDING

Screening op foetaal Down-syndroom bij zwangeren gebeurt op grond van de indicatielijst voor prenatale diagnostiek.¹ De belangrijkste indicatie is een maternale leeftijd ≥ 36 jaar in de 18e week van de zwangerschap. In Nederland behoort 5,5% van alle zwangeren tot deze leeftijdsgroep. Theoretisch is met prenatale diagnostiek bij deze groep 25 tot 30% van alle ongeborenen met Down-syndroom te vinden.² In 1990 waren er in ons land 10.900 zwangeren van 36 jaar of ouder, van wie 6126 (56%) daadwerkelijk een amnionpunctie of een chorionvillusbiopsie lieten doen; zo werden in deze groep 70 gevallen van Down-syndroom tijdens de zwangerschap gevonden.³ Het belangrijkste nadeel van deze invasieve vorm van diagnostiek is dat er naar schatting 30 tot 60 (0,5-1,0%) abortussen door worden veroorzaakt.^{4,5} Er is daarom alle reden om de selectie van zwangeren voor deze vorm van diagnostiek te verscherpen.

SAMENVATTING

Doel. Nagaan of serumscreening op foetaal Down-syndroom (DS) invloed heeft op het aantal amniocentesen bij zwangeren van 36 jaar of ouder.

Opzet. Longitudinaal descriptief.

Plaats. Afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Method. Van 1 oktober 1990 tot en met 31 maart 1994 werd bij 693 vrouwen (met leeftijd ≥ 36 jaar tijdens de 18e zwangerschapsweek) die zwanger waren van één kind, door middel van serumscreening (α -foetoproteïne en humaan choriongonadotrofine) de kans op het krijgen van een kind met DS berekend.

Resultaten. Van de vrouwen waren 195 (28%) screening-positief (kans op het krijgen van een kind met DS $\geq 1:250$). Van hen kozen 105 (54%) voor een amniocentese. Van de overige 498, screening-negatieve, zwangeren kozen 22 (4%) alsnog voor een amniocentese. Alle 7 gevallen van DS kwamen voor bij de screening-positieve zwangeren.

Conclusie. Serumscreening op DS kan het aantal invasieve prenatale diagnostische ingrepen bij oudere zwangeren sterk doen afnemen, zonder dat het percentage gevonden gevallen van foetaal DS noemenswaardig afneemt. Het verdient aanbeveling deze vorm van screening aan alle oudere zwangeren aan te bieden.

Academisch Ziekenhuis, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
Mw.L.H.Kornman, dr.J.R.Beekhuis en dr.A.Mantingh, gynaecologen;
L.P.Morssink.

Correspondentie-adres: mw.L.H.Kornman.

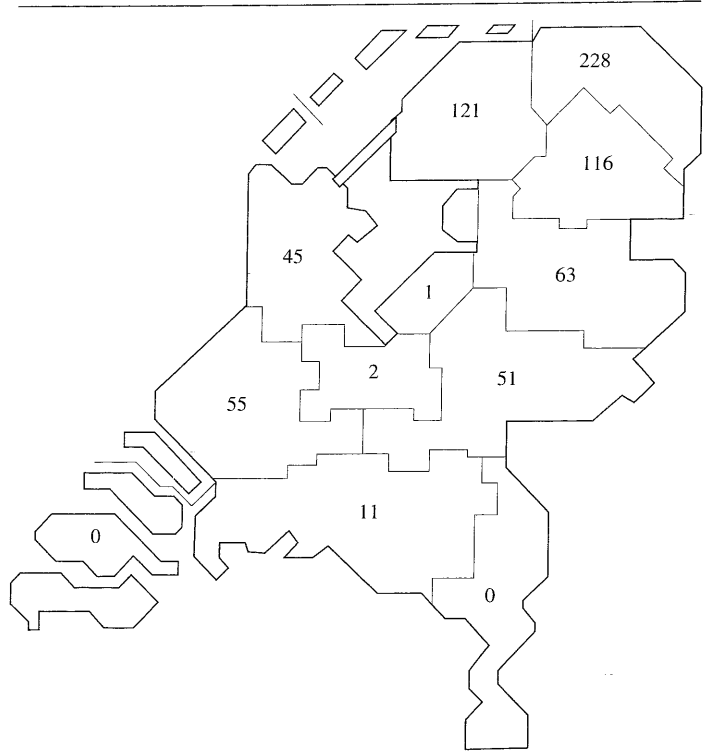
In 1984 werd er voor het eerst een verband gelegd tussen een lage concentratie maternaal serum- α -foetoproteïne (AFP) en het aanwezig zijn van een foetus met Down-syndroom.⁶ De AFP-waarde bleek, indien deze werd gecombineerd met de maternale leeftijd, bruikbaar te zijn voor screening op Down-syndroom.^{7,8} Tegenwoordig worden ook andere stoffen in het maternale serum, zoals humaan choriongonadotrofine (hCG) en oestriol, gebruikt in screeningsprogramma's op Down-syndroom. Bij een bepaalde kans op Down-syndroom op grond van de screeningsuitslag kan dan vervolgens prenatale diagnostiek plaatsvinden. Kiest men de afkapwaarden zo dat 5% van alle zwangeren na serumscreening voor invasieve prenatale diagnostiek in aanmerking komt, dan kan 60 tot 70% van alle ongeborenen met Down-syndroom worden gevonden.⁹⁻¹⁴

De serumscreening op Down-syndroom is in vele westerse landen een deel van de prenatale zorg geworden.¹⁵⁻¹⁸ Serumscreening wordt dit jaar (1995) vermoedelijk door meer dan 10.000 zwangere vrouwen in Nederland gebruikt om hun kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom te laten vaststellen. Een niet onbelangrijk aantal van deze zwangeren is 36 jaar of ouder en heeft dus op basis van deze leeftijd reeds een indicatie voor prenatale diagnostiek. Zij zullen de serumscreening vermoedelijk vooral willen gebruiken om invasieve prenatale diagnostiek, met alle risico's van dien, te vermijden. Eerdere onderzoeken toonden reeds aan dat door de serumscreening het aantal amniocentesen onder oudere zwangeren drastisch kan afnemen terwijl de detectie van Down-syndroom in deze groep nauwelijks daalt.^{19,20}

In dit artikel beschrijven wij hoe serumscreening op Down-syndroom bij zwangeren met een leeftijdsindicatie voor prenatale diagnostiek invloed uitoefent op de beslissingen en op het aantal amniocentesen in deze groep.

PATIËNTEN EN METHODEN

Met ingang van 1 oktober 1990 tot en met 31 maart 1994 werd bij 9218 vrouwen die zwanger waren van één kind bloed afgenomen tussen 15 en 20 weken amenorrhoe. Wij bepaalden de AFP- en hCG-concentraties in dat bloed, waarna in het Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG) met behulp van een computerprogramma (tot april 1992 het programma Alpha, Logical Medical Systems, Londen, daarna het programma SOZA, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen) de kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom werd berekend met de maternale leeftijd als derde variabele. Van de 9218 zwangeren waren 693 (7,5%) 36 jaar of ouder in de 18e week van de zwangerschap. Van deze zwangeren waren 83 in het AZG onder controle en nog eens 57 patiënten lieten serumscreening verrichten nadat zij het 'intake'-spreekuur voor prenatale diagnostiek in het AZG hadden bezocht. Van de overige 553 zwangeren werd door verschillende zwangerschapsbegeleiders elders in Nederland rechtstreeks bloed ingestuurd (figuur 1). Patiënten die het AZG bezochten, kregen tevoren schriftelijke informatie over de serumscreening, zo nodig mondeling



FIGUUR 1. Provincie van herkomst van 693 zwangeren van 36 jaar of ouder die serumscreening op Down-syndroom lieten verrichten in het Academisch Ziekenhuis Groningen.

aangevuld. De vrouwen van buiten het AZG kregen hun informatie uitsluitend via de eigen zwangerschapsbegeleider.¹⁴ Deze informatie was zo uniform mogelijk gemaakt; het is namelijk de gewoonte elke begeleider die voor het eerst een monster instuurt, dezelfde schriftelijke informatie toe te sturen die de AZG-patiënten krijgen.

Het resultaat van de berekening werd 'screening-positief' genoemd wanneer de kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom $\geq 1:250$ was. De vrouwen van 36 jaar of ouder werd altijd meegedeeld hoe groot de kans op grond van hun leeftijd alleen was en hoe groot de totale berekende kans was. Ook als het resultaat van de test 'screening-negatief' was, werd hun gezegd dat zij alsnog 'recht' hadden op een amnionpunctie.

De serumscreening op Down-syndroom wordt in Nederland nog niet routinematig aan alle zwangeren aangeboden. Oudere zwangeren behoren daarentegen attent gemaakt te worden op de mogelijkheid prenatale diagnostiek te laten verrichten.²¹ Het is daarom aannemelijk dat de onderzochte groep bestond uit zwangeren die tevoren al gereede twijfel hadden over het wel of niet laten doen van een invasieve ingreep.

Statistische analyse. De exacte toets van Fisher werd gebruikt om het aantal amnionpuncties in de groep zwangeren met op grond van screening een toegenomen kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom (in vergelijking met de kans op grond van leeftijd alleen) te vergelijken met het aantal puncties in de groep zwangeren met een op grond van screening verminderde kans. Voor het beoordelen van variabelen die mogelijk

TABEL 1. Het aantal amnionpuncties dat werd verricht bij 693 vrouwen van 36 jaar of ouder screening-positief of screening-negatief voor Down-syndroom op basis van serumscreening

leeftijd (in jaren)	aantal vrouwen					
	totaal	met screeningsuitslag*				
	n ₁	positief	negatief			
	n ₂ (% van n ₁)	amnion- punctie (% van n ₂)	totaal n ₃ (% van n ₁)	amnion- punctie (% van n ₃)		
36	301	52 (17)	33 (63)	249 (83)	11† (4)	
37	185	51 (28)	30 (59)	134 (72)	3 (2)	
38	98	31 (32)	11 (35)	67 (68)	3 (4)	
39	44	23 (52)	13 (57)	21 (48)	1 (5)	
40	32	17 (53)	8 (47)	15 (47)	2 (13)	
41	20	10 (50)	6 (60)	10 (50)	2 (20)	
42	4	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	
43	4	4 (100)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	
44	3	2 (67)	2 (100)	1 (33)	0 (0)	
45	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
47	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
totaal	693	195 (28)	105 (54)	498 (72)	22 (4)	

*Het resultaat van de berekening werd 'screening-positief' genoemd wanneer de kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom \geq 1:250 was op grond van leeftijd en serumscreening op α -foetoproteïne en humaan choriongonadotrofine.

†Van deze vrouwen waren 4 screening-positief ten aanzien van een neurale-buisdefect en niet ten aanzien van het Down-syndroom.

van belang zijn in de besluitvorming met betrekking tot een amnionpunctie werd gebruik gemaakt van de χ^2 -trendtoets (voor lineaire trend).

RESULTATEN

Van de groep van 693 zwangeren (met leeftijd \geq 36 jaar in de 18e zwangerschapsweek) waren 195 (28%) screening-positief. De leeftijdsverdeling, het percentage screening-positieven en -negatieven en het aantal dat koos voor een amnionpunctie zijn in tabel 1 te zien. Volgens verwachting nam de kans om screening-positief te zijn toe met de leeftijd, die immers één van de screeningsgraadmeters is.

De zwangerschapscuitkomst van alle 693 zwangeren was bekend. In deze groep kregen 7 zwangeren een kind of foetus met Down-syndroom; zij waren allen scree-

ning-positief. Van deze 7 hadden er 5 voor een amnionpunctie gekozen en zij hadden de zwangerschap daarna laten termineren. Twee patiënten die een kind met Down-syndroom kregen, hadden van een amnionpunctie afgezien (tabel 2). Op grond van de cijfers in deze groep was het dus mogelijk geweest alle foetussen met Down-syndroom op te sporen door middel van een amnionpunctie bij 28% van alle zwangeren van 36 jaar of ouder.

Van de 195 screening-positieve zwangeren kozen 105 (54%) wel voor een amnionpunctie en 90 niet. Van de 141 zwangeren met een berekende kans die groter was dan de kans op basis van de leeftijd alleen, lieten 84 (60%) een amnionpunctie doen, terwijl van de 54 zwangeren met een kleinere berekende kans 21 (39%) een amnionpunctie lieten doen. Dit verschil was statistisch significant ($p = 0,01$). De verhoging van het risico bleek de belangrijkste graadmeter te zijn in de besluitvorming betreffende een amnionpunctie ($p < 0,01$) (figuur 2). De absolute grootte van het risico hing eveneens, maar minder, samen met het aantal amnionpuncties ($p < 0,01$).

Van de 498 screening-negatieve vrouwen lieten 22 (4%) alsnog een amnionpunctie doen. Bij één van deze 22 zwangeren, een vrouw van 36 jaar, was de berekende kans groter dan die op grond van haar leeftijd. Uit dezelfde groep waren 4 vrouwen weliswaar screening-negatief wat het Down-syndroom betreft, maar zij hadden een toegenomen kans op het krijgen van een kind met een neurale-buisdefect; dit was voor hen de reden om alsnog een amnionpunctie te laten verrichten. In de screening-negatieve groep werden geen kinderen met Down-syndroom geboren.

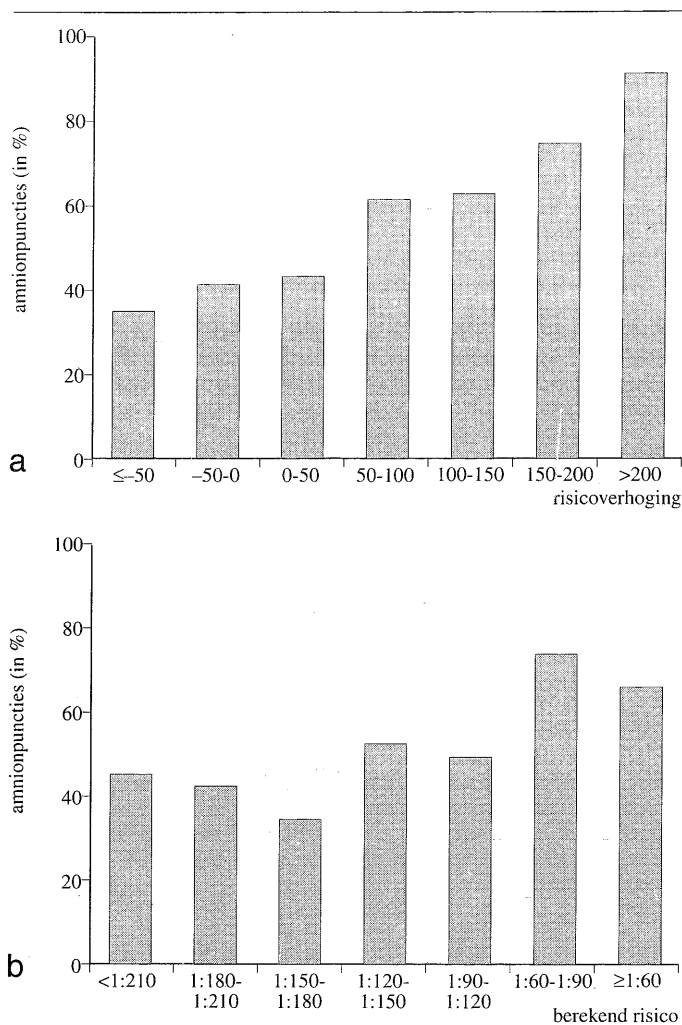
BESCHOUWING

In Nederland is 5,5% van de zwangeren 36 jaar of ouder en komt dus in aanmerking voor prenatale diagnostiek.³ De 693 vrouwen van 36 jaar of ouder die meededen aan de serumscreening in dit onderzoek vormden 7,5% van alle gescreende vrouwen; deze leeftijdsgroep was dus oververtegenwoordigd. Mogelijk komt dat doordat in de groep zwangeren van 36 jaar of ouder meer zogenaamde kostbare zwangerschappen voorkomen; de paren hebben wellicht – al of niet na langdurige infertiliteit – vaker het gevoel dat zij de laatste kans op een zwangerschap hebben. Vooral deze vrouwen zullen de mogelijkheid aangrijpen om een invasieve ingreep met de daaruit

TABEL 2. Gegevens van 7 zwangeren van 36 jaar of ouder die een kind of foetus met Down-syndroom kregen

patiënt	leeftijd (in jaren)	kans op Down-syndroom*	amniocentese	uitkomst
A	36	1:142	nee	Down-syndroom bleek post partum
B	36	1:64	ja	abortus provocatus; foetus met Down-syndroom
C	37	1:230	ja	abortus provocatus; foetus met Down-syndroom
D	37	1:37	ja	abortus provocatus; foetus met Down-syndroom
E	39	1:133	ja	abortus provocatus; foetus met Down-syndroom
F	44	1:3	ja	abortus provocatus; foetus met Down-syndroom
G	47	1:2	nee	Down-syndroom bleek post partum

*Kans berekend op grond van leeftijd en uitslag van serumscreening op α -foetoproteïne en humaan choriongonadotrofine.



FIGUUR 2. Het percentage zwangeren dat koos voor amniopunctie uitgezet tegen (a) het verschil tussen het leeftijdsrisico wat betreft het krijgen van een kind met Down-syndroom en het met serumscreening berekende risico (≤ -50 betekent: sterk afgenomen risico met serumscreening; > 200 betekent: sterk toegenomen risico); en (b) het absolute met serumscreening berekende risico. Het bij de serumscreening berekende risico was gebaseerd op leeftijd en op de concentratie van serum- α -foetoproteïne en -humaan-choriongonadotrofine.

voortvloeiende kans op een miskraam te voorkomen. Velen zullen liever met een bloedonderzoek beginnen om te kunnen beslissen of zij mogelijk van verder onderzoek zullen afzien. Het feit dat de onderzoeksgroep bestond uit vrouwen die niet primair voor invasieve prenatale diagnostiek kozen, had uiteraard ook tot gevolg dat een relatief laag percentage na serumscreening voor invasieve diagnostiek koos. Deze verklaring wordt ondersteund door de bevinding in eerdere onderzoeken dat van de oudere screening-positieve zwangeren een veel kleiner deel invasieve diagnostiek laat doen dan van de jongere screening-positieve zwangeren.^{10 11 20} Een representatief beeld van het percentage oudere zwangeren dat na serumscreening voor invasieve diagnostiek kiest, is slechts te geven zodra deze zwangeren niet meer op basis van hun leeftijd alleen een diagnostische ingreep

behoeft te worden aangeboden, zoals nu in ons land nog het geval is.

De effectiviteit van een screeningsprogramma wordt mede bepaald door de waarde die mensen aan de uitslagen hechten en de wijze waarop zij daar vervolgens mee omgaan. Eerder onderzoek liet zien dat een mogelijkheid om door berekening een toe- of afname te tonen van de kans op het krijgen van een kind met Down-syndroom zwangeren aanspreekt.^{20 22} Ook in dit onderzoek bleek de berekende verandering van het risico van grotere betekenis te zijn dan de grootte van het berekende risico zelf.

Ook de informatie die beschikbaar is voor de patiënte en haar begeleider beïnvloedt uiteraard de betekenis die aan een uitslag wordt gehecht en speelt een belangrijke rol bij de beslissing. Zo werd patiënte A (zie tabel 2) door haar begeleider geadviseerd om geen amniopunctie te laten verrichten, terwijl zij screening-positief was en op grond van berekening een grotere kans had dan op grond van haar leeftijd alleen. Patiënte G had eigenlijk geen serumscreening moeten laten doen, omdat zij ook met een kans van 1 op 2 niet van plan was een amniopunctie te laten verrichten en omdat zij, indien er sprake was van Down-syndroom, haar zwangerschap niet wilde laten afbreken. Door betere voorlichting over de betekenis en de consequenties van de serumscreening kan vooraf duidelijk worden of dit onderzoek voor de betreffende patiënte zinvol zal zijn.

Van de 22 vrouwen die screening-negatief waren wat het Down-syndroom betreft, maar wel een amniopunctie lieten verrichten, hadden 4 een indicatie voor dit onderzoek in verband met een verhoogd AFP-gehalte (hetgeen duidt op een grotere kans op een kind met een neurale-buisdefect). Eén zwangere was weliswaar screening-negatief, maar had een berekende kans (1:300) die groter was dan die op grond van haar leeftijd alleen (1:251). De overige 17 zwangeren hadden, met hun uitslag van de serumscreening, logischerwijs van een amniocentese moeten afzien. Het kan zijn dat deze vrouwen zich pas na de uitslag van de serumscreening realiseerden dat er sprake was van een kansberekening, terwijl zij juist behoefte aan zekerheid hadden. Ook bij deze kleine groep had betere voorlichting vooraf wellicht een aantal onderzoeken kunnen voorkomen. De 476 screening-negatieve zwangeren die geen amniopunctie lieten doen hadden, net als alle andere zwangeren in dit onderzoek, niet primair voor prenatale diagnostiek gekozen. De kans lijkt daarom klein dat een groot deel van hen zonder de geruststelling van de serumscreening wél voor een amniocentese zou hebben gekozen.

CONCLUSIE

Maternale serumscreening op Down-syndroom kan zorgen voor een aanzienlijke afname van het aantal amniocentesen bij oudere zwangeren. In onze patiëntengroep bedroeg deze mogelijke afname 72%, terwijl alle zwangerschappen met Down-syndroom als screening-positief waren beoordeeld. Dit is in overeenstemming met de gegevens uit de internationale literatuur, waarin bij per-

centages screening-positieven van 25 tot 34 in deze leeftijdsgroep, 89% van alle gevallen van Down-syndroom wordt gevonden.¹⁹ Dat in ons onderzoek het percentage uitgevoerde amnionpuncties nog veel lager lag (18,3% van de hele groep zwangeren), is ongetwijfeld een gevolg van selectie van patiënten: zij kozen voor serumscreening omdat zij niet voor invasieve diagnostiek voelden. Deze bias zou slechts kunnen worden vermeden als de maternale leeftijd als indicatie voor prenatale diagnostiek zou worden afgeschaft.

In Nederland lieten in 1990 3379 zwangeren van 36 jaar of ouder een amnionpunctie verrichten.³ Met serumscreening zou het aantal amnionpuncties in deze leeftijdsgroep tot ongeveer 1000 (30%) kunnen afnemen. Van alle oudere zwangeren kiest 25% voor een chorionvillusbiopsie, die meestal vóór 15 weken zwangerschap plaatsvindt. Hun biedt de huidige serumscreening dus geen oplossing, maar serumscreening in het eerste trimester zal wellicht binnen afzienbare tijd zijn intrede doen.²³

Het verdient aanbeveling om alle zwangeren van 36 jaar of ouder, en zeker degenen die blijven twifelen over prenatale diagnostiek, maternale serumscreening als mogelijkheid voor te leggen.

Met dank aan B.T.H.M.de Wolf, informatiserings- en onderzoeksassistent bij de vakgroep Obstetrie en Gynaecologie van de Rijksuniversiteit Groningen, voor de adviezen en de hulp bij de statistische bewerkingen.

ABSTRACT

Serum screening for foetal Down's syndrome of pregnant women with an indication for prenatal diagnosis because of age: fewer amniocenteses.

Objective. To examine the influence of maternal serum screening for foetal Down's syndrome (DS) on the number of amniocenteses in women with an indication for prenatal diagnosis because of age ≥ 36 years.

Design. Longitudinal descriptive study.

Setting. Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Groningen.

Method. Between October 1, 1990 and March 31, 1994, sera from 693 women, 36 years or older with a singleton pregnancy, were tested (α -foetoprotein and human chorionic gonadotrophin) to calculate the likelihood of their having a foetus with DS.

Results. 195 pregnant women (28%) were screen-positive (risk of having a foetus with DS $\geq 1:250$); 105 of these (54%) chose to have an amniocentesis. Of the remaining 498 (screen-negative) women, 22 (4%) chose to have an amniocentesis. All 7 cases of DS were in the screen-positive group.

Conclusion. Maternal serum screening in women aged ≥ 36 years can markedly reduce the number of invasive prenatal diagnostic procedures, with a minimal reduction in the detection of DS foetuses. It is advisable to offer this form of screening to all women in this age group.

LITERATUUR

¹ Kloosterman MD, editor. Prenatale diagnostiek in de eerste helft van de zwangerschap. Apeldoorn: Medicom, 1987.

- ² Wald NJ. Antenatal screening for Down's syndrome. In: Mantingh A, Breed ASPM, Beekhuis JR, Lith JMM van, editors. Screening in prenatal diagnosis. Groningen: Academic Press, 1991.
- ³ Jaarverslagcommissie Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslag 1990. Utrecht: Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en de Vereniging Klinische Genetica Nederland, 1992.
- ⁴ Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis: assessment in 3000 pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:804-7.
- ⁵ Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;i:1287-93.
- ⁶ Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-94.
- ⁷ Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. Lancet 1984;i:926-9.
- ⁸ Palomaki GE. Collaborative study of Down syndrome screening using maternal serum alpha-fetoprotein and maternal age. Lancet 1986;ii:1460.
- ⁹ Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988;297:883-7.
- ¹⁰ Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-4.
- ¹¹ Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. N Engl J Med 1992;327:588-93.
- ¹² Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. Obstet Gynecol 1992;80:353-8.
- ¹³ Beekhuis JR. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome and neural tube defects. A prospective study, performed in the north of the Netherlands [proefschrift]. Groningen: Dijkhuizen Van Zanten, 1993.
- ¹⁴ Beekhuis JR, Mantingh A, Wolf BTHM de, Lith JMM van, Breed ASPM. Serumscreening van zwangeren op foetale neurale-buisdefecten en Down-syndroom; eerste ervaringen in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:1303-7.
- ¹⁵ The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the RCOG working party on biochemical markers and the detection of Down's syndrome. London: RCOG, 1993.
- ¹⁶ Connor M. Biochemical screening for Down's syndrome [editorial]. BMJ 1993;306:1705-6.
- ¹⁷ The American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion. Danvers, Mass.: ACOG, 1994.
- ¹⁸ Grudzinkas JG, Chard T, Connor M, Cuckle H, editors. Screening for Down's syndrome. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
- ¹⁹ Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. N Engl J Med 1994;330:1114-8.
- ²⁰ Beekhuis JR, Wolf BTHM de, Mantingh A, Heringa MP. The influence of serum screening on the amniocentesis rate in women of advanced maternal age. Prenat Diagn 1994;14:199-202.
- ²¹ College voor de beslissing in Eerste Aanleg in zaken van het Medisch Tuchtrecht en Medische Geschillen. De oudere zwangere dient bijzondere informatie ook duidelijk geboden te worden. Ned Tijdschr Geneesk 1986;130:457.
- ²² Kamerbeek LI, Roelofsens EEC, Beekhuis JR, Tijnstra Tj, Mantingh A. Hoe vrouwen omgaan met de uitslag van maternale-serumscreening op foetale neurale-buisdefecten en Down-syndroom. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:1308-11.
- ²³ Lith JMM van. First trimester screening for Down's syndrome [proefschrift]. Amsterdam: Rodopi, 1994.

Aanvaard op 30 mei 1995