Wet bevolkingsonderzoek: screening van pasgeborenen op taaislijmziekte

Gezondheidsraad **Voorzitter**
Health Council of the Netherlands

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Onderwerp	: aanbieding advies 'Wet bevolkingsondrezoek: screening van pasgeborenen op taaislijmziekte'
Uw kenmerk	: GZB/GZ 2.238.582
Ons kenmerk	: U765/WvV/iv 272-M7.
Bijlagen	: 1
Datum	: 4 juni 2002

Mevrouw de minister,

Op 6 december 2001 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum te Amsterdam voor neonatale screening op cystische fibrose (taaislijmziekte).

Hierbij ontvangt u het advies dat opgesteld is door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Volgens de commissie valt het voorgenomen onderzoek niet onder de vergunningplicht van de WBO. Dit wil echter niet zeggen dat zij doorgang van dit project wenselijk vindt. Ik onderschrijf de conclusie van de commissie en attendeer u op de uitkomst van een recente *Cochrane review*. Die luidt dat er weinig bewijskracht is voor het nut van screening van pasgeborenen op taaislijmziekte.

Meer in algemene zin geef ik in overweging om bij de besluitvorming over uitbreiding van het landelijke bevolkingsonderzoek onder pasgeborenen advies hierover in te winnen bij de Gezondheidsraad.

Met vriendelijke groet,

prof. dr JA Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 070-3407448
E-mail: andre.knottnerus@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Wet bevolkingsonderzoek: screening van pasgeborenen op taaislijmziekte

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2002/01WBO, Den Haag, 4 juni 2002

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.

INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: screening van pasgeborenen op taaislijmziekte. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-435-6

Inhoud

1 Inleiding *9*

2 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek *11*

3 Behandelbaarheid *13*

4 Conclusie *17*

Literatuur *19*

Bijlagen *21*

A De adviesaanvraag *23*

B De commissie *25*

Hoofdstuk **1**

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 B.

De WBO is alleen van toepassing op 'bevolkingsonderzoek'. Dit 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

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig zijn: bevolkingsonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt, bevolkingsonderzoek naar kanker 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 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.

Op 6 december 2001 vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum, subafdeling Kinderlongziekten, Amsterdam (bijlage A). De aanvraag heeft betrekking op een voorstel om screening op cystische fibrose (CF, taaislijmziekte) toe te voegen aan het landelijke bevolkingsonderzoek onder pasgeborenen. Bij dit onderzoek wordt tussen de vierde en zevende levensdag bloed afgenomen met een hielprik. Op dit moment is de screening alleen gericht op fenylketonurie (PKU), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en het adrenogenitaalsyndroom (AGS, CAH).

Hoofdstuk **2**

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Het in de vergunningaanvraag beschreven project behelst een implementatieonderzoek in vier provincies. In Noord-Holland, Flevoland, Utrecht en Gelderland wordt het bloed dat bij pasgeborenen wordt afgenomen met de 'hielprik' tevens op CF gescreend. De CF-screening houdt een biochemische bepaling in van de concentratie van het enzym immunoreactief trypsine (IRT) in het bloed. Bij een IRT-concentratie boven het 99,5e percentiel van de dagwaarden (een half procent van de bloedmonsters) wordt tevens een genetische analyse op CF-mutaties uitgevoerd. De screeningstest is positief als twee CF-mutaties worden gevonden. In dat geval stelt de coördinator van het screeningsprogramma de betrokken huisarts en het dichtstbijzijnde CF-centrum op de hoogte van de uitkomst. Na verwijzing van het kind naar het CF-centrum wordt met de zweettest uitgemaakt of er inderdaad sprake is van CF en kan de (symptomatische) behandeling beginnen.

De commissie concludeert dat bij het beschreven project sprake is van bevolkingsonderzoek. Het gaat namelijk om "geneeskundig onderzoek …. mede ten behoeve van de te onderzoeken personen". Er is ook onmiskenbaar sprake van "aanbod", een ander cruciaal element van de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek. Dit aanbod wordt gedaan aan alle pasgeborenen, ongeacht een eventuele hulpvraag van de betrokken ouders.

In haar adviesaanvraag (zie bijlage A) karakteriseert de minister het project niet alleen als bevolkingsonderzoek, maar ook als vergunningplichtig. De projectleider betwij-

felt echter of neonatale screening op CF vergunningplichtig is. Zij vindt dat CF niet valt onder de categorie ziekten “waarvoor geen behandeling … mogelijk is”.

De commissie constateerde bij een eerdere gelegenheid dat het begrip ‘behandelbaar’ niet in de WBO is toegelicht. In een ‘reikwijdte-advies’ gaf zij een analyse van dit begrip in de context van de WBO (GR97). De commissie beschouwt aandoeningen als niet-behandelbaar “zolang de literatuur geen betrouwbare conclusie toelaat over een gunstig effect van relevante omvang op klinische uitkomstmaten, dat wil zeggen op sterfte, ziekte of kwaliteit van leven”. De cruciale vraag in dit advies wordt dus: moet CF als een niet-behandelbare aandoening worden beschouwd in de zojuist bedoelde zin?

Hoofdstuk **3**

Behandelbaarheid

Taaislijmziekte of CF is een autosomaal recessief erfelijke ziekte die onder meer leidt tot aantasting van de luchtwegen en spijsverteringsfuncties. De belangrijkste symptomen bij CF zijn steeds terugkerende infecties van de luchtwegen, stoornissen in de voedselvertering en -passage (bijvoorbeeld meconiumileus), ondervoeding, onvruchtbaarheid bij mannen en verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen. Als complicaties van de ziekte kunnen suikerziekte, levercirrose en kanker van het maagdarmkanaal optreden (Neg95).

De ziekte kan zich kort na de geboorte uiten, maar soms gebeurt dit pas op volwassen leeftijd. Bij de helft van de patiënten wordt de diagnose ‘CF’ in het eerste levensjaar gesteld (Col96). Ook het verdere beloop kan sterk variëren. In 1989 is de belangrijkste genmutatie geïdentificeerd die betrokken is bij CF. Sindsdien zijn nog ruim duizend andere genmutaties ontdekt (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). Mutaties van het gen kunnen met hoge betrouwbaarheid via DNA-onderzoek worden aangetoond. De ernst van de ziekte is daarmee beter te voorspellen, maar er blijft onzekerheid over de mate waarin de luchtwegen zullen worden aangetast (de factor die het uiteindelijke beloop van de ziekte sterk bepaalt).

In 1936 werd CF voor het eerst als ziekte herkend en in 1938 voor het eerst beschreven. In die tijd overleden de meeste kinderen met CF als zuigeling. Tot ongeveer 1950 gold dit nog voor 70 tot 80 procent (Lew99, Mah98). Van de kinderen die rond 1950 werden geboren met CF, bereikte drie procent de leeftijd van dertig jaar (Lew99). Van de nu geboren kinderen met taaislijmziekte kan de helft verwachten die leeftijd te berei-

ken (Dod97). Rond 1960 was de helft van degenen die in Engeland en Wales overleden aan CF zes maanden of jonger en had de helft van de toen geboren kinderen met CF een levensverwachting van hoogstens vijf jaar (Bri89). Daarna is een duidelijke, aanhoudende verbetering opgetreden. Die verbetering is ook geregistreerd in andere landen in Noord-West Europa, Canada, de Verenigde Staten, Japan en Australië (BPA88, Col96, Cor96, Elb91, Fog00, HTA99, Kol90, Lew99, Ros97, Sin97). Onderzoek van de doodsoorzakenstatistieken in tien van die landen had als uitkomst dat de mediane leeftijd bij overlijden (de leeftijd die de helft van de kinderen heeft bereikt) tussen 1974 en 1994 is gestegen van gemiddeld 8 jaar naar 21 jaar (Fog00). In Nederland bedroeg de gemiddelde leeftijd bij overlijden 6 jaar in 1970 en bijna 20 jaar in 1988 (NLD91). Uit een periodieke inventarisatie van CF-patiënten in Nederland blijkt dat het aantal patiënten van 20 jaar of ouder is toegenomen van 21 tot 30 procent tussen 1985 en 1994 (Col96). Eind 1997 stonden in Duitsland ongeveer 4200 in leven zijnde patiënten met FH geregistreerd. Zij waren gemiddeld bijna 16 jaar oud en ruim een derde was boven de 18 jaar (Wie01). De verandering in leeftijdsopbouw is een afspiegeling van de toenemende levensverwachting.

Kengetallen als de mediane leeftijd bij overlijden zijn eenvoudig te berekenen op grond van registratiegegevens. Zij hebben echter als nadeel dat zij de levensverwachting onderschatten bij ziekten met een stijgende levensverwachting zoals CF. De mediane levensverwachting (de leeftijd die de helft van de pasgeborenen theoretisch kan bereiken, uitgaande van de leeftijdspecifieke sterftecijfers in een bepaalde periode) steeg van 24 jaar in 1983-1987 tot ongeveer 34 jaar in 1990-1994 (Cob89, Col96). De meest recente buitenlandse berekeningen wijzen op een overeenkomstige mediane levensverwachting, van 30 tot 40 jaar (Cor96, Dod97, Elb91, NIH97). De levensverwachting lijkt nog steeds te verbeteren (Dod97). Vooral voor kinderen zijn de vooruitzichten verbeterd. De zuigelingensterfte is gedaald van 70 à 80 procent (Lew99, Mal98) naar minder dan 2 procent (Dod97).

Voor een deel kan de sterke stijging in levensverwachting worden toegeschreven aan het vaker stellen van de diagnose ‘CF’ bij mildere ziektebeelden, nu er goede diagnostiek beschikbaar is. Grotendeels gaat het echter om een reële verbetering dankzij vorderingen in de behandeling. Verschillende factoren spelen hier een rol, zoals betere chirurgische behandeling van zuigelingen met meconiumileus, ontwikkeling van krachtige antibiotica, betere calorievoorziening met een vetrijk, hoog-energetisch dieet, substitutie van de ontbrekende verteringsenzymen, fysiotherapie en behandeling in speciale CF-centra (Bri89, Cor88, Cor96, Elb91, Mah98, Mér02, Ros98). Niet duidelijk is of screening van pasgeborenen op CF de levensverwachting of het ziektebeloop gunstig kan beïnvloeden (HTA99, Mér01, Ros98). Nader onderzoek naar langetermijneffecten van neonatale screening is gaande (Mér02). Van gentherapie is op korte termijn geen doorbraak in de behandeling te verwachten.

CF is niet te genezen en de huidige symptomatische therapie vraagt veel van mensen met CF en hun verwanten. De vorderingen in de behandeling van de laatste decennia hebben de levensverwachting echter dusdanig verbeterd, dat de commissie concludeert dat CF niet te rekenen is tot de vergunningplichtige categorie van ziekten waar “geen behandeling” voor is.

Hoofdstuk 4

Conclusie

Dit advies heeft betrekking op een vergunningaanvraag voor een implementatieonderzoek naar de toevoeging van screening op CF aan de bestaande screening van pasgeborenen op enkele aangeboren ziekten. De cruciale vraag was of er sprake is van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO.

De commissie constateert dat het in de vergunningaanvraag beschreven project wel bevolkingsonderzoek is, maar zij vindt dit onderzoek niet vergunningplichtig. De WBO kan dus geen belemmering zijn voor het voorgenomen project.

Omdat het project niet vergunningplichtig is, heeft de commissie het project niet op inhoudelijke gronden beoordeeld. Zij vindt het echter haar taak erop te wijzen dat een implementatieonderzoek pas gerechtvaardigd kan zijn wanneer de stand van wetenschap duidelijk uitwijst dat screening van pasgeborenen op taaislijmziekte het ziektebeloop gunstig beïnvloedt. Op dit moment ontbreekt die duidelijkheid volgens de commissie.

Literatuur

BPA88 British Paediatric Association Working Party on Cystic Fibrosis. Cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-85: an improving picture. BMJ 1988; 297: 1599-1602.

Bri89 Britton JR. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. BMJ 1989; 298: 483-7.

Col96 Colleé JM, ten Kate LP. Periodieke inventarisatie CF Nederland. Verslag van de zesde ronde '1994'. Amsterdam: VU medisch centrum, 1996.

Cor88 Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988; 41: 583-91.

Cor96 Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 1007-17.

Dod97 Dodge JA, Morison S, Lewis PA, e.a. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. Arch Dis Child 1997; 77: 493-6.

Elb91 Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. Thorax 1991; 46: 881-5.

Fog00 Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. Chest 2000; 117: 1656-60.

GR97 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (4). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr. 1997/21.

HTA99 Murray J, Cuckle H, Taylor G, e.a. Screening for cystic fibrosis. Health Technol Assessment 1999; 3 (8): 1-106.

Kol90 Kollberg H. Increasing survival of Swedish patients with CF. Acta Univ Carol Med 1990; 36: 213-4.

Lew99 Lewis PA, Morison S, Dodge JA, e.a. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967. Thorax 1999; 54: 420-2.

Mah98 Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, e.a. Clinical outcome in relation to care in centers specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998; 316: 1771-5.

Mér01 Mérelle ME, Lees CM, Napelkerke AF, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. The Cochrane Library 2001; Issue 3. Oxford: Update Software (www.cochranelibrary.net).

Mér02 Mérelle ME. Early diagnosis and intervention in cystic fibrosis (proefschrift). Amsterdam: Vrije Universiteit, 2002.

Neg95 Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, e.a. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 494-9.

NIH97 National Institutes of Health consensus development statement 1997 April 14-16; 15 (4). (http: //odp.od.nih.gov/consensus/statements/cdc/106/106_stmt.html)

NLD91 Nederlandse Lever Darm Stichting. Spijsverteringsziekten: ernst en omvang. Breukelen: NLD, 1991.

Ros97 Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, e.a. Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol 1997; 145: 794-803.

Ros98 Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic fibrosis. Lancet 1998; 351: 277-82.

Sin97 Singer RB. Cystic fibrosis mortality: registry data of cystic fibrosis. J Insur Med 1997; 29: 233-9.

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, 1996.

Wie01 Wiedemann B, Steinkamp G, Sens B, Stern M. The German cystic fibrosis quality assurance project: clinical features in children and adults. Eur Respir J 2001; 17: 1187-94.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 6 december 2001 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/GZ 2.238.582):

Het bestuur van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling Kinderlongziekten, heeft op 9 november 2001 in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunning aangevraagd voor opsporing van cystische fibrose bij pasgeborenen.

Ik ben van oordeel dat sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd.

Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

w.g. dr E Borst-Eilers.

Bijlage **B**

De commissie

- dr H Rigter, *voorzitter*
  hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr EMA Bleiker,
  psycholoog; Nederlands Kankerinstituut, 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, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag