
Wet bevolkingsonderzoek: de ziekte van Parkinson

Wet bevolkingsonderzoek: de ziekte van Parkinson

Gezondheidsraad: Commissie WBO

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 1999/06WBO, 20 augustus 1999

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de ziekte van Parkinson.

Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/06WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-276-0

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Prealabele kwesties	11
2.1	Bevolkingsonderzoek	11
2.2	Vergunningplicht	12
2.3	Belang van de volksgezondheid	13
3	Toetsing	15
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	15
3.2	Wettelijke regels voor medisch handelen	18
3.3	Nut en risico's	20
4	Conclusies	21
	Literatuur	23
	Bijlage	27
A	De commissie	29

Inleiding

Op 1 juli trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel. Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid, WBO). Daartoe stelde de Voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in, hierna te noemen: de commissie. De samenstelling ervan is vermeld in bijlage A.

Voor de werkingssfeer van de WBO zijn twee zaken bepalend. De wet kan alleen van toepassing zijn op ‘bevolkingsonderzoek’, maar heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Bevolkingsonderzoek is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO).

Een vergunning wordt verleend (artikel 7, eerste lid, WBO) mits:

- het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is
- het onderzoek in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek opweegt tegen de risico's ervan voor de gezondheid.

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 3 mei 1999 (brief kenmerk GZB/GZ 99-2033) vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van de Vrije Universiteit te Amsterdam. De aanvraag heeft betrekking op een onderzoek naar de mogelijkheid om de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium vast te stellen bij personen zonder klachten door die ziekte. Screening heeft plaats met behulp van een reuktest.

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de vraag of het bedoelde project bevolkingsonderzoek in de zin van de wet en vergunningplichtig is. In hoofdstuk 3 toetst zij de adviesaanvraag aan de wet. In hoofdstuk 4 volgen de conclusies.

Prealabele kwesties

2.1 Bevolkingsonderzoek

Het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, heeft tot doel na te gaan of de ziekte van Parkinson vroeg op te sporen is, voordat ziekteverschijnselen optreden. De aanvrager heeft niet beoogd om bevolkingsonderzoek te doen, maar heeft het accent gelegd op het vergaren van nieuwe kennis. Het primaire doel van de aanvrager is om personen te identificeren die in de toekomst waarschijnlijk de ziekte van Parkinson zullen krijgen en die mogelijk gebaat zijn bij vroege behandeling met nieuwe, in ontwikkeling zijnde medicijnen. Is er wel sprake van bevolkingsonderzoek volgens de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek?

Voor het project worden op twee manieren deelnemers geworven. Enerzijds verloopt de werving via een artikel in een landelijk dagblad en een daaraan gekoppelde oproep voor deelname. Anderzijds gaat het om het aanbieden van een reuktest aan eerstegraadsfamilieleden, tussen 40 en 75 jaar oud, van patiënten met de ziekte van Parkinson. Die patiënten, bekend op de polikliniek neurologie van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit, wordt schriftelijk verzocht om eerstegraadsfamilieleden te vragen deel te nemen aan het onderzoek. Deze personen moeten vervolgens zelf contact opnemen met de polikliniek.

Er is volgens de commissie in beide gevallen sprake van “aanbod” in de zin van de wet, omdat het initiatief uitgaat van de onderzoeksgroep.

Een ander belangrijk element in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek zijn de woorden “(mede) ten behoeve van”. Daarvan is sprake als de deelnemers zelf (ook) belang hebben bij het geneeskundig onderzoek. Het gaat hier — voor de duidelijkheid — niet om de uitkomst van het wetenschappelijk onderzoek, maar om individuele onderzoeksuitkomsten die de deelnemers persoonlijk aangaan met het oog op hun eigen gezondheid. Het belang van de deelnemers bij (geruststellende) bevindingen is voldoende om te kunnen spreken van “(mede) ten behoeve van” (Mvt89).

De deelnemers ontvangen allen schriftelijk de uitslag van het reukonderzoek en het neuropsychologisch onderzoek. Met de deelnemers bij wie een SPECT-scan is gemaakt, wordt de uitslag persoonlijk besproken.

De commissie concludeert dat het bedoelde project voldoet aan de elementen “(mede) ten behoeve van” en “aanbod” en dat er sprake is van bevolkingsonderzoek. Het feit dat het accent ligt op kennisvermeerdering doet daar niet aan af (GR99).

2.2 Vergunningplicht

Er is in ieder geval één reden waarom het project vergunningplichtig is: bij het onderzoek wordt gebruik gemaakt van ioniserende straling. Sommige deelnemers zullen *single photon emission computer tomography* (SPECT) ondergaan. Bij dit hersenonderzoek wordt een licht radioactieve stof, en dus ioniserende straling, gebruikt.

Het project zou bovendien vergunningplichtig zijn als de ziekte van Parkinson zou horen tot de WBO-categorie “ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is”. Het gaat inderdaad om een ernstige ziekte en er zijn geen goede mogelijkheden voor preventie. De commissie licht dit laatste toe in 2.3.

Moeilijker ligt het met “behandeling”. In een advies over de reikwijdte van de WBO (GR97) concludeerde de commissie dat dit begrip niet in de wet gedefinieerd en ook moeilijk te operationaliseren is. In afwachting van de evaluatie van de wet beschouwt zij ziekten als niet-behandelbaar zolang de literatuur geen betrouwbare conclusies toelaat over een gunstig effect van relevante omvang op klinische uitkomstmaten, dit wil zeggen op sterfte, ziekte of kwaliteit van leven.

De ziekte van Parkinson heeft een chronisch, progressief beloop en vermindert de levensverwachting. Het is niet duidelijk of behandeling van Parkinson-patiënten een gunstig effect heeft op de sterfte (Ben96, Lou97, Mor96). Er zijn wel aanwijzingen dat de levensverwachting van patiënten met de ziekte van Parkinson is verhoogd sinds de standaardtherapie met levodopa (in orale vorm in 1967) beschikbaar kwam (Raj97). Gerandomiseerd onderzoek op dit terrein ontbreekt echter. Evenmin is aangetoond dat behandeling van Parkinson-patiënten een gunstig effect heeft op het ziektebeloop (Lan98b, Par96a, Par96b). Voor de praktijk geldt dat de vele medicamenteuze benaderingen van

de ziekte van Parkinson nog steeds gericht zijn op symptoombestrijding (Hil99). Behandeling verbetert de kwaliteit van leven aanzienlijk in de eerste vijf tot zeven jaar. Ook daarna hebben veel patiënten nog baat bij behandeling (Lan98b).

De commissie concludeert dat de ziekte van Parkinson niet valt in de categorie “onbehandelbare” ziekten. Er is dus geen tweede grond voor vergunningplicht.

2.3 Belang van de volksgezondheid

De ziekte van Parkinson is een ernstige chronische ziekte. Er is sprake van een voortschrijdende degeneratie van zenuwcellen die de ‘boodschapperstof’ dopamine aanmaken (dopaminerge neuronen in de middenhersenen). Op den duur worden ook andere hersenstructuren aangetast (Lan98a). De ziekte wordt kenbaar op een leeftijd van gemiddeld ongeveer 65 jaar; in meer dan negen van de tien gevallen na het vijftigste jaar (Raj97, Tan99). De meest voorkomende ziekteverschijnselen zijn bradykinesie (tragere lichaamsbewegingen), tremor, rigiditeit en verstoring van de lichaamshouding. De dagelijkse activiteiten en het psychosociale functioneren worden steeds beperkter.

Psychische aandoeningen als dementie, angststoornissen en misschien ook depressie komen bij Parkinson-patiënten vaker voor dan bij leeftijdgenoten (Rijk98). Dat de ziekte ernstig is, blijkt ook uit een twee tot vijf keer verhoogde sterfte (Ben96, Lou97, Mor96). Naar schatting hebben 48 000 personen in Nederland de ziekte van Parkinson (Rijk96). Vooral door de toenemende levensverwachting stijgt het aantal patiënten. De oorzaken en ontstaanswijze van de ziekte zijn niet goed bekend (Lan98a). De belangrijkste risicofactoren zijn hogere leeftijd en familiebelasting (McC98, Pay94, Uit97). Roken daarentegen zou beschermend werken (Gor99, Hel97, Mor95, Tzo97).

Er zijn geen goede mogelijkheden voor preventie. De behandelingsresultaten zijn beperkt. Als bij patiënten met de ziekte van Parkinson de diagnose wordt gesteld, is al 65 procent of meer van de dopamineproducerende hersencellen gedegeneerd (Boo97). Er bestaat dus een fase in het ziekteproces waarin al sprake is van celversterf (degeneratie van dopaminerge neuronen), maar zich nog geen klachten voordoen. Deze presymptomatische fase duurt mogelijk vier tot zes jaar (Mar97a, Mor98). Dit biedt een aanknopingspunt voor vroege detecteerbaarheid van de ziekte van Parkinson.

Met het bedoelde project wil de aanvrager aantonen dat personen met de ziekte van Parkinson in het presymptomatisch stadium zijn te herkennen. Dan kunnen zij eerder beginnen met behandeling, voordat er klachten zijn. De hoop is daardoor het celversterf te vertragen en het optreden van klachten uit te stellen. De aanvraag omvat — voor alle duidelijkheid — geen geneesmiddelenonderzoek.

Het bedoelde project is bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Voor deze combinatie geldt dat vergunning

kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert. Gezien het voorgaande acht de commissie het project niet strijdig met het belang van de volksgezondheid. Volgens haar biedt deze voorwaarde geen grond om vergunning te weigeren.

Toetsing

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 *De screeningstest*

De screening wordt uitgevoerd via een reuktest. Deze test omvat drie verschillende reuktaken, namelijk de gevoeligheid (geurdetectie), het onderscheidingsvermogen (geurdiscriminatie) en het benoemen van de geur (geuridentificatie). De geuridentificatietest die in het project gebruikt wordt, is afgeleid van een gevalideerde reuktest (Dot84, Haw97). De test bestaat uit het aanbieden van tien geuren (van de 40 geuren in de *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, de zogenoemde UPSIT van Doty), waaraan drie geuren zijn toegevoegd die Parkinson-patiënten juist niet ruiken. De geurdiscriminatietest is ontwikkeld aan de Universiteit Utrecht en onderzocht in een groep neurologische patiënten (Hul95).

De meeste patiënten met de ziekte van Parkinson hebben een verminderd reukvermogen (Dot88, Dot92, Haw97, Leh97, Mes98). Dat geldt ook voor familiale vormen van de ziekte (Mar97b). De reukstoornis zou niet samenhangen met de ernst, de duur of het stadium van de ziekte of met de behandeling (Dot88, Dot92). Uitkomsten van recenter onderzoek wijzen echter op een (positief) verband tussen de ernst van de reukstoornis en de ernst van de ziekte (Ste94, Tis99).

Behalve bij patiënten met de ziekte van Parkinson is ook bij die met de ziekte van Alzheimer de reuk verslechterd. Er is tussen beide ziektes geen duidelijk verschil in scores op de verschillende reuktaken (Dot88, Mes98). Dit zou betekenen dat uitkomsten van

reuktests niet specifiek zijn voor de ziekte van Parkinson. Door uitsluiting van personen met cognitieve functiestoornissen wordt in het bedoelde project voorkomen dat een 'positieve' testuitslag berust op de ziekte van Alzheimer. Het is echter mogelijk dat met de reuktest personen in het preklinisch stadium van de ziekte van Alzheimer worden gevonden. Dit kan de specificiteit van de reuktest negatief beïnvloeden en verdient aandacht bij de evaluatie van de uitkomsten.

Over de sensitiviteit en specificiteit van reuktests voor vroege opsporing van de ziekte van Parkinson is weinig bekend. Doty en collega's hebben de testeigenschappen van de UPSIT bij patiënten met klinisch manifeste ziekte van Parkinson onderzocht. De sensitiviteit varieerde tussen 76 en 91 procent en de specificiteit tussen 78 en 88 procent, afhankelijk van leeftijd en geslacht (Dot95). Onder gunstige aannamen voor de prevalentie en voor het relatieve risico voor eerstegraadsverwanten van Parkinson-patiënten, is de positief voorspellende waarde ongeveer 40 procent. Op basis van deze uitkomsten bij *patiënten* zijn de testeigenschappen bij *screening* op de ziekte van Parkinson echter niet vast te stellen.

In het project wordt van de tien procent personen met de beste scores op de reuktest en de tien procent met de slechtste scores een SPECT-scan gemaakt. Door deze onderzoeksopzet is het slechts mogelijk de sensitiviteit en de specificiteit van de test in de uiterste decielen van het spectrum te bepalen. Als de uitkomst van het project laat zien dat er een verband is tussen reuk en dopaminebinding, is vervolgonderzoek nodig om de optimale afkapwaarden van de reuktest vast te stellen voor toepassing bij screening.

3.1.2 *Presymptomatisch ziektestadium*

Het project heeft tot doel na te gaan of de ziekte van Parkinson vroeg vast te stellen, voordat ziekteverschijnselen optreden. De kennis over het preklinisch stadium van de ziekte is gebrekkig: deze fase komt immers niet aan het licht zonder daar gericht naar te zoeken (dus te screenen). Zijn er wel aanwijzingen dat er een geschikt aangrijpingspunt voor vroege opsporing is?

Op basis van onderzoek naar de afname van dopamineproducerende cellen in de loop der tijd wordt een preklinisch ziektestadium van enkele jaren geschat (Bro98). Wetenschappelijk onderzoek naar de reuktest had tot dusver vrijwel uitsluitend betrekking op Parkinson-patiënten die al jarenlang klachten hadden en daarvoor behandeld werden. Bij aparte beschouwing van nieuwe, nog niet behandelde patiënten met weinig ziekteverschijnselen blijkt echter ook hun reukvermogen in de meeste gevallen duidelijk verminderd (Dot92, Tis99). Een andere aanwijzing is dat niet-zieke leden van families met een familiale vorm van de ziekte van Parkinson in ongeveer 40 procent van de gevallen een verminderde reuk hebben (Mar97b).

De commissie onderkent dat een geschikt aangrijpingspunt voor vroege opsporing niet te garanderen valt. Wel vindt zij dat er voldoende grond is voor nader (longitudinaal) onderzoek naar de mogelijkheid om de ziekte van Parkinson vroeg vast te stellen.

3.1.3 De gouden standaard

In het project wordt gebruik gemaakt van CIT-SPECT scanning. Dat is een hersenonderzoek waarbij de met radioactief jodium gelabelde stof β -CIT (2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane, een cocaïnerivaat) wordt gebruikt. Deze stof bindt zich zeer specifiek aan dopamine-transporteiwit dat zich bevindt in het celmembraan van dopamineproducerende zenuwcellen. Na drie dagen blokkade van de schildklier met kaliumjodide wordt een injectie met [123 I] β -CIT gegeven en worden de volgende dag hersenscans gemaakt. Bij verval van dopamineproducerende cellen in de middenhersenen (*substantia nigra*) vermindert in een hoger gelegen hersengedeelte (het *striatum*, waar de uitlopers van die cellen uitkomen) de dopamineconcentratie en treedt er een verlies op van dopamine-transporteiwit. Er wordt dan minder radioactiviteit 'zichtbaar', omdat het gelabelde β -CIT zich minder kan hechten. In verschillende onderzoeken is aangetoond dat op deze manier bij Parkinson-patiënten het celverval zichtbaar kan worden gemaakt en gekwantificeerd (Boo97, Brü97, Leh95, Mar96) en dat CIT-binding samenhangt met de ernst of het stadium van de ziekte (Brü97, Mar96).

Het project heeft tot doel na te gaan of er een significant verschil in CIT-binding is tussen de 50 personen die het best scoren op de reuktest en de 50 personen die dat het slechtst doen. De uitkomsten zullen ook met die van Parkinson-patiënten (met klinisch herkende ziekteverschijnselen) worden vergeleken. Met SPECT is aangetoond dat bij nieuwe patiënten al 45 tot 65 procent van de dopamine-producerende zenuwcellen gedegeneerd is (Boo97, Brü97, Leh95). In één van deze onderzoeken is het bestaan van een relatie met de reuk onderzocht, maar niet gevonden (Leh95). Deze laatste bevinding geeft steun aan de gekozen onderzoeksopzet (uiterste decielen tegen elkaar afzetten), hoewel deze opzet het bepalen van optimale afkapwaarden voor de testeigenschappen niet mogelijk maakt (3.1.1).

CIT-SPECT wordt in het bedoelde project gehanteerd als gouden standaard voor de diagnose 'ziekte van Parkinson'. De waarde ervan in het presymptomatische stadium van de ziekte is echter nog niet afdoende aangetoond. Degeneratie van dopamineproducerende zenuwcellen gaat bij patiënten met de ziekte van Parkinson vijf tot tien maal sneller dan bij gezonde personen (Mar97a, Mor98). Om na te gaan of slechte ruikers met verminderde CIT-binding inderdaad een versnelde degeneratie van dopamineproducerende zenuwcellen vertonen, zal CIT-SPECT na een jaar herhaald worden. Pas op basis daarvan kan worden bepaald of hier waarschijnlijk sprake is van presymptomatische ziekte van Parkinson, ter onderscheiding van personen met presymptomatische ziekte van Al-

zheimer, die geen versnelde degeneratie van dopamineproducerende zenuwcellen hebben. Door vervolgens deelnemers met een verminderde CIT-binding te volgen tot zij ziekteverschijnselen krijgen, kan inzicht worden verkregen in de gemiddelde duur van het presymptomatische stadium van de ziekte van Parkinson. Deze informatie is essentieel om te kunnen achterhalen of de ziekte vroeg op te sporen is met een reuktest.

3.1.4 *Conclusie*

Van het presymptomatisch stadium, de reuktest en SPECT is nog veel onbekend. Het voorgestelde project kan licht werpen op de vroege detecteerbaarheid van de ziekte van Parkinson met een reuktest, maar zal zeker nog veel vragen openlaten. De commissie concludeert dat het project voldoet aan de eis van “wetenschappelijke deugdelijkheid”.

3.2 **Wettelijke regels voor medisch handelen**

De weigeringsgrond die in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid onder b, WBO), heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. Zo vloeien rechten van deelnemers voort uit de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, opgenomen in boek 7 van het Burgerlijk Wetboek), de Wet persoonsregistratie (WPR) en de Wet klachtrecht cliënten zorgsector. Het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is, stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen (GR94, Sta96). De commissie concentreert zich hier op de informatie voorafgaand aan deelname en het mededelen van uitslagen.

De voorlichting voor de deelnemers moet aan hoge eisen voldoen, in het bijzonder omdat het hier een wetenschappelijk bevolkingsonderzoek betreft. Personen die zich hebben aangemeld voor het onderzoek krijgen telefonisch informatie over het doel van het onderzoek. Tijdens dit gesprek worden ook de in- en uitsluitingscriteria van het onderzoek getoetst. Personen die aan de insluitingscriteria voldoen, krijgen schriftelijke informatie over de ziekte van Parkinson, het project en de praktische kanten daarvan. De brochure is over het algemeen duidelijk, maar bevat moeilijke woorden zoals neuropsychologisch onderzoek, cognitieve taken en fijne motoriek. In de brochure ontbreekt informatie over de kans op een fout-positieve uitkomst van de reuktest. Die kans lijkt groot, gezien lage specificiteit van reuktests (3.1.1). De commissie vindt de informatie vaag over de mogelijkheid dat er “onaangename zaken” naar boven kunnen komen. Hier zouden enkele voorbeelden kunnen bijdragen aan het begrip van de mogelijke consequenties van deelname. Bovendien zou kunnen worden vermeld op welke wijze en door wie deze “onaangename zaken” worden besproken met de deelnemers en door wie zij dan worden begeleid (bijvoorbeeld door de huisarts). In de folder moet worden bena-

drukt dat iedere vervolgstap van deelname aan het onderzoek vrijwillig is. Informatie ontbreekt over de opslag en bescherming van de gegevens en over de klachtenprocedure.

De uitkomst van de SPECT-scan laat lang op zich wachten. Dit komt doordat de resultaten in relatie tot die van een subgroep van honderd onderzochte personen worden beoordeeld en geanalyseerd. Bij verminderde CIT-binding zal het onderzoek na een jaar herhaald worden. In het informatiemateriaal op basis waarvan de deelnemers besluiten wel of niet deel te nemen aan het project, ontbreken een uitleg van het tijdsbestek en een relativisering van de betekenis van een verlaagde CIT-binding.

Vermeden moet worden dat deelnemers een overtrokken betekenis toekennen aan een ‘slechte’ uitkomst van de reuktest of van het hersenonderzoek. Is verminderde CIT-binding vastgesteld, dan worden de consequenties hiervan en de behandelingsmogelijkheden met de betrokken deelnemer besproken. Gezien de onzekerheid over de betekenis van de scan, bepleit de commissie uiterste terughoudendheid bij het geven van voorspellingen over de voorlopig theoretische mogelijkheid het presymptomatische ziekteproces af te remmen met medicamenteuze behandeling. Dit kan volgens haar worden bewerkstelligd door de laatste alinea uit de informatiefolder en de bijbehorende kadertekst weg te laten.

In de informatiefolder wordt gesteld dat als “bepaalde gezondheidsproblemen bestaan”, de onderzoekers verplicht zijn deze met de deelnemer te bespreken. Daarom, zo staat het in de folder, is het niet mogelijk om de uitslag van één van de onderzoeken (reuktest, neuropsychologisch onderzoek ten behoeve van inclusie) niet te willen weten. De commissie acht dit niet in overeenstemming met het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer. In dat kader kan van een plicht informatie te ontvangen in het algemeen geen sprake zijn (GR96).

Bij het eerste bezoek aan het ziekenhuis verifieert een van de onderzoekers in een gesprek of het doel en de uitvoering van het onderzoek voldoende begrepen zijn. Desgewenst wordt aanvullende informatie gegeven. De commissie gaat ervan uit dat bij geringe twijfel over het begrepen zijn van de informatie door de aspirantdeelnemers, het project op die punten wordt toegelicht. Zij neemt verder aan dat dit gebeurt vóór het geven van toestemming.

De commissie concludeert dat de aan aspirantdeelnemers verstrekte informatie op onderdelen niet voldoende toereikend en evenwichtig is. Het recht op niet-weten wordt onvoldoende gerespecteerd. Verder worden de deelnemers niet geïnformeerd over de opslag en bescherming van persoonsgegevens en ontbreekt (informatie over) een klachtenprocedure.

3.3 Nut en risico's

Het potentiële nut van het project, dat vooral wetenschappelijk van aard is, kwam al eerder aan de orde (in 2.3 en 3.1). Het vroeg kunnen vaststellen van de ziekte van Parkinson heeft uiteindelijk als doel het vertragen of stopzetten van het ziekteproces, via medicamenteuze therapie, en vermindering van ziekte en sterfte. De bijdrage van dit project is een eerste stap in deze richting.

Het risico voor de deelnemers bestaat overwegend hieruit dat zij vervroegd kennis nemen van een verhoogde kans op de ziekte van Parkinson. Dit kan psychische belasting met zich meebrengen, juist omdat nu nog niet duidelijk is of er op korte termijn een medicamenteuze behandeling beschikbaar komt die het ziekteproces kan afremmen. Als die niet beschikbaar komt, biedt vroege diagnostiek geen baat maar wel het nadeel langer patiënt te zijn dan zonder screening. Die belasting moet zo veel mogelijk beperkt worden, allereerst door duidelijke voorlichting voorafgaand aan de reuktest over de (grote) kans op een fout-positieve testuitkomst.

De deelnemers die SPECT ondergaan, verkeren lang in onzekerheid. Vooral voor de groep slechte ruikers kan die onzekerheid groot zijn; zij weten immers dat zij slecht kunnen ruiken en dat dit mogelijk één van de eerste symptomen van de ziekte van Parkinson is. Als bij deze groep een verminderde CIT-binding wordt aangetoond, moet dat onderzoek na een jaar herhaald worden. Dan duurt de onzekerheid nog langer.

De commissie concludeert dat het nut van het project opweegt tegen de risico's, mits de betrouwbaarheid (diagnostische betekenis) van de reuktest en de SPECT-scan in de voorlichting niet overtrokken wordt (3.2).

De commissie gaat ervan uit dat er voor de deelnemers desgewenst mogelijkheden zijn voor (psychische) begeleiding.

Conclusies

De commissie beoordeelt in dit advies een wetenschappelijk onderzoek naar de mogelijkheid om de ziekte van Parkinson vroeg vast te stellen bij personen zonder ziekteverschijnselen. Zij concludeert dat het onderzoek onder de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek valt. Het is vergunningplichtig, omdat deelnemers blootgesteld worden aan een hersenonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt. Het project voldoet aan de eisen van “het belang van de volksgezondheid” en “wetenschappelijke deugdelijkheid”. Het project voldoet niet op alle punten aan de eis van “overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen”. De nut-risicoverhouding van het project is volgens de commissie voldoende gunstig, mits de voorlichting over reuktests, SPECT-scan en behandelingsmogelijkheden evenwichtiger is. De commissie beveelt de minister aan om de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan het volgende voorschrift te verbinden:

- de voorlichting aan de deelnemers wordt in overeenstemming gebracht met de wettelijke regels voor medisch handelen, het recht op niet-weten wordt gerespecteerd, en er wordt een kenbare klachtenprocedure gerealiseerd, conform 3.2 en 3.3.

Als te stellen termijn voor de effectuering geeft de commissie in overweging: zo spoedig mogelijk maar uiterlijk binnen drie maanden.

De commissie brengt, tot slot, twee aandachtspunten voor de aanvrager naar voren. In het project worden de resultaten van de SPECT-scan van de 10 procent slechtste en de 10 procent beste ‘ruikers’ tegen elkaar afgezet. Door deze opzet kan de sensitiviteit en specificiteit van de reuktest voor de vroege opsporing van de ziekte van Parkinson

slechts voor 20 procent van de deelnemers worden vastgesteld. Hierdoor draagt dit onderzoek niet goed bij aan de ontwikkeling van een screeningstest die in de praktijk kan worden gebruikt om de ziekte van Parkinson vroeg vast te stellen. De commissie geeft de aanvrager in overweging om op (vooraf) vastgestelde tijdstippen (bijvoorbeeld nadat bij honderd personen van elk cohort SPECT-scans zijn vervaardigd) een tussentijdse analyse uit te voeren om te bepalen of er significante verschillen tussen beide groepen aanwezig zijn. Vanaf het moment dat dit het geval is, kan vervolgens het hele spectrum van deelnemers voor een SPECT-scan in aanmerking komen om zo een begin te maken met het vaststellen van afkapwaarden voor een optimale sensitiviteit en specificiteit van de reuktest. Op deze wijze wordt een eerste stap gezet om een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van een in de praktijk bruikbare screeningstest voor de ziekte van Parkinson.

Het in kaart brengen van het natuurlijk beloop van de ziekte van Parkinson in de preklinische fase is van groot belang om de potentiële winst van een bevolkingsonderzoek als gezondheidszorgvoorziening goed te kunnen kwantificeren (3.1.3). Wanneer er onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen volgt op het besproken project, geeft de commissie de aanvrager in overweging om ook het geneesmiddelonderzoek te benutten voor nadere bestudering van het natuurlijk beloop (voor zover en zolang de deelnemers in de controlegroep een *placebo*-behandeling krijgen tot het moment waarop klachten of symptomen optreden).

Den Haag, 20 augustus 1999,
voor de commissie

dr PMM Beemsterboer,
secretaris



voorzitter

Literatuur

-
- Ben96 Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, e.a. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334: 71-6.
- Boo97 Booij J, Tissingh G, Boer GJ, e.a. [¹²³I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 133-40.
- Bro98 Brooks DJ. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl 1): 510-8
- Brü97 Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, e.a. Measurement of the dopaminergic degeneration of Parkinson's disease with [¹²³I]B-CIT and SPECT, correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1997; [Suppl] 50: 9-24.
- Dot84 Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior* 1984; 32: 489-502.
- Dot88 Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage or disease duration. *Neurology* 1988; 38: 1237-44.
- Dot92 Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, e.a. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 138-42.
- Dot95 Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995; 4: 93-7.
- Gor99 Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, e.a. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* 1999; 52: 115-9.
- GR96 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunningaanvragen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/09.
-

- GR97 Gezondheidsraad. Wet bevolkinsonderzoek: de reikwijdte (4). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/21.
- GR99 Gezondheidsraad. Wet bevolkinsonderzoek: de reikwijdte (5). Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/02WBO.
- Haw97 Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 436-46.
- Hel97 Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, e.a. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 328-39.
- Hil99 van Hilten JJ, Roos RAC. Farmacotherapie bij de ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143: 234-40.
- Hul95 Hulshoff Pol HE. Memory processes in the frontal lobe of the human brain. 1995 Proefschrift; Universiteit Utrecht.
- Lan98a Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease, first of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-53.
- Lan98b Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease, second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-43.
- Leh95 Lehrner J, Brücke T, Kryspin-Exner I, e.a. Impaired olfactory function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 345:1054-55.
- Lou97 Louis ED, Marder K, Cote L, e.a. Mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 260-64.
- Mar96 Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, e.a. [¹²³I]B-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-7.
- Mar97a Marek KL, Seibyl JP, Fussell e.a. 123IB-CIT:assessment of progression in Parkinson's disease [abstract] . *Neurology* 1997; 48 (suppl 2): A207
- Mar97b Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, e.a. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997; 49: 1262-67.
- McC98 McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, e.a. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 310-7.
- Mes98 Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, e.a. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998; 55: 84-90.
- Mor95 Morens DM, Grandinetti A, Reed D, e.a. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995; 45: 1041-51.
- Mor96 Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, e.a. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996; 46: 1044-50.
- Mor98 Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, e.a. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314-19.
- Mvt89 Regels betreffende bevolkinsonderzoek (Wet op het bevolkinsonderzoek). Memorie van Toelichting. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21264 nr 3. Den Haag: SDU, 1989.
- Par96a Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 29-36.
- Par96b Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37-45.
-

- Pay94 Payami H, Larsen K, Bernard S, e.a. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann of Neurol* 1994; 36: 659-61.
- Raj97 Rajput AH, Uitti RJ, Offord KP. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 159-65.
- Rijk96 de Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA, e.a. De prevalentie van parkinsonisme en de ziekte van Parkinson bij ouderen: het ERGO onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 196-200.
- Rijk98 de Rijk C, Bijl RV. De prevalentie van psychische stoornissen bij mensen met de ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 27-31.
- Sta96 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335. Den Haag: SDU Uitgeverij, 1996.
- Ste94 Stern MB, Doty RL, Dotti M, e.a. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44: 266-8.
- Tan99 Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, e.a. Parkinson disease in twins, an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
- Tis99 Tissingh G, Bergmans P, de Waard R, e.a. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: implications for etiology and early diagnosis. Submitted
- Tzo97 Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, e.a. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1267-72.
- Uit97 Uitti RJ, Shinotoh H, Hayward M, e.a. "Familial Parkinson's disease" - a case-control study of families. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 127-32.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr HR Büller
internist; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr PG Frets
psycholoog; Stichting Klinische Genetica Rotterdam
 - dr mr J Legemaate
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr WAHJ van Stiphout
arts-epidemioloog; ZorgOnderzoek Nederland, Den Haag
 - dr FW van der Waals
huisarts; Amsterdam
 - dr GMWR de Wert
ethicus; Universiteit Maastricht
 - JJJ Pieters, arts, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr PMM Beemsterboer, *adjunct-secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - mr ETM Olsthoorn-Heim, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-