

---

# Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7)

---

de begrippen 'aanbod' en 'medische indicatie'







Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

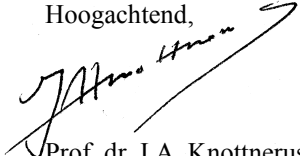
Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7)*  
Uw kenmerk : PG/ZP 2 705 832  
Ons kenmerk : U-275/WvV/tvdk/272-D10  
Bijlage : 1  
Datum : 8 maart 2007

Mijnheer de minister,

Bij de beoordeling van een vergunningaanvraag krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) stuitte de Commissie WBO op een vraag over de reikwijdte van de wet. Hierbij bied ik u, gehoord de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht, een advies van genoemde commissie aan waarin zij de werkingssfeer van de wet nogmaals verkent. Ditmaal zijn de begrippen 'aanbod' (artikel 1 onder c) en 'medische indicatie' aan de orde.

Ik onderschrijf de conclusie van de commissie dat geneeskundig onderzoek bij mensen naar een ziekte of afwijking die verband houdt met een bij hen al gediagnosticeerde ziekte niet te rekenen valt tot bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Dit geldt ook voor het onderzoek naar Y-chromosomaal materiaal en gonadoblastoom bij meisjes met turnersyndroom, beschreven in de vergunningaanvraag van het Juliana Kinderziekenhuis te Den Haag (PG/ZP 2 705 832). Daarom adviseer ik u de vergunningaanvraag niet in behandeling te nemen.

Hoogachtend,



Prof. dr. J.A. Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 65 91  
E-mail: h.vd.klippe@gr.nl

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



---

# **Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7)**

de begrippen 'aanbod' en 'medische indicatie'

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2007/02WBO, Den Haag, 8 maart 2007

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk 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. 22 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](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7); de begrippen ‘aanbod’ en ‘medische indicatie’. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 978-90-5549-636-5

---

---

# Inhoud

---

---

1	Inleiding 9
1.1	Wet op het bevolkingsonderzoek 9
1.2	Adviesaanvraag 10
1.3	Opzet van het advies 11
2	Beschouwingen 13
2.1	Aanleiding 13
2.2	Bevolkingsonderzoek of patiëntenzorg? 14
2.3	Aanbod 15
2.4	Medische indicatie 15
2.5	Initiatief voor het onderzoek 17
2.6	Omslagpunt 18
2.7	De factor ‘tijd’ 19
3	De vergunningaanvraag 21
4	Conclusies 23
	Literatuur 25
	Bijlage 29
A	De commissie 31

---





---

# Inleiding

---

Bij de beoordeling van een vergunningaanvraag krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) stuitte de vaste Commissie WBO van de Gezondheidsraad op een vraag over de reikwijdte van de wet. Naar aanleiding hiervan beschouwt de commissie de reikwijdte opnieuw.

---

## 1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.<sup>1</sup> 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 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 wordt in de wet in 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, lid 1 WBO).

Op grond van artikel 7, lid 1 WBO wordt een vergunning geweigerd indien

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

Voor vergunningplichtig 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).

---

## 1.2 Adviesaanvraag

Op 3 augustus 2006 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van een kinderarts van het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag. De aanvraag (PG/ZP 2705832) heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe methoden van DNA-onderzoek, toegepast bij meisjes met het syndroom van Turner (hierna te noemen: turnersyndroom). De eerste onderzoeksvraag luidt: bij hoeveel meisjes en vrouwen met turnersyndroom bij wie met conventioneel (microscopisch) onderzoek geen Y-chromosoom of marker chromosoom werd aangetoond, wordt met PCR- en FISH-technieken wél Y-chromosomaal materiaal (*hidden Y*) gevonden? De tweede vraag is: hoe vaak wordt bij *hidden Y* een gonadoblastoom aangetoond na operatie of bij herhaald beeldvormend onderzoek? Bedoeling is na afronding van dit onderzoek bij elk meisje bij wie de diagnose turnersyndroom wordt gesteld, altijd direct DNA-onderzoek naar Y-chromosomaal materiaal te verrichten. Het gaat dus om een diagnostische test die voortaan bij de initiële diagnostiek kan worden ingezet.

---

Het onderzoeksvoorstel werd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc) van het centrum waar het DNA-onderzoek zal worden verricht, aangemerkt als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek.

De aanvraag betreft een groep meisjes bij wie het turnersyndroom is vastgesteld. Hier rijst de prelabelle vraag naar de toepasselijkheid van de WBO in verband met de definitie van het begrip ‘bevolkingsonderzoek’ in artikel 1 onder c van de wet: is er bij het voorgelegde onderzoek wel sprake van bevolkingsonderzoek in de zin van de wet? En zo ja, gaat het dan om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek (artikel 2 lid 1)? Het antwoord op deze vragen is beslissend voor de vraag of de Commissie WBO zich over de vergunningaanvraag moet buigen.

De commissie meent er goed aan te doen deze kwestie in een breder kader te plaatsen, zoals zij ook bij eerdere gelegenheden heeft gedaan.<sup>2</sup> Dit is het zevende in haar reeks adviezen over de werkingssfeer van de WBO. De adviesaanvraag vormt voor de commissie de aanleiding om opnieuw naar de reikwijdte van de wet te kijken. Toetsing van het in de aanvraag voorgestelde onderzoek is hier niet aan de orde.

---

### **1.3 Opzet van het advies**

In hoofdstuk 2 beschouwt de commissie de wettelijke definitie van ‘bevolkingsonderzoek’ aan de hand van het element ‘aanbod’ uit de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek en het begrip ‘medische indicatie’. In hoofdstuk 3 bespreekt zij de implicaties van haar uitleg voor de vergunningaanvraag. Hoofdstuk 4 bevat de conclusies.



---

# Beschouwingen

---

## 2.1 Aanleiding

Het voorstel betreft meisjes en vrouwen met turnersyndroom. Deze aandoening komt voor bij 30 tot 50 per 100 000 levend geboren meisjes.<sup>13</sup> Hierbij ontbreekt een van de twee bij meisjes en vrouwen te verwachten X-chromosomen geheel of gedeeltelijk. Acht procent van de meisjes en vrouwen met dit syndroom heeft behalve een X-chromosoom bovendien materiaal van het Y-chromosoom. In dat geval is de kans op het ontstaan van een gonadoblastoom groter dan onder de algemene bevolking, in de orde van 7 tot 30 procent. Een gonadoblastoom is een goedaardige tumor die in een onbekend percentage van de gevallen kwaadaardig kan worden. Kennis daarover is van belang voor een juiste behandeling en controle van de patiënten. Doel van het onderzoek is verbetering van de patiëntenzorg.

Er zijn nieuwe technieken beschikbaar voor de opsporing van Y-chromosomaal materiaal (PCR-, FISH-test). Met behulp daarvan kunnen kleine delen van het Y-chromosoom worden aangetoond bij vrouwen met turnersyndroom bij wie met conventioneel onderzoek geen Y-chromosomaal materiaal is gevonden: *hidden Y*. In het voorstel gaat het om de kans op een gonadoblastoom bij *hidden Y*. Bij de deelnemers wordt bloed afgenomen voor DNA-onderzoek naar Y-chromosomaal materiaal door middel van de genoemde nieuwe technieken. Vrouwen bij wie dit materiaal aanwezig blijkt te zijn, zal profylactisch operatieve verwijdering van de geslachtsklieren (gonadectomie) of periodieke controle met beeld-

---

vormende technieken worden geadviseerd. Bijna alle vrouwen met turnersyndroom zijn onvruchtbaar. Hun eierstokken maken weinig of geen oestrogenen aan.

Tweehonderdtien meisjes met turnersyndroom zal worden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Deze meisjes hebben allen deelgenomen of nemen nog deel aan een van de drie meest recent in Nederland uitgevoerde studies naar de effecten van behandeling met groeihormoon op de groei bij meisjes met het turnersyndroom. Voor het onderhavige onderzoek ondergaan zij eenmaal (zo mogelijk gecombineerd met een regulier bezoek aan hun behandelend arts) een venapunctie. De bloedafname vindt plaats in een van de ziekenhuizen die participeerden in groeihormoonstudies. Het PCR- en FISH-onderzoek vindt plaats in de laboratoria van de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

---

## 2.2 Bevolkingsonderzoek of patiëntenzorg?

Wanneer is er sprake van bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO? Volgens de wettelijke definitie moet het gaan om een ‘aanbod’ van ‘geneeskundig onderzoek’ dat gericht is op het ‘(mede) ten behoeve van’ de deelnemers opsporen van bepaalde ziekten of risico-indicatoren (artikel 1 onder c van de WBO).

Bedoeling van de wetgever is een zo ruim mogelijke omschrijving van bevolkingsonderzoek geweest. Het aantal te onderzoeken personen en het al dan niet wetenschappelijke karakter van het onderzoek spelen geen rol in de wettelijke definitie. De Memorie van Toelichting bij artikel 1 maakt duidelijk dat er is afgezien van een kwantitatieve omschrijving van bevolkingsonderzoek om onduidelijkheid over het toepassingsgebied van de wet en bewijsrechtelijke moeilijkheden bij de wetshandhaving te vermijden.<sup>25</sup> Commerciële instellingen veronderstellen soms, volgens de commissie ten onrechte, dat zij screening ‘op individuele basis’ aanbieden en daarom niet binnen de reikwijdte van de WBO vallen.<sup>12</sup>

De commissie constateert dat in het onderhavige voorstel geneeskundig onderzoek als bedoeld in de WBO wordt gedaan, met primair een wetenschappelijk doel maar tevens in het belang van de deelnemers: ‘(mede) ten behoeve van’. Zij worden uitgenodigd voor DNA-onderzoek en krijgen de uitslag en adviezen te horen. Een negatieve (gunstige) uitkomst sluit de kans op een gonadoblastoom uit en kan de betrokkenen geruststellen. Bij een positieve uitkomst van het DNA-onderzoek kunnen de aangegeven handelingsopties (gonadectomie of periodieke echografische screening van de eierstokken) leiden tot preventie van kanker en

dus tot een langere levensverwachting en een betere levenskwaliteit, omdat belastende therapieën worden vermeden.

De vraag of er sprake is van bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO is hiermee echter nog niet beantwoord. Voor het beantwoorden van die vraag is het begrip ‘aanbod’ van belang: is er wel sprake van ‘aanbod’ in de zin van de wet? Met dit begrip heeft de wetgever onderscheid willen maken tussen enerzijds bevolkingsonderzoek en anderzijds individuele gezondheidszorg die volgt op een hulpvraag van de patiënt. De inhoud van het begrip ‘aanbod’ zal hierna worden verkend, waarbij zoveel mogelijk wordt aangesloten bij hetgeen de commissie hierover in een eerder reikwijdteadvies heeft opgemerkt.<sup>2</sup>

---

### **2.3 Aanbod**

Eerder noemde de commissie kenmerkend voor bevolkingsonderzoek dat mensen die geen gezondheidsklachten hebben, ongevraagd worden uitgenodigd voor een medisch onderzoek, terwijl er bij individuele hulpverlening sprake is van een hulpvraag die geneeskundig handelen wenselijk maakt. Daarmee is bevolkingsonderzoek echter nog niet voldoende afgebakend van individuele hulpverlening. Tussen de twee uitersten (een uitnodiging aan óf een hulpvraag van de betrokkene zelf) ligt een grijs gebied waarin niet direct duidelijk is of het gaat om het een of het ander. De commissie rekent het zich tot taak om te trachten aan te geven waar het omslagpunt hoort te liggen. In het zesde reikwijdteadvies heeft zij dit gedaan door het begrip aanbod te benaderen langs de lijnen van voorlichting en medische indicatie.<sup>2</sup> Voor de typering van het onderhavige voorstel lijkt met name laatstgenoemd begrip, de medische indicatie, van belang.

---

### **2.4 Medische indicatie**

De commissie vroeg zich af of het mogelijk is bevolkingsonderzoek af te baken van individuele hulpverlening met behulp van het begrip medische indicatie: als er een medische indicatie is voor het onderzoek, kan er dan per definitie worden gesproken van individuele hulpverlening en niet van bevolkingsonderzoek? Niet zonder meer, omdat er ook bij bevolkingsonderzoek een medische grondslag is voor het geneeskundig handelen. Deze is echter niet persoonsafhankelijk – niet afhankelijk van iemands klachten of een bepaalde diagnose – maar geldt bij voorbaat gelijkelijk voor alle leden van de doelgroep, die daarom allemaal hetzelfde onderzoek krijgen aangeboden. In dat geval kan worden gesproken van een openbaar aanbod, niet gericht op een individu, maar op een ‘categorie van de bevolking’, een belangrijk element in de wettelijke definitie van bevolkingson-

---

derzoek. Dan gaat het niet om een medische indicatie in de eigenlijke betekenis van het woord.

Maar stel nu eens dat er wel degelijk sprake is van een medische indicatie. Er zijn talloze voorbeelden te geven van onderzoek op medische indicatie, dat wil zeggen eenmalig of periodiek onderzoek bij patiënten met een bepaalde ziekte of aandoening vanwege een verhoogd risico op een andere aandoening<sup>3,8,11,15,22,24,31</sup>.

- jaarlijks of tweejaarlijks oogheelkundig onderzoek bij diabetes mellitus (suikerziekte)
- onderzoek naar albuminurie (eiwit in urine) bij diabetes mellitus of hoge bloeddruk
- colonoscopie (kijkonderzoek naar dikkedarmkanker of poliepen) na het vinden van hoogrisicoadenomen, bij colitis ulcerosa of enteritis regionalis (ziekte van Crohn)
- onderzoek naar pernicieuze anemie na een maagresectie
- botdichtheidsmeting bij hyperthyreoïdie, coeliakie, endocriene ziektebeelden, syndroom van Klinefelter, turnersyndroom, anorexia nervosa, na verwijdering van de eierstokken, na osteoporotische fracturen
- esofagoscopie (kijkonderzoek van de slokdarm) bij barrettslokdarm
- onderzoek naar coeliakie bij downsyndroom
- periodiek onderzoek bij erfelijke of familiale predispositie voor kanker
- periodiek onderzoek van ‘DES-dochters’
- onderzoek naar chlamydia-infectie in abortusklinieken en op poliklinieken voor vruchtbaarheidsproblemen
- onderzoek naar infectie met hepatitis C-virus bij hiv-geïnfekteerden
- onderzoek naar infectie met humaan papillomavirus bij subfertiliteit.

Dergelijk onderzoek kan ook als wetenschappelijk onderzoek plaatshebben. Dit is het geval als bijvoorbeeld het nut van een test wordt onderzocht. Voorbeelden zijn onderzoek naar het gebruik van MRI of van tests van tepelvocht op methylering bij *BRCA 1/2*-mutatiedraagsters, en onderzoek naar screening op risicofactoren voor atherosclerose bij patiënten die zijn verwezen wegens symptomatisch vaatlijden (SMART).<sup>10,16</sup>

Al dit soort onderzoek, wel of niet in een wetenschappelijke context, lijkt los te staan van klachten of hulpvragen, net als bij bevolkingsonderzoek. Het initiatief ervoor ligt niet bij de te onderzoeken persoon, maar bij de behandelend arts of onderzoeker. Een belangrijk verschil met bevolkingsonderzoek is echter dat het niet gebeurt op basis van algemene kenmerken als leeftijd en geslacht, maar

---



op grond van medische kennis over een met een reeds gestelde diagnose samenhangend risico op een andere aandoening, met andere woorden, op medische indicatie. Dit soort onderzoek moet daarom eerder als individuele hulpverlening of patiëntenzorg worden getypeerd dan als bevolkingsonderzoek.

---

## 2.5 Initiatief voor het onderzoek

Meestal wordt het initiatief voor bovenbedoeld type onderzoek genomen vanuit de behandelsetting, maar het komt ook voor dat derden, personen met wie de patiënt geen behandelrelatie heeft, het onderzoek initiëren, bijvoorbeeld bij wetenschappelijk onderzoek. De vraag is of dit laatste een reden vormt om het onderzoek in zo'n geval niet als individuele hulpverlening maar als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO aan te merken. Of ruimer geformuleerd: hoe beslissend is de setting waarin het onderzoek plaatsvindt, voor het onderscheid tussen individuele hulpverlening en bevolkingsonderzoek?

Dat het onderzoek plaatsvindt in de curatieve gezondheidszorg, hoeft op zich geen beletsel te zijn om het als bevolkingsonderzoek aan te merken. De wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek staat los van de 'verpakkingsvorm' van het onderzoeksaanbod. De Memorie van Toelichting bij de WBO geeft op pagina 17 aan dat screening in de curatieve gezondheidszorg binnen de werkingssfeer van de wet valt.<sup>25</sup> Een voorbeeld is het aanbod van huisartsen om personen van een bepaalde leeftijd uit hun patiëntenbestand te screenen op een verhoogd serumcholesterolgehalte. Zou deze screening echter plaatsvinden in dezelfde context maar bij patiënten die op grond van een verhoogde bloeddruk of een met hart- en vaatziekten belaste familie-anamnese in aanmerking komen voor zo'n onderzoek, dan zou er sprake zijn van individuele hulpverlening. Een ander voorbeeld is het testen op suikerziekte in de huisartspraktijk. Een testaanbod aan alle praktijkgezeten boven een bepaalde leeftijd zou bevolkingsonderzoek zijn. Zou het echter gaan om praktijkgezeten uit dezelfde leeftijdscategorie met hypertensie of obesitas, dan zou er sprake zijn van individuele zorgverlening. Bij het onderscheid tussen individuele hulpverlening en bevolkingsonderzoek gaat het dus meer om *wat er bij wie naar aanleiding waarvan* gebeurt dan om *de context waarin*.

Omgekeerd vormt ook het enkele feit dat onderzoeker en patiënt geen behandelrelatie hebben, geen doorslaggevend argument om dat onderzoek als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO aan te merken. Wetenschappelijk onderzoek kan tevens bevolkingsonderzoek zijn in de zin van de wet, maar daarvoor zijn dan andere, meer inhoudelijke argumenten te geven.

---

---

## 2.6 Omslagpunt

Waar behoort volgens de commissie nu het omslagpunt te liggen? Waar gaat individuele hulpverlening over in bevolkingsonderzoek? We kunnen concluderen dat zolang een onderzoek aansluit bij een hulpvraag dan wel een al gestelde diagnose, gesproken kan worden van individuele hulpverlening of patiëntenzorg. Criterium is, volgens de commissie, of de ziekte, afwijking of aandoening waarnaar wordt gezocht, in voldoende mate verband houdt met de ziekte of aandoening waaraan de betrokkene lijdt.

Zo kan oogspiegelonderzoek in de huisartspraktijk naar netvliesafwijkingen bij personen met diabetes mellitus worden aangemerkt als individuele hulpverlening (bekend is dat diabetes het gezichtsvermogen kan aantasten<sup>31</sup>), terwijl een (ongevraagd) aanbod aan dezelfde patiënten in dezelfde praktijk om hen te onderzoeken op bijvoorbeeld blaaskanker bevolkingsonderzoek zou zijn. De commissie geeft laatstgenoemd voorbeeld om haar betoeg te illustreren, niet omdat een dergelijk screeningsaanbod reëel is. Diabetes is immers geen risicofactor voor blaaskanker. Evenzo is onderzoek naar een urineweginfectie bij oudere mannen met plasklachten te typeren als individuele zorgverlening, terwijl het aanbieden van een PSA-test (gericht op prostaatkanker) aan dezelfde mannen bevolkingsonderzoek is. Een medische indicatie voor bedoelde test ontbreekt. Plasklachten zijn geen risicofactor voor prostaatkanker: de kans prostaatkanker te hebben is gelijk voor mannen met en zonder plasklachten.<sup>29,30</sup>

Het aanbieden van een PSA-test aan mannen die wegens enigerlei vorm van kanker behandeld zijn, is evenmin medisch geïndiceerd. Het hebben van een kwaadaardige tumor is geen risico-indicator voor prostaatkanker. Hetzelfde geldt voor het aanbieden van tests op aangeboren afwijkingen aan zwangere vrouwen. Zwangerschap op zich is geen risico-indicator voor het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking.

Het voorbeeld van de PSA-test bij mannen met plasklachten is ontleend aan het screeningsaanbod van zogenoemde mannenklinieken. In het volgende voorbeeld, dat eveneens ontleend is aan het commerciële screeningsaanbod, gebeurt het testen volgens de commissie evenmin op medische indicatie. Vaak wordt preventief onderzoek aangeboden in een vorm waarbij in eerste instantie een vragenlijst wordt voorgelegd. Naar aanleiding van de ingevulde vragenlijst kan vervolgonderzoek worden geadviseerd, bijvoorbeeld een botdichtheidsmeting, PSA-test, colonoscopie of CT-scan. Volgens sommige aanbieders gaat het hier om onderzoek op medische indicatie. De commissie vindt echter dat het vervolgonderzoek voortvloeit uit, en deel uitmaakt van het screeningsaanbod en dat er

---

sprake is van een vorm van getrapte screening, dus wel degelijk van bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO.

Ook wetenschappelijke experimenten kunnen een getrappt screeningsaanbod behelzen. Voorbeelden daarvan zijn het Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek (NELSON) en het proefbevolkingsonderzoek in de regio Rijnmond naar het nut van screening op diabetes mellitus. Voor de eerstgenoemde screeningstrial wordt de onderzoeksgroep samengesteld op basis van een vragenlijst naar rookgewoonten. Voor de tweede trial gebeurt de selectie met een toegestuurd meetlint. Daarmee kunnen mensen zelf eenvoudig hun buikomvang bepalen. Als deze meer dan honderd centimeter bedraagt is de kans op suikerziekte vergroot.<sup>28</sup>

---

## 2.7 De factor 'tijd'

Men kan zich afvragen of het criterium van 'voldoende verband' niet ook een temporeel aspect kan hebben. Stel, een ziekte is stationair of de aandoening is genezen en de betreffende patiënten ontvangen al geruime tijd geen zorg meer. Ligt het dan niet meer voor de hand te spreken van 'aanbod' in de zin van de WBO, als zij bepaald diagnostisch onderzoek krijgen aangeboden? Een voorbeeld is het al genoemde periodieke onderzoek van 'DES-dochters'. Vrouwen die *in utero* aan het hormoon diëthylstilbestrol (DES) werden blootgesteld omdat hun moeder het tijdens de zwangerschap kreeg toegediend (in Nederland tussen 1947 en 1975), bleken in 1971 een verhoogde kans te hebben op kanker van de vagina en baarmoederhals. Zij kregen het advies zich hierop te laten screenen.<sup>23</sup> Een tweede voorbeeld is het traceren van personen bij wie een ondeugdelijke hartklep prothese is ingebracht. Een klepbreuk is vaak fataal en kan zich achttien jaar na implantatie nog voordoen. Vervanging van de gebroken kunstklep kan het leven van de patiënt redden. De diagnose kan met een röntgenfoto worden gesteld.<sup>26</sup> Een derde voorbeeld is het testen op besmetting met het hepatitis C-virus van patiënten met hemofilie die vóór 1992 een bloedtransfusie of bloedproducten hebben ontvangen.<sup>17</sup> Een laatste voorbeeld is het traceren van voormalige patiënten met de ziekte van Hodgkin of met kindertumoren. Het kan lang (decennia) duren voordat nadelige gevolgen van bestraling of chemotherapie aan het licht komen, zoals een tweede primaire tumor of hartschade.<sup>4,20</sup>

Volgens de commissie is sprake van 'voldoende verband' tussen het in deze voorbeelden bedoelde onderzoek enerzijds en de oorspronkelijke diagnose of de daaruit voortvloeiende behandeling anderzijds. De sterkte van dit verband kan cijfermatig worden onderbouwd met behulp van gegevens uit de wetenschappelijke literatuur. In de genoemde voorbeelden moet het onderzoeksaanbod als

---

individuele gezondheidszorg worden gekwalificeerd, ook al heeft het onderzoek decennia na de oorspronkelijke diagnosestelling plaats en kan het gaan om bijna alle 1600 hemofiliepatiënten in Nederland. Of de te onderzoeken personen nog onder medische behandeling staan, is daarbij niet relevant.

---

## De vergunningaanvraag

---

Wat betekenen deze beschouwingen nu voor het voorgestelde onderzoek bij meisjes en vrouwen met turnersyndroom? Deze vrouwen worden uitgenodigd voor deelname aan dit onderzoek om de aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal aan te tonen en daarmee het risico op gonadoblastoom, mét de kans op een kwaadaardige ontwikkeling, nauwkeuriger te kunnen inschatten. Uiteindelijk doel is hen beter te kunnen adviseren over de te nemen behandelmaatregelen. Factoren die lijken te wijzen in de richting van een ‘aanbod’ in de zin van de WBO zijn 1. dat het onderzoek niet direct voortvloeit uit een hulpvraag van deze vrouwen (zij hebben niet om het onderzoek gevraagd, zij worden ervoor uitgenodigd); 2. dat zij (althans een deel van hen) niet in een behandelrelatie staan (staat) tot de onderzoeker, en 3. dat zij (althans een deel van hen) niet (meer) onder medische behandeling staan (staat). Doorslaggevend is echter volgens de commissie dat het gaat om nadere diagnostiek die verband houdt met een reeds eerder gestelde diagnose, namelijk het turnersyndroom. De vraag die moet worden beantwoord is of er een zodanig verband bestaat tussen de aandoening waarnaar wordt gezocht (Y-chromosomaal materiaal, gonadoblastoom) en de oorspronkelijke diagnose, turnersyndroom, dat niet van bevolkingsonderzoek maar van individuele gezondheidszorg (nazorg) moet worden gesproken.

Wetenschappelijk onderzoek naar de aanwezigheid van *hidden Y* en de kans op gonadoblastoom hierbij is schaars. Y-chromosomaal materiaal komt voor bij gemiddeld zeven procent van de meisjes met turnersyndroom bij wie dit materiaal niet op conventionele wijze aantoonbaar is.<sup>5-7,9,14,18,19,21,27</sup> Volgens de onder-

---

zoeksliteratuur werd bij zeven van de achttien meisjes met *hidden Y* een gonadoblastoom vastgesteld na operatief ingrijpen.<sup>5,6,9,14,18,19</sup> De commissie vindt bedoeld verband voldoende aannemelijk om te kunnen spreken van (een studie op het terrein van de) individuele gezondheidszorg. Dat er in het voorgestelde project geen behandelrelatie hoeft te bestaan tussen de onderzoeker en de te onderzoeken personen, doet aan die conclusie niet af. Bij de beslissing of een onderzoeksproject als bevolkingsonderzoek dan wel als patiëntenzorg moet worden aangemerkt, is de context waarin dat project zich afspeelt, van ondergeschikte betekenis. Dat een deel van de vrouwen mogelijk niet (meer) onder medische behandeling is, acht de commissie in dit verband niet van belang.

De commissie komt tot de slotsom dat het project waarvoor vergunning wordt aangevraagd, niet valt onder de begripsomschrijving van bevolkingsonderzoek in de WBO. De vraag of hier sprake is van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de wet is om deze reden niet meer aan de orde. De commissie merkt het voorgelegde onderzoek aan als onderzoek op medische indicatie, dat wil zeggen onderzoek op grond van medische kennis over risico's die samenhangen met een reeds gestelde diagnose, dus als individuele patiëntenzorg. Dit betekent dat zij de minister adviseert de aanvraag niet in behandeling te nemen.

Tot slot herinnert de commissie eraan dat medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO, onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt. Deelnemers aan dergelijk onderzoek zijn dus beschermd uit hoofde van de WMO.

---

## Conclusies

---

Bij het onderscheid tussen bevolkingsonderzoek en individuele gezondheidszorg spelen de begrippen ‘aanbod’ en ‘medische indicatie’ een belangrijke rol. Beslissend is volgens de commissie of er voldoende verband is aangetoond tussen de ziekte, afwijking of aandoening waarnaar wordt gezocht, en de oorspronkelijke ziekte of aandoening waaraan de betrokkene lijdt. Zo ja, dan moet niet van bevolkingsonderzoek, maar van individuele gezondheidszorg worden gesproken. Het al dan niet aanwezig zijn van een behandelrelatie tussen de onderzoeker en de te onderzoeken personen en de context waarin het onderzoek zich afspeelt, zijn daarbij niet van belang. Datzelfde geldt voor de vraag of de te onderzoeken personen nog onder medische behandeling zijn.

De commissie neemt zich voor het begrip ‘medische indicatie’ steeds zorgvuldig te toetsen, om te voorkomen dat de term wordt misbruikt om de regels van de WBO te omzeilen. Dat dergelijk misbruik niet denkbeeldig is, blijkt bijvoorbeeld uit de neiging van commerciële aanbieders om vervolgonderzoek (botdichtheidsmeting, PSA-test, colonoscopie, CT-scan) in het kader van een *total body check*, *executive health management*, *check-up* of een preventief medisch onderzoek onder een andere noemer, onderzoek op (medische) indicatie te noemen, terwijl het in feite gaat om selectieve of getrapte screening, dus om bevolkingsonderzoek.

---





---

# Literatuur

---

- 1 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)
  - 2 Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (6). Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: publicatienr 2000/01WBO.
  - 3 Agardh D, Nilsson A, Carlsson A, Kockum I, Lernmark A, Ivarsson SA. Tissue transglutaminase autoantibodies and human leucocyte antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2002; 91(1): 34-38.
  - 4 Aleman BM, Klokman WJ, van Leeuwen FE. Tweede primaire tumoren bij mensen die op jonge leeftijd behandeld zijn voor de ziekte van Hodgkin; consequenties voor de follow-up. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(32): 1517-1520.
  - 5 Alvarez-Nava F, Soto M, Sanchez MA, Fernandez E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr* 2003; 142(3): 336-340.
  - 6 Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(9): 1113-1117.
  - 7 Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12): 3532-3536.
  - 8 Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L e.a. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5495-5498.
-

- 9 Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E e.a. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 150(1): 70-72.
- 10 Dijk JM. Is new always better? Vascular risk factors in patients with manifest arterial disease. [Proefschrift]. Utrecht: Julius Center for Health Sciences and Primary Care; 2005.
- 11 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526-535.
- 12 Geijtenbeek S, Kuijsten R. Wie nu zorgt, wie dan leeft... Een oriënterend onderzoek over het beleidsveld met betrekking tot medische preventieve check-ups. Enschede: Algemene Gezondheidswetenschappen, Universiteit Twente; 2006.
- 13 Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6): 657-687.
- 14 Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3199-3202.
- 15 Hage M, Siersema PD, van Dekken H, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(12): 1175-1179.
- 16 Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM e.a. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427-437.
- 17 Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, van der MJ, Willemse JA. Hepatitis C in haemophilia patients in the Netherlands. *Lancet* 2005; 366(9487): 715.
- 18 Lopez M, Canto P, Aguinaga M, Torres L, Cervantes A, Alfaro G e.a. Frequency of Y chromosomal material in Mexican patients with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 76(2): 120-124.
- 19 Mancilla EE, Poggi H, Repetto G, Rumie H, Garcia H, Ugarte F e.a. Y chromosome sequences in Turner's syndrome: association with virilization and gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(8): 1157-1163.
- 20 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT e.a. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572-1582.
- 21 Patsalis PC, Sismani C, Hadjimarco MI, Kitsiou-Tzeli S, Tzezou A, Hadjiathanasiou CG e.a. Detection and incidence of cryptic Y chromosome sequences in Turner syndrome patients. *Clin Genet* 1998; 53(4): 249-257.
- 22 Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53(8): 1070-1074.
- 23 Treffers PE, Hanselaar AG, Helmerhorst TJ, Koster ME, van Leeuwen FE. Gevolgen van diëthylstilbestrol in de zwangerschap: na 50 jaar nog steeds een actueel probleem. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(14): 675-680.
-

- 24 Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11(2): 134-140.
- 25 Tweede Kamer. Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). *Memorie van Toelichting*. 1988-1989, 21264 3.
- 26 van der Graaf Y, Kallewaard M, Algra A. Kroniek van een ondeugdelijke hartkleprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(29): 1645-1648.
- 27 Vlasak I, Ploch E, Kronberger G, Bergendi E, Rittinger O, Hagemann M e.a. Screening of patients with Turner syndrome for "hidden" Y-mosaicism. *Klin Padiatr* 1999; 211(1): 30-34.
- 28 Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330(7504): 1363-1364.
- 29 Wolters R, Spigt M, Van Reedt Dortland P, Gercama A, Klomp M, Romeijnders A e.a. NHG-Standaard (M42) Bemoeilijkte mictie bij oudere mannen (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2004; 47(12): 571-586.
- 30 Young JM, Muscatello DJ, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int* 2000; 85(9): 1037-1048.
- 31 Zander E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD e.a. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8): 871-876.
-



---

A De commissie

---

## Bijlage



---

## De commissie

- 
- prof. dr. H. Rigter, voorzitter  
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
  - dr. E.M.A. Bleiker (tot 1 februari 2007)  
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
  - dr. J.H. Dekker  
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
  - prof. dr. J.J.M. van Delden  
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. mr. dr. J.C.J. Dute  
hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam;  
Universiteit van Amsterdam
  - prof. dr. L.P. ten Kate  
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr. M.H. Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
  - dr. P.G. Reulings, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
  - prof. dr. F. Sturmans  
emeritus hoogleraar epidemiologie; Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
  - W.A. van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
-

- dr. P.M.M. Beemsterboer, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. CJ van de Klippe, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag