
**Wet bevolkingsonderzoek:
landelijke borstkankerscreening (2)**

Onderwerp : uw adviesaanvraag d.d. 5 februari 2001
Uw kenmerk : GZB/GZ 2.147.492
Ons kenmerk : U1113 /WvV/iv 272-E7
Bijlagen : -
Datum : 17 mei 2001

Op 5 februari 2001 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Instituut Urologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Deze aanvraag heeft betrekking op het Nederlandse aandeel in de 'European randomized study of screening for prostate cancer' (ERSPC-Rotterdam), waarvoor u op 15 augustus 1997 vergunning hebt verleend voor een periode van vier jaar. De aanvraag behelst verlenging van die periode met nog eens vier jaar.

De Commissie WBO van de Gezondheidsraad adviseert de vergunning voor de ERSPC-Rotterdam te verlengen voor de duur van vier jaar, met de volgende aantekening. Als de aanvrager vóór het verstrijken van de termijn van vier jaar — op grond van de uitkomst van het deelonderzoek waarover de commissie u op 15 december 2000 adviseerde — de screeningsstrategie (screeningstests,- interval) wil aanpassen, ontstaat een nieuwe situatie en moet vergunningverlening opnieuw worden gezien.

Graag onderschrijf ik het voorstel van de commissie.

w.g.
prof. dr JJ Sixma

Wet bevolkingsonderzoek: landelijke borstkankerscreening (2)

aan

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2001/02WBO, Den Haag, 21 mei 2001

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: landelijke borstkankerscreening (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/02WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-378-3

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Wel of niet wetenschappelijk onderzoek	11
2.1	Het advies van 1998	11
2.2	De argumenten van het LETB	12
3	Overwegingen	15
4	Conclusies	17
	Literatuur	19
	Bijlage	21
A	De commissie	23

Inleiding

Op 1 juli 1996 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 9, derde lid). 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 een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt verleend (artikel 7, eerste lid, WBO) mits:

- het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is
- het 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 als bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als "het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert" (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 18 mei 1998 verleende de minister toestemming aan de negen organisaties die het landelijk bevolkingsonderzoek (voor vrouwen tussen 50 en 70 jaar) uitvoeren, om dat programma uit te breiden voor vrouwen van 70 tot en met 75 jaar als *wetenschappelijk* onderzoek. Aan deze uitbreiding verbond de minister de voorwaarde dat de deelnemers schriftelijk toestemming verlenen, zowel voor hun deelname aan het bevolkingsonderzoek als voor het gebruik van hun gegevens voor de wetenschappelijke evaluatie van het effect van deze uitbreiding.

Op 6 februari 2001 vroeg de minister de Gezondheidsraad om advies over de vraag of in laatst bedoeld geval nog sprake is van wetenschappelijk onderzoek in de zin van artikel 3, derde lid, WBO. Aanleiding tot dit verzoek waren drie brieven over dit onderwerp, d.d. 29 maart 1999, 17 april 2000 en 20 december 2000, van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) aan het ministerie van VWS.

In hoofdstuk 2 vat de commissie haar advies uit 1998 (GR98) samen waar de minister haar besluit op baseerde. Daarop volgen de argumenten die het LETB aanvoert tegen het besluit. Hoofdstuk 3 bevat de zienswijze van de commissie en hoofdstuk 4 de conclusies.

Wel of niet wetenschappelijk onderzoek

2.1 Het advies van 1998

In haar advies over vergunningverlening voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker onder vrouwen van 70 tot en met 75 jaar ging de commissie onder meer in op de vraag of voldaan werd aan de wettelijke eis van 'wetenschappelijke deugdelijkheid'. Zij stelde vast dat het voor vrouwen tussen 50 en 70 jaar overtuigend aangetoond is dat met mammografische screening de sterfte aan borstkanker kan worden verminderd. Voor oudere vrouwen was dit minder duidelijk en waren de uitkomsten van maar twee onderzoeken beschikbaar. Het ene was een Zweeds gerandomiseerd experiment met als uitkomst een klein, maar wankel, gunstig effect op de sterfte aan borstkanker (Nys93). Het andere, een niet-experimenteel onderzoek in Nijmegen, deed vermoeden dat voortzetting van screening tot de leeftijd van 75 jaar de sterfte aan borstkanker verlaagt (Dijc94, Dijc96). De commissie concludeerde dat de bewijskracht voor een gunstig effect op de sterfte aan borstkanker niet groot was.

Toch zag zij hierin geen belemmering voor een advies ten gunste van vergunningverlening. Er waren geen biologische of medische argumenten tégen de verwachting dat screening boven de 70 jaar even doeltreffend is als onder die leeftijd. Bovendien had de minister het plan van de Ziekenfondsraad (nu: College voor zorgverzekeringen) goedgekeurd om tien jaar lang de gevolgen van de beoogde uitbreiding te evalueren op sterftereductie en (kosten van) gewonnen levensjaren voor de leeftijdsgroep 70 tot en met 75 jaar (TK97, ZfR97). De commissie concludeerde dat voldaan werd aan de wet-

telijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, mits de beoogde effectevaluatie daadwerkelijk zou plaatshebben.

Een tweede wettelijke eis is dat het onderzoek in overeenstemming is met regels voor medisch handelen. Bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, moet met extra rechtswaarborgen omgeven zijn. Die zijn te vinden in het Besluit bevolkingsonderzoek (Sta96). Artikel 2 van dit besluit bepaalt dat het onderzoek niet mag worden verricht zonder schriftelijke toestemming van de deelnemer. Degene die het onderzoek verricht moet duidelijk aangeven dat de toestemming betrekking heeft op het wetenschappelijke doel van het onderzoek.

De enige voorlichting voor vrouwen van 70 tot en met 75 jaar was destijds de aanvulling van de voorlichtingsbrochure in sommige regio’s met de passage: “Het staat vast dat het eens per twee jaar maken van borstfoto’s bij vrouwen boven de 50 de kans om aan borstkanker te overlijden verkleint. Het onderzoek heeft echter ook een aantal nadelen. Met het stijgen van de leeftijd worden die nadelen geleidelijk groter. Maar voor vrouwen tot 75 jaar wegen de voordelen ruimschoots tegen de nadelen op”. De commissie vond deze passage te mager en te stellig. De bedoeling van de effectevaluatie vereist duidelijke uitleg. De commissie noemde de passage te stellig omdat de verhouding tussen voor- en nadelen nog moest worden geëvalueerd.

De minister onderschreef het advies en verleende op 18 mei 1998 toestemming voor het bevolkingsonderzoek onder vrouwen van 70 tot en met 75 jaar onder de voorgestelde voorwaarden.

2.2 De argumenten van het LETB

Het LETB vindt, net als de commissie, dat het nut van screening voor vrouwen boven de 70 jaar niet sluitend is gebleken uit resultaten van gerandomiseerd onderzoek (LETB00). Er is echter geen reden, vindt ook het LETB, om aan te nemen dat screening boven de 70 minder doeltreffend is dan onder die leeftijd. Toch moet er voor de leeftijd van de doelgroep een bovengrens gesteld worden, want het ongunstige effect van bevolkingsonderzoek neemt onevenredig snel toe met de leeftijd. De kans om aan borstkanker te overlijden stijgt wel met de leeftijd. Maar de kans om aan iets anders te overlijden neemt nog sneller toe. Vroege opsporing van borstkanker betekent voor oudere vrouwen steeds vaker het ondergaan van behandeling zonder dat dit de levensverwachting verbetert. Op welke leeftijd het ongunstige effect groter wordt dan het gunstige effect (vermindering van de sterfte aan borstkanker) is niet te bepalen met de uitkomst van gerandomiseerd onderzoek. Daar zijn, aldus het LETB, simulatiemodelberekeningen voor nodig.

Een modelberekening van het LETB had als uitkomst dat tot een leeftijd van 75 jaar het gunstige effect van bevolkingsonderzoek zwaarder weegt dan de ongunstige. Dit was zelfs bij pessimistische veronderstellingen het geval (Boe00). Die veronderstellingen hadden betrekking op:

- de duur van het (met screening detecteerbare) preklinische stadium van borstkanker
- de invloed van screening op de kwaliteit van leven
- de sterfte aan andere doodsoorzaken dan borstkanker onder deelnemers in vergelijking met niet-deelnemers
- het effect van screening op de sterfte aan borstkanker voor vrouwen boven de 70 in vergelijking met onder de 70 jaar.

De uitkomst van modelberekeningen blijkt vooral af te hangen van de veronderstelde duur van het preklinische stadium van borstkanker. Voor vrouwen boven de 70 zijn daarover weinig gegevens. Die worden verkregen via de evaluatie van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek.

Het doel van de evaluatie is volgens het LETB niet om het nut van bevolkingsonderzoek voor deelnemers zelf te bepalen (dat zou het best kunnen met een gerandomiseerd experiment). De wetenschappelijke doelstelling is het verkrijgen van meer inzicht in het ongunstige effect om daaruit af te kunnen leiden of bevolkingsonderzoek nuttig is voor vrouwen *ouder dan 75 jaar*.

Het wel of niet toenemen van de duur van het preklinische stadium van borstkanker bij vrouwen boven de 70 jaar leidt het LETB af uit gegevens van het bevolkingsonderzoek. Deze zijn van dezelfde aard (detectiecijfers naar leeftijd en screeningsronde) als de gegevens die verzameld worden voor de standaard evaluatie van het bevolkingsonderzoek. Voor dat doel ontvangt het LETB jaarlijks tabellarische overzichten van de negen regionale uitvoeringsorganisaties. Deze standaard *monitoring* van de kwaliteit en uitkomst van het bevolkingsonderzoek voorziet inmiddels ook in een systematische sterfte-evaluatie (LETB00).

Overwegingen

De commissie meent dat de doelstelling van de evaluatie verschoven is. Uit de haar in 1998 bekende gegevens — het standpunt van de minister over uitbreiding van het bevolkingsonderzoek (TK97) en het evaluatieplan van het LETB d.d. 27 maart 1998 — maakte de commissie op dat de evaluatie tot doel had de uitkomst van de modelberekening te bevestigen met empirische gegevens. Uit de brieven van het LETB aan het ministerie blijkt dat de evaluatiedoelstelling nu een stap verder gaat: de vraag of verdere uitbreiding, naar vrouwen *boven* de 75, wel of niet aanvaardbaar is. Het LETB heeft voldoende vertrouwen in de gunstige uitkomst van de modelberekening voor vrouwen tot een leeftijd van 75 jaar.

Daarmee is de commissie terug bij de vraag of regulier bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen van 70 tot en met 75 jaar voldoet aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’. Voegt de uitkomst van de modelberekening door het LETB (Boe00) voldoende toe aan de bestaande, niet afdoende bewijskracht?

De commissie meent dat hier sprake is van een grensgeval. Hoewel er geen nieuwe empirische gegevens zijn, kan de bewijskracht als voldoende worden bestempeld. Tot deze voorzichtige conclusie is de commissie gekomen op grond van de volgende overwegingen. De modelberekening van het LETB berust op een goed gevalideerd simulatiemodel. De uitkomst ervan houdt stand bij pessimistische aannames (over cruciale zaken als de duur van het preklinische stadium van borstkanker). Zoals al eerder (in 2.1 en 2.2) is vastgesteld, zijn er anderzijds geen argumenten tégen de verwachting dat screening boven de 70 jaar even doeltreffend is als tussen 50 en 70 jaar. Dat de argumenten vóór niet sterk zijn, is vooral toe te schrijven aan schaarste aan empirisch onder-

zoek onder vrouwen boven de 70 jaar. Het is niet te verwachten dat er nog uitkomsten van nieuwe gerandomiseerde experimenten beschikbaar komen. De commissie vindt verder dat voor het landelijk bevolkingsonderzoek, dus ook voor de nieuwe doelgroep van 70 tot en met 75 jaar, al is voorzien in een intensieve kwaliteits- en uitkomstbewaking, met inbegrip van een systematische sterfte-evaluatie. Dit waarborgt een zorgvuldige evaluatie, zodat er geen behoefte bestaat aan extra zorgvuldigheidseisen voor de nieuwe doelgroep.

Zoals gezegd wil het LETB nader onderzoeken of ook voor vrouwen bóven de 75 jaar het voordeel van deelnemen aan het bevolkingsonderzoek groter is dan het nadeel. Het LETB doet dit met modelberekeningen op basis van gegevens uit het bevolkingsonderzoek onder vrouwen tot en met 75 jaar. Is hier sprake van het gebruik van (bestaande) screeningsgegevens voor wetenschappelijk onderzoek, waarop de WGBO (artikel 7: 457 en 7: 458 van het Burgerlijk Wetboek) van toepassing is (toestemming nodig, tenzij niet mogelijk of niet haalbaar)? De commissie meent dat dit niet het geval is. Zij vindt dat de zojuist genoemde LETB-doelstelling valt onder de bestaande doelstelling van effectevaluatie. De bestaande doelstelling is in het 'Modelreglement ter bescherming van persoonsgegevens in verband met registratie bevolkingsonderzoek borstkanker' omschreven als: "bewaking van de kwaliteit en evaluatie van het effect van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker". Voor effectevaluatie mag de toestemming worden verondersteld, mits dit doel expliciet vermeld is in de voorlichtingsbrochure die de vrouwen ontvangen bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek. Op dit punt (vermelding van registratiedoeleinden) heeft de minister al in een beschikking d.d. 18 mei 1998 de vergunning voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker aan voorschriften gebonden.

De commissie concludeert dat er geen reden meer is om hier te spreken van wetenschappelijk onderzoek in de zin van artikel 3, derde lid, WBO. Daarmee vervalt de grond voor bijzondere voorwaarden voor bevolkingsonderzoek onder vrouwen van 70 tot en met 75 jaar. Dit houdt in dat het voorschrift van schriftelijke toestemming vervalt. De commissie gaat ervan uit dat de leeftijdsgroep 70 tot en met 75 jaar aparte aandacht blijft houden bij de standaard evaluatie van het bevolkingsonderzoek zolang er over deze groep nog weinig gegevens beschikbaar zijn.


Conclusies

Dit advies heeft betrekking op het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Naast vrouwen van 50 tot 70 jaar kunnen vanaf 1998 ook vrouwen van 70 tot en met 75 jaar hieraan deelnemen. De minister legde de Gezondheidsraad de vraag voor of bij deze uitbreiding nog sprake is van wetenschappelijk onderzoek in de zin van artikel 3, derde lid, WBO. De commissie concludeert dat daar geen reden meer voor is. Daarmee vervalt de grond voor bijzondere voorwaarden voor bevolkingsonderzoek onder vrouwen van 70 tot en met 75 jaar. Dit houdt in dat ten aanzien van de voorlichtings- en toestemmingsprocedure voor deze vrouwen geen andere eisen gelden dan voor vrouwen tussen 50 en 70 jaar.

Het landelijk evaluatieteam (LETB) wil — met (bestaande) gegevens uit het bevolkingsonderzoek — nader onderzoeken of ook voor vrouwen bóven de 75 jaar het voordeel van deelnemen aan het bevolkingsonderzoek groter is dan het nadeel. De commissie concludeert dat hier geen aparte toestemming voor nodig is, mits de doelstellingen van de registratie (waaronder standaard een effectevaluatie) duidelijk vermeld staan in de voorlichtingsbrochure. Aan deze eis moest volgens de beschikking van de minister d.d. 18 mei 1998 al vóór 1 oktober 1998 zijn voldaan.

Den Haag, 21 mei 2001,
voor de commissie

WA van Veen, arts,
secretaris



voorzitter

Literatuur

-
- Boe00 Boer R. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. In: Boer R. From evidence to decision support in cancer screening. Application of Miscan models (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2000; pp 49-55.
- Dijc94 van Dijck JAAM, Holland R, Verbeek ALM, e.a. Efficacy of mammographic screening in the elderly: a case-referent study in the Nijmegen program in the Netherlands. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 934-8.
- Dijc96 van Dijck JAAM. The efficacy of mammographic screening for breast cancer in elderly women. (proefschrift). Nijmegen: KUN, 1996.
- GR98 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: landelijke borstkankerscreening. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/03WBO.
- LETB00 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (VIII). Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 2000.
- Nys93 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, e.a. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 341: 973-8.
- 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: SDC Uitgeverij, 1996
- TK97 Standpunt uitbreiding bevolkingsonderzoek naar borstkanker bij vrouwen boven de 70 jaar. Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Preventiebeleid voor de volksgezondheid. Tweede Kamer, vergaderjaar 1996-1997, 22894, nr 15: 5-6.
-

ZfR97 Evaluatie borstkankerscreening in de leeftijdsgroep 70 tot en met 75 jaar. Brieven van de Ziekenfondsraad aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 27 februari en 6 november 1997 (kenmerk CURE/9217/97 resp. CURE/97-45990).

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit
Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr HR Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
ethicus; Universiteit Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist, Universiteit Maastricht
 - dr LP ten Kate
hoogleraar klinische genetica; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr FW van der Waals
huisarts; Amsterdam
 - JK van Wijngaarden, arts, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr PMM Beemsterboer, *adjunct-secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-