
**Wet bevolkingsonderzoek:
kalkscore en hart- en vaatziekten**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en hart- en vaatziekten'
Uw kenmerk : POG/ZP 2491569
Ons kenmerk : U340/WvV/iv/272-G9
Bijlagen : 1
Datum : 27 april 2005

Mijnheer de minister,

Op 18 juni 2004 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het UMC Utrecht. De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar de toevoegende waarde van het meten van de kalkscore in de kransslagaderen bij de preventie van hart- en vaatziekten. De aanvraag is in maart 2005 in aangepaste vorm opnieuw ingediend.

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

Hoogachtend,



Prof. dr JA Knottnerus

Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en hart- en vaatziekten

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2005/02WBO, Den Haag, 27 april 2005

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, Natuur & Voedselkwaliteit. 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 multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



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.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en hart- en vaatziekten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/02WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-571-1

Inhoud

1	Inleiding 9
1.1	Vraagstelling 9
1.2	Relevantie 10
1.3	Wet op het Bevolkingsonderzoek 12
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek 13
2	Toetsing vergunningaanvraag 15
2.1	Het project 15
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid 16
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 17
2.4	Nut en risico 17
2.5	Belang van de volksgezondheid 21
3	Conclusie 23
	Literatuur 25
	Bijlage 29
A	De commissie 31

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Veel mensen hebben een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Een mogelijkheid is om hen preventief medicatie voor te schrijven. Maar is dat wel doelmatig? Daarover wordt verschillend gedacht. De doelmatigheid van deze vorm van preventie zou wellicht vergroot kunnen worden als de kans op hart- en vaatziekten beter te voorspellen is dan alleen met klassieke risicofactoren, zoals hoge bloeddruk en roken. Daarbij verdient dan de zogenoemde coronaire kalkscore de aandacht.

Verkalkingen in de kransslagaderen, een uiting van arteriosclerose ('aderverkalking'), kunnen worden gemeten en uitgedrukt als kalkscore. De meting kan worden uitgevoerd met *multislice* spiraalcomputertomografie (MSCT) zonder contrastmiddel. De beelden geven dwarsdoorsneden (*slices*) weer, wat met conventioneel röntgenonderzoek niet mogelijk is. Een MSCT-scan wordt gemaakt in een groot apparaat met in het midden een ronde opening. De te onderzoeken persoon wordt op een tafel langzaam door de opening geschoven, terwijl in ongeveer tien seconden een reeks foto's van het hart gemaakt wordt.

Leidt het op deze manier meten van de kalkscore bij personen met een matig verhoogd risico (gevolgd door intensieve behandeling bij een score van meer dan 100) tot een sterkere vermindering in hart- en vaatziekten dan wanneer een matig verhoogd risico met klassieke risicofactoren wordt vastgesteld (en de gebruikelijke zorg verleend wordt)? Dit is de vraag die centraal staat in een vergunningaanvraag voor een project waarover de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad op

18 juni 2004 advies vroeg (VWS-kenmerk POG/ZP 2491 569). Het project is in maart 2005 in aangepaste vorm opnieuw ingediend. De vaste Commissie Wet Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad toetst hier deze nieuwe versie van de vergunningaanvraag.

Het project waarvoor vergunning is aangevraagd wordt bij honorering uitgevoerd door het UMC Utrecht. Het is gekoppeld aan een regionaal screeningsprogramma van het UMCU voor werknemers van een aantal grote bedrijven. Dat programma wordt deels gefinancierd door de betrokken bedrijven, deels uit een eigen bijdrage van €50 per deelnemer. Voor het wetenschappelijk onderzoek geldt geen eigen bijdrage. Toestemming moet apart gegeven worden voor het screeningsprogramma en voor het wetenschappelijk deel.

In het lopende screeningsprogramma worden in twee jaar 10 000 personen van 45 jaar en ouder onderzocht. Van hen hebben naar verwachting 4 000 personen een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Aan deze mensen wordt gevraagd of zij willen deelnemen aan het beoogde project. De observatieperiode is vijf jaar.

1.2 Relevantie

Omvang van het probleem

Sterfte aan hart- en vaatziekten daalde tussen 1980 en 2002 in Nederland van 481 per 100 000 inwoners naar 302 per 100 000, gecorrigeerd voor veranderingen in leeftijdsopbouw en omvang van de bevolking, met 2002 als standaard (NHS04). De behandeling van mensen met coronaire hartziekten (acuut hartinfarct, *angina pectoris*) is sterk verbeterd. Toch overlijden jaarlijks nog 49 000 Nederlanders aan hart- en vaatziekten en vormen deze aandoeningen nog steeds de belangrijkste categorie doodsoorzaken.

Mogelijkheden voor preventie

Beïnvloeding van risicofactoren, zoals hoge bloeddruk en roken, vermindert de kans op het krijgen of opnieuw optreden van hart- en vaatziekten en de sterfte daaraan (Buc98, Cri03, Psa97, Sta00, Yus02). De meningen verschillen echter over de doelmatigheid van medicamenteuze behandeling van personen met een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Op dit punt lopen de richtlijnen voor preventie uiteen (Gro01, Wie04). Ongeveer 40 procent van de volwassenen uit de algemene bevolking hoort tot deze risicogroep, met een kans van tien tot twintig procent op het ontstaan van hart- en vaatziekten in de volgende tien jaar (Gre03a). Uit deze middengroep komt een groot deel van de ziektelast en sterfte aan hart- en vaatziekten voort.

Voor het schatten van iemands kans op hart- en vaatziekten zijn risicoscoresystemen beschikbaar. Meestal wordt hiervoor de Framingham-risicoscore (FRS) gebruikt. De kwaliteit van de scoresystemen is echter matig (Smu04, Tho04). Er wordt dan ook gezocht naar mogelijkheden voor doelmatiger preventie door een betere risicoselectie. Dit kan in de eerste plaats door de weging van de gebruikte conventionele risicofactoren verder te verfijnen, en het bijvoorbeeld niet te laten bij de tweedeling ‘roker’ of ‘niet-roker’ (Smu04). Zo kan bij rokers gedifferentieerd worden naar het aantal ‘pakjaren’, rekening houdend met het aantal jaren dat gerookt is en het aantal sigaretten per dag. Een tweede manier is het meewegen van additionele risicofactoren.

Relatie met beschikbaar onderzoek

Recent onderzoek heeft vele ‘nieuwe’ risicofactoren voor hart- en vaatziekten opgeleverd (Bil02, Cha97, Dijk05, Hil02, Koe04, Oei02, Oei04, Pai04, Par02, Vli02, Vli02a, Wil02). Een daarvan is de coronaire kalkscore. Er zijn aanwijzingen dat de kans op hart- en vaatziekten beter te voorspellen is wanneer de kalkscore aan conventionele risicofactoren wordt toegevoegd dan wanneer dat niet gebeurt (Gre03, Gre04, Kon03, O’Ma00, Par02, Ple04, She04, Vli04). Ook de totale sterfte, ongeacht de doodsoorzaak, zou beter te voorspellen zijn in combinatie met de coronaire kalkscore (Sha03, Vli04).

Er is echter behoefte aan onderzoek dat deze aanwijzingen kan bevestigen en aan onderzoek naar de toegevoegde waarde van het meten van de kalkscore voor de preventie van hart- en vaatziekten (O’Ma03a, USP04, Wei03). Het tot dusver verrichte onderzoek is vaak van dubieuze kwaliteit (door een selecte onderzoekspopulatie, een gering aantal ‘harde eindpunten’ en het ontbreken van objectieve informatie over risicofactoren). Het meten van de kalkscore is pas te rechtvaardigen als het aantoonbaar extra preventieve winst geeft die opweegt tegen de nadelen, of als het voorkomt dat mensen onnodig behandeld worden (Elk02, Wei03).

De commissie bracht al eerder een (gunstig) advies uit over een onderzoek naar de meerwaarde van het meten van de kalkscore (GR04). Dat advies betrof de *Rotterdam Coronary Calcification Study*, een observationeel onderzoek naar de voorspellende waarde – onafhankelijk van klassieke risicofactoren – van de kalkscore in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsslagaderen, uitgevoerd door het Erasmus MC. Nu gaat het om experimenteel onderzoek naar het verbeteren van preventie. Andere verschillen zijn dat de onderzoeksgroep jonger is dan die in Rotterdam-Ommoord en dat alleen in de kransslagaderen de kalkscore gemeten wordt. Bovendien gebeurt dit alleen bij personen met een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten. De onderzoeksvragen overlappen elkaar dan ook niet.

Er is de commissie slechts één onderzoek bekend waarin nagegaan is of de preventie van hart- en vaatziekten verbetert met het meten van de coronaire kalkscore (O’Ma03).

Het experiment had als uitkomst dat informatie over de kalkscore de deelnemers niet extra motiveerde tot gedragsverandering. Dat is om verschillende redenen niet verwonderlijk. Het onderzoek had een geringe omvang met een korte observatieperiode, de deelnemers waren jong, hadden een laag risico (FRS gemiddeld zes procent) en hadden slechts bij uitzondering een verhoogde kalkscore.

Aanbevolen werd het onderzoek te herhalen in beter opgezette experimenten (Gre03). Deze aanbeveling is des te dringender omdat er steeds meer initiatieven zijn om een kalkscoremeting aan het publiek aan te bieden, al dan niet als onderdeel van een totaalpakket (*full-body CT screening*). Het is echter niet onwaarschijnlijk dat een ongestructureerd aanbod meer schade aanricht dan voordeel biedt (O'Ma04).

1.3 Wet op het Bevolkingsonderzoek

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 (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). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

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 is onder meer bevolkingsonderzoek waar ioniserende straling aan te pas komt (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

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

1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Het in de aanvraag beschreven project is wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het behelst een gerandomiseerd experiment waarbij het meten van de kalkscore en de daarop volgende advisering de interventie is.

De commissie oordeelt dat het beoogde project ook te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt screening op risicofactoren voor hart- en vaatziekten aan werknemers van 45 jaar en ouder van een aantal bedrijven in de provincie Utrecht. De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening gebeurt ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Degenen die zich daarvoor aanmelden krijgen immers onderzoeksresultaten en adviezen.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig. Bij de helft van degenen die op basis van meting van klassieke risicofactoren een matig verhoogd risico op hart- en vaatziekten blijken te hebben, wordt de coronaire kalkscore gemeten. Dit gebeurt met een beeldvormende techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van ioniserende straling.

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk wordt het beoogde project kort beschreven en daarna getoetst aan de wettelijke eisen.

2.1 Voorgesteld onderzoeksproject

De centrale onderzoeksvraag is of het meten van de coronaire kalkscore bij mensen met een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten (FRS tussen tien en twintig procent), gevolgd door optimale behandeling bij een kalkscore ≥ 100 , leidt tot een sterkere vermindering in hart- en vaatziekten dan wanneer een matig verhoogd risico wordt vastgesteld en de kalkscore niet bepaald wordt, maar de gebruikelijke zorg verleend wordt. Het onderzoek wordt uitgevoerd onder personen van 45 jaar en ouder zonder suikerziekte, hart- en vaatziekten of klachten die daarop wijzen.

Het beoogde project is gekoppeld aan een regionaal screeningsprogramma van het UMC Utrecht, bedoeld voor werknemers van 45 jaar en ouder. Op basis van conventionele risicofactoren – gemeten met een vragenlijst, bloedonderzoek en beperkt lichamelijk onderzoek – wordt bij 10 000 deelnemers aan dat programma de FRS bepaald. Alle deelnemers krijgen binnen vijf werkdagen een persoonlijk ‘risicopaspoort’ toegestuurd. Daarin staan de uitkomsten van de screening vermeld, met daarbij eventuele adviezen en streefwaarden. Hierin kunnen ook latere onderzoeksresultaten worden gedocumenteerd.

Degenen die een laag risico blijken te lopen (FRS < 10%, groep A) krijgen vervolgens in een afrondend telefonisch consult algemene adviezen over een gezonde leefstijl. Personen met een hoog risico (FRS $\geq 20\%$, groep C) worden eveneens telefonisch bena-

derd om de resultaten te bespreken en krijgen bovendien het advies naar de huisarts te gaan voor preventieve behandeling volgens de geldende richtlijnen (Gro01, Wie04). De middengroep (FRS tussen 10 en 20%, groep B) wordt uitgenodigd deel te nemen aan het beoogde project. Voor degenen die de uitnodiging afslaan geldt dezelfde procedure als voor de laagrisicogroep (A).

De deelnemers aan het project worden volgens loting in twee subgroepen verdeeld. De ene (B1) ondergaat een kalkscoremeting. Bij een score ≥ 100 worden de deelnemers door artsen van het screeningsprogramma behandeld conform de richtlijnen voor mensen met een hoog risico (FRS ≥ 20 %). De andere subgroep (B2) krijgt geen kalkscoremeting, maar de gebruikelijke zorg. Zij krijgen het advies met de huisarts het te volgen beleid af te spreken aan de hand van de screeningsresultaten, vermeld in het risicopaspoort.

Alle deelnemers in de middengroep (B) krijgen jaarlijks een vragenlijst toegestuurd om na te gaan of zij een arts bezocht hebben wegens hart- en vaatziekten en of er veranderingen zijn in medicatie of risicofactoren, zoals roken. Bovendien krijgen zij jaarlijks een uitnodiging het UMCU te bezoeken. Dan worden opnieuw bloeddruk, cholesterolgehalte en lichaamsgewicht gemeten en wordt systematisch navraag gedaan naar medicatiegebruik.

Gedurende een periode van vijf jaar wordt het optreden van hart- en vaatziekten als 'eindpunt' van het experiment nagegaan. Dit gebeurt met informatie over de deelnemers (sterfte door hart- en vaatziekten, ziekenhuisopnamen en ingrepen), verkregen via koppeling met het Centraal Bureau voor de Statistiek en Prismant. Het effect van toevoegen van een kalkscoremeting wordt gemeten door de eindpunten in de subgroepen B1 en B2 te vergelijken. Primaire eindpunten zijn: hartinfarct, beroerte en sterfte aan hart- en vaatziekten.

2.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie beoordeelt de wetenschappelijke deugdelijkheid aan de hand van vier punten die specifiek zijn voor dit onderzoek.

Ten eerste is er de vraag of het onderzoek representatief is. De deelnemers worden geworven onder werknemers die meedoen aan een screeningsprogramma en bereid en in staat zijn een eigen bijdrage van €50 daarvoor te betalen. Dit tast de (externe) geldigheid van de uitkomst van het project enigszins aan. Het blijft bij een gunstige uitkomst de vraag of hetzelfde te verwachten is bij mensen die minder draagkrachtig of preventiebereid zijn. Het screeningsprogramma van het UMCU biedt echter wel de kans om een grote groep personen met een objectief gedocumenteerd matig verhoogd risico op hart- en vaatziekten te werven. Dat er wat aan te merken is op de representativiteit van de studiegroep voor de algemene bevolking van 45 tot 65 jaar neemt de commissie voor lief.

De interne geldigheid wordt er in ieder geval niet door aangetast, omdat het een gerandomiseerd experiment is.

Ten tweede is er de kwestie van de uitkomstmaten. Het primaire eindpunt van de studie omvat volgens de commissie terecht alleen ‘harde’ lotgevallen en geen ingrepen, zoals *bypass*-operaties en plaatsing van een *stent*. Informatie over een verhoogde kalkscore kan er namelijk toe bijdragen dat mensen voor nadere diagnostiek worden verwezen en coronaire ingrepen ondergaan (Kon03). Dit zou de uitkomst van de trial kunnen vertekenen in het nadeel van de groep die meting van de kalkscore krijgt aangeboden.

Een derde opmerking betreft het afkappunt voor een verhoogde kalkscore. De hoogte en betekenis van de kalkscore hangen af van leeftijd en geslacht van betrokkenen (Mah96, Nas04, Oei04, Rag00, Sha03, Won02). Daarom geeft de commissie in beginsel de voorkeur aan een leeftijds- en geslachtsspecifieke percentielwaarde als afkappunt.

In de aanvraag wordt daarentegen een vaste grenswaarde (van 100) voorgesteld, ongeacht leeftijd en geslacht. De commissie beseft echter dat de voorspellende waarde van de kalkscore in samenhang met leeftijd en geslacht nog niet precies te kwantificeren is op basis van al gepubliceerde gegevens (Won02). Beter opgezet onderzoek, zoals de *Rotterdam Coronary Calcification Study* en de *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, en experimenten zoals het beoogde project, moeten duidelijk maken welk afkappunt geschikt is voor een optimale nutrisicoverhouding. De commissie stemt dan ook in met de keus voor een vast afkappunt.

Een vierde punt, tot slot, is het jaarlijks terugzien van de deelnemers in de middengroep (B). De bedoeling ervan is het verkrijgen van goede informatie over het effect van informatie over de kalkscore op leefstijl en medicatiegebruik. Door *alle* deelnemers in de middengroep (B) uit te nodigen voor de jaarlijkse follow-up – en niet alleen de subgroep met een hoge kalkscore – hopen de onderzoekers te vermijden dat de studieresultaten worden vertekend door verschillen in aandacht. De jaarlijkse bezoeken kunnen echter verder gaan dan nagaan wat er gebeurt en leiden tot extra adviezen, bovenop de gebruikelijke zorg bij een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten of de intensieve behandeling bij een kalkscore ≥ 100 . Dit zou het project bemoeilijken door vermindering van het ‘contrast’ tussen interventie (kalkscoremeting gevolgd door intensieve behandeling bij een kalkscore ≥ 100) en gebruikelijke zorg.

De commissie vindt dat het in de aanvraag beschreven project voldoet aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, mits de jaarlijkse follow-up zo wordt opgezet dat dit het aan de deelnemers toegekende preventiebeleid zo weinig mogelijk beïnvloedt.

2.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit Bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project (Sta96). Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen. De schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet bovendien zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd.

De commissie heeft geen zwaarwegend commentaar op dit punt. Wel valt de begrijpelijkheid van de informatiefolder voor deelnemers te verbeteren door minder vooruit te lopen op eventuele behandeladviezen en door moeilijke begrippen te vermijden, zoals 'vasculair', 'reduceren', 'mmHg', 'plaatjesaggregatieremmer', 'ACE-remmer' en 'angiotensine-2-antagonist'.

2.4 Nut en risico

Nut

Het beoogde project heeft tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Het te verwachten nut ervan is dan ook allereerst wetenschappelijk van aard: meer inzicht verschaffen in de mogelijkheid om de preventie van hart- en vaatziekten te verbeteren voor mensen met een matig verhoogd risico.

Ook de proefpersonen zelf kunnen echter profijt hebben van deelnemen aan het project. Hun kans op hart- en vaatziekten wordt immers geschat en zij krijgen op grond daarvan adviezen. Aangetoond is dat het beïnvloeden van risicofactoren de kans op hart- en vaatziekten vermindert.

Nadelen

Schaduwkanten zijn er echter ook. Het meten van de kalkscore zou namelijk een averechts effect kunnen hebben en de kwaliteit van leven negatief kunnen beïnvloeden. Klassieke risicofactoren zoals hoge bloeddruk geven immers alleen 'kale' kansen aan, maar een hoge kalkscore betekent dat de eigenlijke schade al begonnen is. Beelden van verkalkte kransslagaderen ontmoedigen misschien eerder dan dat ze een extra stimulans

bieden voor preventieve actie. De eerste onderzoeksresultaten geven echter geen steun voor de veronderstelling van een averechts effect (O'Ma03).

Dit wordt ondersteund door ander onderzoek waarbij schade aan het licht kwam, namelijk bij screenen op microalbuminurie. Eiwitverlies in de urine is net als verkalking in de kransslagaderen een teken van orgaanschade (Pin00). In een Gronings bevolkingsonderzoek naar microalbuminurie werd bij personen met een positieve screeningsuitslag echter geen verminderd welbevinden geconstateerd. Wel zag de helft van degenen met een negatieve screeningsuitslag hierin een vrijbrief voor het voortzetten van een ongezone leefwijze (Tijm00).

Een ander risico is de stralenbelasting. Bij 2000 personen (de helft van de studiepopulatie) wordt de coronaire kalkscore gemeten. Door toepassing van bepaalde technieken (*prospectively triggered* in plaats van *retrospectively gated*) is de stralenbelasting een factor vier lager dan tot voor kort het geval was (Hun03, Mor03). De stralenbelasting, berekend als 'effectieve dosis', bedraagt nu 0,5 tot 1,0 millisievert per onderzoek. Ter vergelijking: de effectieve dosis van een röntgenfoto van de borstkas is 0,1 tot 0,2 mSv en de jaarlijkse blootstelling aan natuurlijke bronnen ligt tussen de 2 en 5 mSv.

De kans op sterfte aan kanker door straling wordt geschat op 0,1 (tien procent) per sievert (GR91). Deze waarde geldt voor een hoge stralingsdosis die in korte tijd wordt ontvangen en voor een bevolking met een doorsnee leeftijdsverdeling. Voor een lage dosis of een laag dosistempo wordt een overschattingsfactor (1,5 à 2,5) toegepast. Daarmee wordt een sterfterisicogetal tussen 0,04 en 0,07 per sievert verkregen. Voor jongeren is dit getal groter dan gemiddeld, voor personen van middelbare leeftijd kleiner. Voor personen uit de doelgroep van het project komt de aanvrager uit op een risico van 2 per 100 000 per mSv.

De commissie vindt het risico van stralenbelasting voor deelnemers aan het project aanvaardbaar, gelet op het belang van het onderzoek. Zij tekent hierbij aan dat schatting van het risico van blootstelling aan een stralingsdosis kleiner dan 10-50 mSv berust op (overigens algemeen aanvaarde) veronderstellingen. Hoe het (theoretische) risico zich verhoudt tot de eventuele winst in termen van voorkómen hart- en vaatziekten is nog onderwerp van studie.

Een derde risico is een verkeerde kansschatting. Zoals bij iedere vorm van screenen het geval is, kan het meten van risicofactoren voor hart- en vaatziekten foutpositieve of foutnegatieve uitkomsten hebben. Ook risicoscoresystemen ontkomen hier niet aan (Smu04). Het beoogde project is echter juist gericht op verbetering van de selectie, door bij een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten ook de kalkscore te meten.

In de vierde plaats kan informatie over een hoge kalkscore leiden tot nadere diagnostiek (zoals coronairangiografie) en coronaire ingrepen (Kon03). Het nut daarvan voor mensen zonder klachten is niet aangetoond. Invasieve diagnostiek en coronaire ingrepen dienen gereserveerd te blijven voor patiënten met hartklachten (Gre03a, USP04).

Een vijfde risico vormen overdiagnostiek en overbehandeling vanwege nevenbevindingen bij de screening. Op eenvoudige wijze, zonder extra scans, kan met de verkregen gegevens een groot deel van de borstkas en de organen in de borst- en zelfs de buikholte in beeld gebracht worden. CT-scanning is zo gevoelig dat heel kleine afwijkingen al te zien zijn. Het lijkt aantrekkelijk van deze mogelijkheid gebruik te maken als iemand toch al aan CT blootgesteld is. Het ligt voor de hand dat eventuele verkalking in andere slagaderen, bijvoorbeeld in de aortaboog, ook vast te stellen is. De betekenis daarvan is echter nog niet bekend en in onderzoek (GR04). Zolang dit het geval is, is het voorbarig mensen te informeren over verkalkingen buiten de kransslagaderen.

Bij een kwart tot de helft van de onderzochte personen kunnen afwijkingen in de omliggende organen worden gevonden, zoals vergrote lymfklieren en niet-verkalkte nodulaire longafwijkingen, waarvan slechts een fractie kwaadaardig is (Hor02, Hum04, Hun01, Pas03, Sch04). Het nut van het opsporen van longkanker en andere afwijkingen staat niet vast, terwijl de psychische belasting en fysieke risico's van de nadere diagnostiek en behandeling aanzienlijk kunnen zijn (Lud01, Mah03).

Het beoogde project hinkt op twee gedachten. In de informatiebrochure wordt wel vermeld dat in deze studie alleen naar de coronaire kalkscore wordt gekeken. Maar de duidelijkheid op dit punt wordt ondergraven door passages over toevallsbevindingen in deze brochure en de toestemmingsverklaring. De commissie vindt dat in het beoogde project de CT-screening strikt beperkt moet blijven tot verkalking in de kransslagaderen.

Nut-risicoverhouding

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het project, mits aan de volgende voorwaarden wordt voldaan. De screening blijft strikt beperkt tot het meten van de coronaire kalkscore. In de informatiebrochure en in de contacten met de betrokken huisartsen en specialisten wordt benadrukt dat het nut van nadere diagnostiek en coronaire ingrepen niet aangetoond is bij mensen zonder hartklachten, ook al hebben zij een hoge kalkscore.

2.5 Belang van de volksgezondheid

Het project is in hoofdstuk 1 getypeerd als wetenschappelijk onderzoek dat tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is. Voor deze combinatie geldt als ‘extra’ eis dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek ‘niet vordert’ (artikel 7, tweede lid).

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem en voldoet – bij naleving van de voorschriften – aan de wettelijke eisen.

Conclusie

Er zijn veel mensen met een matig verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Het is echter niet bekend of zij gebaat zijn met medicamenteuze behandeling. Biedt betere risicoselectie hier uitkomst?

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag voor een project van het UMC Utrecht, gekoppeld aan een lopend screeningsprogramma. De studie heeft als centrale onderzoeksvraag of bij personen met een matig verhoogd risico het meten van de kalkscore in de kransslagaderen, gevolgd door intensieve behandeling bij een kalkscore ≥ 100 , leidt tot een sterkere vermindering in hart- en vaatziekten dan wanneer een matig verhoogd risico met de gebruikelijke risicofactoren wordt vastgesteld en de gebruikelijke zorg verleend wordt.

Het beoogde project is vergunningplichtig. De kalkscore wordt namelijk gemeten met *multislice* spiraalcomputertomografie, en daarbij komt ioniserende straling vrij. Het gaat verder om een combinatie van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek.

Volgens de commissie wordt voldaan aan de wettelijke eisen van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’ en ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, mits de jaarlijkse follow-up het aan de deelnemers toegekende preventiebeleid zo weinig mogelijk beïnvloedt. Zij verwacht verder dat het nut van het beoogde project zich gunstig verhoudt tot het risico en de bezwaren voor de deelnemers. Voorwaarde is dan wel dat de CT-screening strikt beperkt blijft tot de coronaire kalkscore en dat de deelnemers en de betrokken artsen goed geïnformeerd worden dat het nut van invasieve diagnostiek en coronaire ingrepen niet aangetoond is bij mensen zonder hartklachten die een

verhoogde kalkscore hebben. Onder deze voorwaarden wordt ook voldaan aan de wettelijke eis van ‘het belang van de volksgezondheid’.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- de jaarlijkse follow-up wordt zo opgezet dat dit het aan de deelnemers toegekende preventiebeleid zo weinig mogelijk beïnvloedt (paragraaf 2.2)
- de CT-screening blijft strikt beperkt tot de coronaire kalkscore (paragraaf 2.4)
- in de informatiebrochure en in de contacten met de betrokken artsen wordt benadrukt dat het nut niet aangetoond is van invasieve diagnostiek en coronaire ingrepen bij mensen zonder hartklachten die een hoge kalkscore hebben (paragraaf 2.4).

Literatuur

-
- Bil02 Bild DE, Bluemke DA, Burke GL et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871-881.
- Buc98 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
- Cha97 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
- Cri03 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease; a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86-97.
- Dijk05 Dijk JM. Is new always better? Vascular risk factors in patients with manifest arterial disease. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2005 [Thesis].
- Elk02 Elkeles RS, Dunlop A, Thompson GR, et al. Coronary calcification and predicted risk of coronary heart disease in asymptomatic men with hypercholesterolaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 349-3.
- GR91 Gezondheidsraad. Stralingsrisico's. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publicatie nr 1991/22.
- GR04 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/01WBO.
- Gre03 Greenland P. Improving risk of coronary heart disease. Can a picture make the difference? *JAMA* 2003; 289:2270-2.
- Gre03a Greenland P, Gaziano JM. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465-73.
- Gre04 Greenland P, LaBree L, Azen SP et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic Individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-4.
-

- Gro01 Grobbee DE, Tuut MK, Hoes AW. CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk' (herziening). *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145: 2071-6.
- Hil02 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
- Hor02 Horton KM, Post WS, Blumenthal RS, Fishman EK. Prevalence of significant noncardiac findings on electron-beam computed tomography coronary artery calcium screening examinations. *Circulation* 2002; 106: 532-4.
- Hum04 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 740-53.
- Hun01 Hunold P, Schermund A, Seibel RM, Grönemeyer DH, Erbel R. Prevalence and clinical significance of accidental findings in electron-beam tomographic scans for coronary artery calcification. *Eur Heart J* 2001; 22: 1748-58.
- Hun03 Hunold P, Vogt FM, Schermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology* 2003; 226: 145-52.
- Koe04 Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
- Kon03 Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events. A 37-month follow-up of 5,635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-6.
- Lud01 Ludman PF, Rubens MB. Electron beam CT scanning: finding more than calcium. *Eur Heart J* 2001; 22:1639-41.
- Mah96 Maher JE, Raz JA, Bielak LF, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Potential of quantity of coronary artery calcification to identify new risk factors for asymptomatic atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 943-53.
- Mah03 Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313-22.
- Mor03 Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation* 2003; 107: 917-22.
- Nas04 Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1146-9.
- NHS04 Koek HL, van Leest LATM, Verschuuren WMM, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2004. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2004.
- Oei02 Oei HS, Vliegenthart R, Hak AE, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1745-51.
-

- Oei04 Oei HS, Vliegenthart R, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam coronary calcification study. *European Heart Journal* 2004; 25: 48-55.
- O'Ma00 O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945-8.
- O'Ma03 O'Malley PG, Feuerstein IM, Taylor AJ. Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2215-23.
- O'Ma03a O'Malley PG, Taylor AJ. Prognostic value of coronary artery calcification. *Circulation* 2003; 108: E169.
- O'Ma04 O'Malley PG, Greenberg BA, Taylor AJ. Cost-effectiveness of using electron beam computed tomography to identify patients at risk for clinical coronary artery disease. *Am Heart J* 2004; 148: 106-13.
- Pai04 Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Engl J Med* 2004; 351: 2599-2610.
- Par02 Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 2002; 106: 2073-7.
- Pas03 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Firori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593-7.
- Psa97 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- Pin00 Pinto-Sietsma S-J, Janssen WMT, Hillege HL, Navis G, de Zeeuw D, de Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1882-8.
- Ple04 Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. A systematic review and meta-analysis. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1285-92.
- Rag00 Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-5.
- Sch04 Schraging JG, Weissfeld JL, Edmundowicz D, Strollo DC, Fuhrman CR. Non-cardiac findings on coronary electron beam computed tomography scanning. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 82-6.
- Sha03 Shaw LJ, Raggi O, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-33.
- She04 Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens* 2004; 22: 605-10.
- Smu04 Smulders YM, Spijkerman AMW, Kostense PJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Oude en nieuwe scoresystemen voor het schatten van cardiovasculaire risico's: beperkingen in de validiteit, de precisie en de homogeniteit van de risicocategorieën. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 2480-4.
-

- 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.
- Sta00 Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
- Tho04 Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet* 2004; 363: 557-9.
- Tijm00 Tijmstra TJ, Spijkers W, Broer J, Janssen WMT, de Jong PE. Psychosociale gevolgen van een screening op microalbuminurie en op enkele andere risicofactoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2461-4.
- USP04 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 569-72.
- Vli02 Vliegthart R, Hollander M, Breteler MMB, van der Kuip DAM, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT. The Rotterdam Coronary calcification study. *Stroke* 2002; 33: 462-5.
- Vli02a Vliegthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-1603.
- Vli04 Vliegthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in a population of older adults (submitted).
- We03 Weintraub WS. Coronary artery calcium and cardiac events. Is electron-beam tomography ready for prime time? *Circulation* 2003; 107: 2528-30.
- Wie04 Wiersma TJ, Walma EP, Thomas S, Assendelft WJJ. Samenvatting van de standaard 'Hypertensie' (derde herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 923-31.
- Wil02 Wilson PWF. Homocysteine and coronary heart disease. How great is the hazard? *JAMA* 2002; 288: 2042-3.
- Won02 Wong ND, Budoff MJ, Pio J, Detrano RC. Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J* 2002; 143: 456-9.
- Yus02 Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
-

A De Commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. mr dr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr LP ten Kate
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - prof. EW Roscam Abbing, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - prof. dr F Sturmans
emeritus-hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
 - WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

- prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
(heeft niet deelgenomen aan de toetsing omdat hij aan hetzelfde instituut verbonden is als de aanvrager)