

Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten



Gezondheidsraad

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
kalkscore en kans op
hart- en vaatziekten**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten*

Uw kenmerk : PG/OGZ-3121522

Ons kenmerk : I-1295-13/LvR/bp/894-A46

Bijlagen : 1

Datum : 30 mei 2013

Geachte minister,

Op 20 juli 2012 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek de Gezondheidsraad advies over een wetenschappelijk onderzoek, genaamd ROBINSKA, aangevraagd door het Erasmus MC te Rotterdam. De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar bevolkingsonderzoek waarin twee methoden van risicometing voor hart- en vaatziekten met elkaar worden vergeleken.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie heeft de aanvrager enkele keren vragen gesteld over de aanvraag en heeft een hoorzitting gehouden. Daarop paste de aanvrager de oorspronkelijke aanvraag aan. De commissie baseert haar advies op de aangepaste aanvraag, ontvangen op 2 april 2013. De commissie verwacht niet dat er in Nederland ooit een landelijk bevolkingsonderzoek zal komen naar risico op hart- en vaatziekten met een CT-scan, maar als wetenschappelijk onderzoek kan ROBINSKA wel belangrijke vragen beantwoorden. Uiteindelijk adviseert de commissie voor ROBINSKA een vergunning te verlenen, met een aantal voorwaarden en vereisten, voor een duur van zes jaar.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Wet op het bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2013/09, Den Haag, 30 mei 2013

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 en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/09.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: calcium score and the risk of cardiovascular disease. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/09.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-949-6

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 13

- 1 Inleiding 17
 - 1.1 Ziekte­last 17
 - 1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek 18
 - 1.3 Toetsing vergunningplicht 19
 - 1.4 Leeswijzer 19
-

- 2 ROBINSCA 21
 - 2.1 Het doel en de vraagstellingen 21
 - 2.2 De studieopzet 22
 - 2.3 Planning en financiën 24
-

- 3 Toetsing vergunningaanvraag 25
 - 3.1 Het belang van de volksgezondheid 25
 - 3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid 26
 - 3.3 Verhouding van voordelen en nadelen 30
 - 3.4 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen 38
-

- 4 Conclusie en advies 43
-

Literatuur 45

Bijlagen 49

- A De adviesaanvraag 51
- B De commissie 53
- C Stroomdiagram van ROBINSCA 55

Samenvatting

In verband met de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft het Erasmus MC uit Rotterdam vergunning gevraagd voor een vergelijkend wetenschappelijk onderzoek, genaamd ROBINSCA. Daarin worden twee methoden van risicometing met elkaar vergeleken: (1) de klassieke risicometing en (2) risicometing met een kalkscore. De minister van VWS vroeg de Gezondheidsraad op 20 juli 2012 hierover te adviseren. Op basis van aanvullende vragen van de commissie over de aanvraag heeft de aanvrager de aanvraag bijgewerkt en de laatste aanpassingen zijn ontvangen op 2 april 2013. De commissie baseert haar advies op de bijgewerkte aanvraag.

Het wetenschappelijk onderzoek

Voor ROBINSCA krijgen, verspreid over vier regio's in Nederland, 330.8000 mannen van 45 tot 74 jaar en vrouwen van 55 tot 74 jaar een vragenlijst over risicofactoren voor hart- en vaatziekten en een meetlint. Negenendertigduizend respondenten die toestemming geven en van wie de antwoorden duiden op een (eerder onbekend) verhoogd risico op hart en vaatziekten, worden willekeurig ingedeeld in drie groepen van elk 13.000 deelnemers: geen verdere screening (controlegroep), klassieke risicometing en kalkscore als risicometing. De deelnemers in de controlegroep krijgen schriftelijk een algemeen leefstijladvies, zoals gezond eten en meer bewegen. Als ze roken en minstens 50 jaar zijn of hart- en vaatziekten in de familie hebben, worden ze gewezen op de mogelijkheid van

een volledige (klassieke) risicometing via de huisarts. In de tweede groep met de klassieke risicometing, worden de vragenlijstgegevens aangevuld met bloeddrukgegevens en door een huisartsenlaboratorium bepaalde bloedwaarden (vooral lipiden en glucose). In de derde groep wordt een kalkscore bepaald na een CT-scan van de contouren van het hart. Deelnemers met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten in de tweede en derde groep worden verwezen naar de huisarts voor een (specifiek) leefstijladvies en zo nodig behandeling met cholesterol- en bloeddrukverlagers. Daarna worden van de drie groepen gedurende vijf jaar sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten geregistreerd. Uiteindelijk worden de uitkomsten van de drie groepen met elkaar vergeleken.

ROBINSKA is vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

ROBINSKA is een wetenschappelijk onderzoek en ook een bevolkingsonderzoek volgens de WBO. Mensen zonder klachten of symptomen worden uitgenodigd om een vragenlijst in te vullen en hun buikomtrek te meten. Als daaruit een eerste indicatie voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten naar voren komt, worden ze uitgenodigd voor verdere risicometing. Als die een verhoogd risico aangeeft worden ze verwezen naar de huisarts voor leefstijladviezen en eventueel medicamenteuze behandeling.

Alleen bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn vergunningplichtig, onder andere wanneer er ioniserende straling bij nodig is. De kalkscore wordt bepaald met een CT-scan en daar is ioniserende straling voor nodig. ROBINSKA is daarom volgens de wet bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning nodig is. Daartoe heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad het onderzoek goetst aan de criteria van de wet: het belang voor de volksgezondheid, de wetenschappelijke deugdelijkheid, de overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen en de nut-risicoverhouding.

Het belang voor de volksgezondheid

Een vergunningaanvraag voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, kan worden geweigerd als het belang voor de volksgezondheid dergelijk onderzoek niet vordert. Volgens de commissie is het niet te verwachten dat er in Nederland ooit een landelijk bevolkingsonderzoek zal komen naar risico op hart- en vaatziekten met een CT-scan. Maar ROBINSKA is vooraleerst een wetenschappelijk onderzoek, dat antwoorden kan geven op wetenschappelijke vragen die van belang kunnen zijn voor de volksgezondheid. Daarbij wordt een kalkscore steeds vaker aangeboden buiten de reguliere zorg, bijvoorbeeld (in het

buitenland) als onderdeel van opportunistische screening met een *full-body scan* of een uitgebreide sportkeuring. Wetenschappelijk onderzoek, zoals ROBINSKA, kan meer duidelijkheid verschaffen over onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten (met of zonder kalkscore) en helpen om de vraag naar kalkscore beter te structureren. Na deze afweging concludeert de commissie dat een vergunning voor ROBINSKA op grond van deze bepaling niet geweigerd hoeft te worden.

De wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag. De gerandomiseerde opzet van de studie is goed, de omvang van de studipopulatie is voldoende onderbouwd en de verwachte uitkomsten zijn wetenschappelijk relevant, kwantificeerbaar en toetsbaar.

Deelnemers in de controlegroep die roken of hart- en vaatziekten in de familie hebben, worden door de onderzoekers geadviseerd om contact op te nemen met de huisarts. De commissie verwacht niet dat dit het onderzoek zal vertekenen. Naar verwachting zullen niet veel deelnemers in de controlegroep op eigen initiatief naar de huisarts gaan en als ze dat wel doen dan kan de huisarts dit registreren.

De nut-risicoverhouding

Voor een deelnemer kan het onderzoek nuttig zijn. Een deelnemer met verhoogd risico en een indicatie voor leefstijladviezen en medicatie loopt minder risico op sterfte of ziekte door hart- en vaatziekten als hij de leefstijladviezen opvolgt en trouw zijn medicijnen inneemt.

Maar er zijn ook nadelen. Ioniserende straling kan nadelige gezondheidseffecten hebben, zoals door straling geïnduceerde kanker. Nu is de stralingsbelasting van de CT-scan voor de kalkscore meestal beperkt; de mediaan van de stralingsdosis is 0.7 tot 2.3 mSv, maar er zijn uitschieters mogelijk. Deze zijn onder andere afhankelijk van de gebruikte scanner. Daarom moet gecontroleerd worden of de scanners in de deelnemende screeningsregio's voldoen aan de eisen voor medisch wetenschappelijk onderzoek, zoals beschreven in het advies. Uitschieters mogen per individu niet boven 5 mSv uitkomen.

De kans op nevenbevindingen is waarschijnlijk gering. De commissie stelt wel als voorwaarde dat de aanvrager afspraken maakt met de radiologen die de CT-scan voor de kalkscore uitvoeren. Om de kans op nevenbevindingen zo klein mogelijk te houden, mogen zij zich alleen richten op de contouren van het hart.

Tevens stelt de commissie als voorwaarde dat nevenbevindingen worden geregistreerd. Ook diagnostiek en behandeling als gevolg van de nevenbevindingen moeten worden geregistreerd.

Een ander nadeel is de kans op overdiagnose en overbehandeling met cholesterol- en/of bloeddrukverlagers. Een verhoogd risico betekent namelijk nog niet dat de deelnemer ooit last zal krijgen van hart- en vaatziekten. Deelnemers worden vooraf goed geïnformeerd over dit risico en als ze een verhoogd risico hebben worden ze verwezen naar hun huisarts. Cholesterol- en bloeddrukverlagers zijn relatief veilig en de huisarts ziet samen met de apotheek toe op het veilige gebruik van de middelen.

Gezien de niet al te grote risico's en de intensieve betrokkenheid van de huisarts bij de behandeling, oordeelt de commissie positief over de nut-risicoverhouding voor de deelnemers.

De overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen

De informatievoorziening voor de doelgroep voldoet aan de wettelijke criteria. Er is voldoende informatie over de studieopzet, het wetenschappelijk nut en de voor- en nadelen van deelname.

De deelnemers krijgen verschillende keuzes voor het wel of niet ontvangen van klinisch relevante nevenbevindingen naast de kalkscore: helemaal niet, alle klinisch relevante bevindingen of alleen die waar redelijke (be)handelingsopties voor zijn. In overeenstemming met de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) kan – na zorgvuldige weging – een uitzondering nodig zijn op 'het recht op niet weten' als het belang van de bevinding voor de deelnemer of anderen te groot is om die niet mee te delen. De aanvrager informeert de deelnemers daarover voldoende.

De commissie vindt de uitgebreide betrokkenheid van de huisarts bij dit onderzoek belangrijk. Alle deelnemers met een verhoogd risico op basis van de risicometing worden verwezen naar de huisarts en deze overlegt samen met de deelnemer de (be)handelingsopties.

De conclusies en het advies

De aanvraag voldoet volgens de commissie aan de wettelijke criteria van de WBO. Zij adviseert de minister voor ROBINSKA een vergunning te verlenen, met een aantal voorschriften en vereisten, voor een duur van zes jaar.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: calcium score and the risk of cardiovascular disease. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/09

Within the context of the Population Screening Act (WBO), the Erasmus MC in Rotterdam filed an application for authorisation for a comparative scientific study, named ROBINSKA. This study compares two risk assessment measures: (1) traditional risk assessment and (2) risk assessment using calcium score. On 20 July 2012, the Minister of Health, Welfare and Sport asked the Health Council to advise on this issue. Based on additional questions from the Committee regarding the application, the applicant updated the application and final modifications were received on 2 April 2013. The Committee bases its recommendations on the updated application.

The scientific study

As part of ROBINSKA, 338,800 men between the ages of 45 and 74 years and women between the ages of 55 and 74 years across four regions in the Netherlands receive a questionnaire on cardiovascular disease and a measuring tape. Thirty-nine thousand respondents who provide consent and whose answers indicate a (previously unknown) elevated risk of cardiovascular disease, are randomly assigned to three groups of 13,000 participants each: no further screening (control group), traditional risk assessment, and risk assessment using calcium score. Participants in the control group are given general lifestyle recommendations in writing, such as eating healthy and exercising more. If they smoke, are at least 50 years old, or have a family history of cardiovascular

disease, they are informed of the possibility for full (traditional) risk assessment via the GP. For the second group with the traditional risk assessment, the questionnaires are supplemented with blood pressure data and blood values determined by a GP laboratory (lipids and glucose levels in particular). In the third group, a calcium score is determined using a CT scan of the heart's contours. Participants with an elevated cardiovascular disease risk in the second and third groups are referred to the GP for (specific) lifestyle recommendations and, if necessary, treatment with cholesterol and blood pressure-lowering medication. Subsequently, mortality and disease due to cardiovascular disease in all three groups is registered for a five year period. The outcomes in the three groups are then compared with each other.

ROBINSKA is population screening requiring authorisation

ROBINSKA is a scientific study and a population screening study according to the WBO. People without complaints or symptoms are invited to complete a questionnaire and measure their abdominal circumference. If this reveals indications for elevated cardiovascular disease risk, they are invited for further risk assessment. If this assessment reveals an elevated risk, they are referred to the GP for lifestyle recommendations and medical treatment, where necessary.

Only certain categories of population screening require authorisation, including studies which involve the use of ionising radiation. The calcium score is determined using a CT scanner, which requires ionising radiation. Therefore, ROBINSKA is population screening that requires authorisation within the meaning of the law. To this end, the Council's Committee on Population Screening examined the study based on legal criteria: the importance to public health, scientific integrity, accordance with legal rules for medical actions and the risk-benefit balance.

Importance to public health

An application for authorisation for population screening that is also a scientific study may be denied if public health interests do not require such a study. In the opinion of the Committee, it is unlikely that a national population screening programme for cardiovascular diseases using a CT scan will ever be deployed in the Netherlands. However, ROBINSKA is first and foremost a scientific study, which can answer questions to scientific questions that may be important to public health. A calcium score is being offered with increasing frequency outside of regular care, for example (abroad) as part of opportunistic screening with a

full-body scan or an extensive athletic assessment. Scientific research, such as ROBINSCA, can provide clarity about identifying risk factors for cardiovascular disease (with or without calcium score) and help structure the demand for calcium scores. Taking the above into consideration, the Committee concludes that authorisation for ROBINSCA need not be denied based on this clause.

Scientific integrity

The Committee rules positively on the scientific integrity of the application. The randomised study design is good, the size of the study population is sufficiently substantiated, and the expected outcomes are scientifically relevant, quantifiable and testable.

Participants in the control group who smoke or have a family history of cardiovascular disease, are advised to contact their GP by the investigators. The Committee does not expect this to bias the study. Few control subjects are expected to visit the GP of their own accord, and if they do visit, the GP can record this.

The risk-benefit balance

The study may benefit participants. A participant with an elevated risk and an indication for lifestyle recommendations and medication runs a lower risk of death due to cardiovascular disease if he follows the lifestyle recommendations and takes his medication.

There are also potential disadvantages. Ionising radiation can have negative health effects, such as radiation-induced cancer. However, the radiation burden due to the CT scan for the calcium score is usually limited; the median radiation dose lies between 0.7 and 2.3 mSv, although outliers are possible. This depends, among other things, on the scanner used. Therefore, it should be verified whether the scanners in participating screening regions meet the requirements for medical scientific research, as outlined in the advisory report. Outliers may not exceed 5 mSv per individual.

The risk of incidental findings is likely low. However, the Committee does require agreements be made with the radiologists performing the CT scan for the calcium score. In order to minimise the chance of incidental findings, they may only focus on the contours of the heart. Furthermore, the Committee also requires incidental findings be recorded. Diagnosis and treatment resulting from incidental findings must also be recorded.

Another disadvantage is the risk of over-diagnosis and overtreatment with cholesterol and/or blood pressure-lowering medication. An elevated risk does not mean the participant will necessarily ever suffer from cardiovascular disease. Participants are properly informed of this risk in advance, and are referred to their GP if they have an elevated risk. Cholesterol and blood pressure lowering medication is relatively safe, and the GP will oversee the safe use of the substances together with the pharmacy.

Considering the limited risks and the intensive involvement of GPs in treatment, the Committee judges positively on the risk-benefit balance for participants.

Agreement with legal rules for medical actions

The information provided to the target group meets legal criteria. There is sufficient information about study design, the scientific importance and advantages and disadvantages of participating.

Participants are given various choices for whether or not to be informed of clinically relevant incidental findings other than the calcium score: not at all, all clinically relevant findings, or only those for which reasonable action or treatment options are available. In accordance with the Dutch Medical Treatment Act (WGBO), an exception may be made to the 'right to not know' following careful consideration, should the importance of knowing about a finding for the participant or others outweigh not sharing it. The applicant provides participants with sufficient information on this subject.

The Committee considers the extensive involvement of the GP in this study to be important. All participants with an elevated risk based on the risk assessment are referred to the GP, who discusses further actions and treatment options with the participant.

Conclusions and recommendations

In the opinion of the Committee, the application meets the legal criteria outlined in the Population Screening Act (WBO). It recommends that the Minister of Health, Welfare and Sport authorise ROBINSCA, with a number of requirements and prescriptions, for a duration of six years.

Inleiding

Op 20 juli 2012 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van Erasmus MC te Rotterdam. Het gaat om een wetenschappelijk vergelijkend bevolkingsonderzoek naar hart- en vaatziekten genaamd ROBINSCA, wat staat voor *Risk or benefit in screening for cardiovascular disease*. De aanvrager wil de effectiviteit onderzoeken van bevolkingsonderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten aangevuld met bloeddrukgegevens en bloedwaarden (klassieke risicometing) of met een kalkscore van de kransslagaderen. Op 2 april 2013 ontving de commissie een bijgewerkte aanvraag waarop zij dit advies baseert (zie bijlage A).

In dit inleidende hoofdstuk worden kort de ziektelast van hart- en vaatziekten, de wet op het bevolkingsonderzoek en de reden van de vergunningplicht beschreven.

1.1 Ziektelast

In 2011 stierven er volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek 38.132 mensen aan de gevolgen van hart- en vaatziekten (statline.cbs.nl). Dat zijn er veel minder dan in 2000, toen er nog 49.191 mensen aan stierven. Sinds enkele jaren sterven er minder mensen aan hart- en vaatziekten dan aan kanker, waaraan in 2011 43.516 mensen stierven. Weliswaar is de mortaliteit van hart- en vaatziekten behoorlijk gedaald, maar het is nog steeds een van de meest belangrijke

doodsoorzaken: ongeveer een derde van alle Nederlanders sterft uiteindelijk aan hart- en vaatziekten. Daarnaast wordt de ziektelast ook bepaald door morbiditeit, dat wil zeggen de gevolgen van hart- en vaatziekten voor het fysieke, sociale en psychische welzijn. In de periode van 2000 tot 2010 is het absolute aantal ziekenhuisopnamen in verband met hart- en vaatziekten met 46% toegenomen van 262.121 tot 381.667. Landelijke cijfers over de gevolgen op sociaal en psychisch terrein ontbreken.

Veel mensen hebben een verhoogde kans op hart- en vaatziekten op basis van factoren zoals geslacht, leeftijd, BMI, roken en familieanamnese. Als men deze mensen vroegtijdig kan identificeren, dan kan men hen leefstijladviezen geven en zo nodig preventief medicatie voor schrijven. Deze vorm van preventie wordt gebaseerd op klassieke risicofactoren, zoals roken, leeftijd, obesitas, hoge bloeddruk en bloedwaarden. De doelmatigheid hiervan is, vooral bij een matig verhoogd risico, nog onzeker.

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking¹ en is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid. Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiervoor een aparte commissie ingesteld: de Commissie Bevolkingsonderzoek (bijlage B), hierna te noemen: de commissie.

De WBO is alleen van toepassing op bevolkingsonderzoek, 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 pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- of het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bovendien kan bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), 'een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (artikel 7, tweede lid).

1.3 Toetsing vergunningplicht

Naar aanleiding van twee eerdere adviezen van de Gezondheidsraad heeft de minister in 2004 en in 2005 vergunning verleend voor twee wetenschappelijke studies naar bevolkingsonderzoek met CT-scans voor kalkscores.^{2,3}

Ook het in de aanvraag beschreven onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c: mannen en vrouwen zonder klachten of symptomen worden uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Dit bevolkingsonderzoek is 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen', want de deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt behandeling. Dit bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want de kalkscore wordt vastgesteld met een CT-scan waarvoor ioniserende straling nodig is. ROBINSCA is een wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in de WBO (artikel 3, derde lid): de effectiviteit van twee typen risicometing en niet screenen worden vergeleken.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 vat de commissie de aanvraag samen. In hoofdstuk 3 volgt dan toetsing door de commissie van de aanvraag aan de wettelijke criteria (1.2). In hoofdstuk 4 trekt zij haar conclusies en formuleert haar advies aan de minister van VWS.

ROBINSKA

In dit hoofdstuk schetst de commissie het voorgenomen onderzoek: het doel en de vraagstelling (2.1), de studieopzet (2.2) en de tijdsplanning en financiën (2.3). Toetsing aan de criteria van de WBO volgt in hoofdstuk 3.

2.1 Het doel en de vraagstellingen

De doelpopulatie van ROBINSKA bestaat uit mannen van 45 tot 74 jaar en vrouwen van 55 tot 74 jaar, zonder vooraf gekend risico op hart- en vaatziekten. Het doel van de studie is om te bestuderen of onderzoek naar en behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten de sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten zullen dalen. De aanvrager past twee methoden toe om het basale risico te meten. Indien vragenlijstgegevens en de buikontrek daartoe een eerste indicatie geven voor een verhoogd risico, worden die gegevens aangevuld met (1) de bloeddruk en bloedwaarden (klassieke risicometing), of (2) de meting van een kalkscore. Nadat de aanvrager de deelnemers na de meting vijf jaar heeft gevolgd, wil hij de volgende twee onderzoeksvragen in ieder geval beantwoorden:

- 1 Leidt behandeling op basis van de klassieke risicometing gemiddeld gesproken tot minimaal 15% daling van de sterfte en de ziekte door hart- en vaatziekten vergeleken met geen screening?
 - 2 Leidt behandeling op basis van de meting van een kalkscore gemiddeld gesproken tot minimaal 15% daling van de sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten vergeleken met de klassieke risicometing?
-

2.2 De studieopzet

ROBINSKA is een wetenschappelijk onderzoek met een pragmatische opzet (bijlage C): het onderzoek vindt plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg en er wordt zo min mogelijk ingegrepen in de dagelijkse praktijk. De enige, maar belangrijke, verschillen zijn dat de doelgroep actief wordt uitgenodigd en dat gerandomiseerd een derde deel van een relatief hoog risico populatie een CT krijgt voor een kalkscore.

Eerst krijgen 330.800 mensen een meetlint om de buikomtrek te meten en een vragenlijst. Een respondent komt in aanmerking voor deelname en een volledige risicometing, indien een of meer van de volgende risicofactoren wordt gerapporteerd:

- een middelomtrek die ≥ 80 cm is voor vrouwen of ≥ 94 cm voor mannen
- een Body Mass Index (BMI) die ≥ 30 is
- roker (actueel)
- een familiegeschiedenis van diabetes of hart- en vaatziekten voor het zestigste levensjaar bij een of meer eerstegraadsfamilieleden (ouders, broers of zussen).

ROBINSKA is een *randomized controlled trial* en 39.000 respondenten die een of meer van de bovenstaande risicofactoren rapporteren en die daarvoor toestemming geven, worden willekeurig ingedeeld in één van de drie studiegroepen van ieder 13.000 deelnemers:

- 1 de groep zonder verdere risicometing (de controlegroep) of
- 2 de groep met een klassieke risicometing of
- 3 de groep met een risicometing via een kalkscore.

Deelnemers in groep 2 en 3 met een verhoogd risico op grond van een volledige risicometing worden naar de huisarts verwezen. Gedurende de volgende vijf jaar worden ziekte (morbiditeit) en sterfte (mortaliteit) door hart- en vaatziekten in de drie groepen geregistreerd en na afloop met elkaar vergeleken.

2.2.1 Controlegroep

Deelnemers in de controlegroep krijgen, mits zij toestemming hebben verleend, zo nodig alleen een beperkt leefstijladvies (eet gezond, beweeg meer). Behalve rokers van 50 jaar of ouder en mensen met een sterk belaste familieanamnese: zij krijgen een brief met een advies om naar de huisarts te gaan. Volgens het Neder-

lands Huisartsen Genootschap (NHG, nhg.artsennet.nl) is sprake van een sterk belaste familieanamnese bij familiale hypercholesterolemie of plotse hartdood in de familie.

2.2.2 *Klassieke risicometing*

Met de klassieke risicometing wordt, conform de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement (januari 2012), het persoonlijke tienjaarsrisico op ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten berekend met het zogenoemde Systematisch Coronaire Risico Evaluatie (SCORE) model (www.nhg.org/standaarden/).⁴ In de regionale huisartsenlaboratoria worden de bloeddruk gemeten en de bloedwaarden lipiden, glucose en CRP bepaald. Het risico op hart- en vaatziekten wordt onderverdeeld in laag (<10%), matig (10 tot 20%) en hoog ($\geq 20\%$). Alleen een laag risico is geen aanleiding voor verwijzing naar de huisarts. Alle verwezen deelnemers krijgen een leefstijladvies. Bij een matig risico kan medicamenteuze behandeling geïndiceerd zijn als er additionele factoren zijn, zoals lichamelijke inactiviteit en/of obesitas. Bij een hoog risico zijn daarvoor geen additionele factoren nodig. Als het LDL-cholesterol hoger is dan 2,5 mmol/L zijn cholesterolverlagers geïndiceerd. Als de systolische bloeddruk hoger is dan 140 mmHg zijn bloeddrukverlagers geïndiceerd.

2.2.3 *Kalkscore*

Verkalkingen in de kransslagaderen (coronaire calcificaties) wijzen op aderverkalking (atherosclerose). Door het meten van de oppervlakte en dichtheid van de verkalkingen kan een kalkscore ('Agatston score') worden bepaald en kan het risico op hart- en vaatziekten worden ingedeeld in laag (<100), hoog (100-399) en zeer hoog (≥ 400). De kalkscore wordt gemaakt op basis van een CT-scan zonder contrastmiddel, een zogenoemde *multi detector* computertomografie (MDCT) of *multi slice* CT genoemd. Met MDCT kunnen vele dwarsdoorsneden in een tiental seconden worden genomen en waargenomen door meerdere detectoren (*multi detector*), wat met conventioneel röntgenonderzoek niet mogelijk is. De CT-scan wordt gemaakt in een groot apparaat met een ronde opening. Vooraf krijgt de deelnemer enige ademhalingsoefeningen en wordt dan op een tafel langzaam door de opening geschoven, terwijl een reeks scans van het hart gemaakt wordt. Dat duurt hooguit tien minuten.

De aanvrager heeft samen met medisch specialisten (voornamelijk cardiologen) een behandelstrategie opgesteld, omdat er geen richtlijn bestaat voor behandeling op basis van een kalkscore. Alleen een lage kalkscore (<100) is geen

aanleiding voor verwijzing naar de huisarts. Alle verwezen deelnemers krijgen leefstijladvies. Een hoge score (≥ 100) is een indicatie voor cholesterolverlagers. Bij een zeer hoge score (≥ 400) komen daar nog bloeddrukverlagers bij. De deelnemer kan in overleg met de huisarts aanvullende diagnostiek en behandeling overwegen.

2.3 Planning en financiën

De aanvrager heeft voor deze studie subsidie van de European Research Council Executive Agency in Brussel voor vijf jaar. Er is een jaar gereserveerd voor alle uitnodigingen en om respondenten met verhoogd risico naar de huisarts te verwijzen. Gedurende de studie zal de gemiddelde follow-up van de patiënten ongeveer vierenhalf jaar zijn. De aanvrager zal waarschijnlijk nog aanvullende subsidie verwerven voor langere follow-up.

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke criteria. De adviesvraag van de minister werd ontvangen op 20 juli 2012. De commissie heeft de aanvrager enkele keren vragen gesteld over de aanvraag en een hoorzitting gehouden. De aanvrager heeft de oorspronkelijke aanvraag bijgewerkt en de commissie ontving op 2 april 2013 een aangepaste aanvraag, waarop zij haar advies baseert.

3.1 Het belang van de volksgezondheid

Als een bevolkingsonderzoek tevens wetenschappelijk onderzoek is, kan, zoals de wet zegt, ‘een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert’. Volgens de commissie zal nooit een landelijk bevolkingsonderzoek naar risico op hart- en vaatziekten worden overwogen met een CT-scan, onder andere omdat het een intensief onderzoek is en vanwege het stralingsrisico. Daarbij is de klassieke risicometing een goed alternatief, want men gebruikt hierbij relatief eenvoudige en weinig ingrijpende interventies als anamnese, een bloedonderzoek en een bloeddrukmeting. Maar ROBINSCA is geen landelijk bevolkingsonderzoek en kan als wetenschappelijk onderzoek vragen beantwoorden die van belang zijn voor de volksgezondheid.

De commissie vindt dat de ziektelast van hart- en vaatziekten het rechtvaardigt dat er onderzoek wordt gedaan om hart- en vaatziekten en sterfte daaraan te

voorkomen. Eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over kalkscore tonen mede aan dat er behoefte is aan wetenschappelijke antwoorden over kalkscore voor risicometing van hart- en vaatziekten.^{2,3} Daarbij zijn er steeds meer initiatieven om een kalkscore aan te bieden buiten de reguliere zorg. Zo wordt een kalkscore in het buitenland aangeboden als onderdeel van een *full-body scan* of wordt het aangeboden als onderdeel van een uitgebreide sportkeuring. Een ongestructureerd aanbod richt over het algemeen meer schade aan dan dat het voordeel biedt.⁵ Wetenschappelijk onderzoek, zoals ROBINSCA, kan meer duidelijkheid verschaffen over onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten (met of zonder kalkscore) en helpen om de vraag naar kalkscore beter te structureren.

Na dit alles overwogen te hebben concludeert de commissie dat een vergunning niet geweigerd hoeft te worden op grond van de genoemde wettelijke bepaling.

3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Bij het toetsen van de aanvraag aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ gaat het vooral om:

- 1 het doel en de vraagstelling(en), de onderzoeksopzet, de steekproef en de representativiteit van de doelpopulatie
- 2 alternatieve methoden of alternatieven voor bevolkingsonderzoek
- 3 de afkappunten voor de metingen
- 4 de uitkomstmaten
- 5 de follow-up(duur).

3.2.1 Doel, vraagstelling, onderzoeksopzet, steekproef en representativiteit

Het doel van de aanvrager is om de nadelige gevolgen van hart- en vaatziekten te verminderen door mannen van 45 tot 74 jaar en vrouwen van 55 tot 74 jaar (zonder vooraf gekend risico op hart- en vaatziekten) te screenen met een risicometing en zo nodig leefstijladviezen en preventieve medicatie aan te bieden. De commissie vindt dat sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten belangrijk kan verminderen door de beïnvloeding van risicofactoren daarvoor.⁶⁻⁸ Individuele preventie levert echter alleen iets op als het risico op hart- en vaatziekten goed te voorspellen is en als de adviezen en behandelingen worden aangeboden aan personen die daar wat mee kunnen en willen doen.

Op basis van onder andere CBS-gegevens verwacht de aanvrager dat per jaar gemiddeld 1,38% van de Nederlanders in de doelpopulatie te maken krijgt met

ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten. Hoe dat percentage in de studiegroep zal zijn, kan de aanvrager moeilijk nauwkeurig schatten omdat er zoveel factoren bij betrokken zijn. Uiteindelijk, cumulatief over de jaren, gaat het om een groot aantal mensen. De aanvrager verwacht dat er door de klassieke risicometing 15% minder sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten zal optreden in de huisartsenpraktijk dan zonder screening. Verder verwacht de aanvrager dat de kalkscore 15% effectiever is dan de klassieke risicometing. Het percentage hart- en vaatziekten zal dan van 1,38% zakken naar 1,17% door bevolkingsonderzoek met de klassieke risicometing en naar 0,99% door bevolkingsonderzoek met preselectie en kalkscore. Dat is een aanzienlijk verschil, dat volgens de aanvrager aantoonbaar moet zijn als er in elke groep 13.000 deelnemers gerandomiseerd worden.

De commissie denkt dat de kalkscore toegevoegde waarde kan hebben op de Framingham risicoscore.^{9,10} Er zijn aanwijzingen dat de kalkscore gevoeliger kan zijn voor een verhoogd risico, zodat risicofactoren eerder ontdekt worden dan met de klassieke risicometing. Op basis van gegevens over preventieve behandeling met statines van mensen met cardiovasculaire risicofactoren kan worden geconcludeerd dat dergelijke effecten mogelijk zijn, maar de haalbaarheid hangt af van externe factoren (zoals therapietrouw) en die zullen daarom in het onderzoek moeten worden meegenomen.¹¹

De commissie vindt de gerandomiseerd studieopzet, waarbij deelnemers (door het lot bepaald) ingedeeld worden in één van de interventiegroepen of de controlegroep geëigend voor de vraagstellingen en om de interne validiteit te waarborgen. Maar zeker in een langlopende pragmatische studie moet daarbij rekening worden gehouden met verschillende vormen van uitval en contaminatie in de onderzoeksgroepen door (aanvullende) diagnostiek, leefstijlinterventies en medicatie. Zo zou een deelnemer aan de controlegroep toch naar de huisarts kunnen gaan voor een risicometing op hart- en vaatziekten. Of zou een huisarts na een verhoogde kalkscore vaker behandeling kunnen adviseren dan na de klassieke risicometing (of vice versa). De commissie vindt dat de aanvrager met deze factoren goed rekening houdt. Onder andere in de poweranalyse om het aantal benodigde deelnemers te berekenen, door de huisartsen goed voor te lichten en door dergelijke factoren te registreren.

De aanvrager verstuurt de uitnodigingen verspreid over vier regio's in Nederland: Den Haag, Groningen, Maastricht en Twente. De commissie verwacht dat de studie daarmee voldoende representatief zal zijn voor de Nederlandse situatie.

3.2.2 Alternatieven

Naast de klassieke risicometing, de kalkscore en géén bevolkingsonderzoek ziet de commissie geen reële alternatieven voor bevolkingsonderzoek naar hart- en vaatziekten. Echografie en MRI hebben als voordeel dat er geen straling voor nodig is. Met MRI kan steeds meer, maar coronaire verkalkingen kunnen er onvoldoende mee zichtbaar worden gemaakt. Met behulp van echografie kan de dikte van de binnenste twee lagen van een arteriewand (intima) gemeten worden met een zogenoemde Carotid Intima Media Thickness (CIMT) scan of plaques in de halsslagaderen als aanwijzing voor vaatschade en risico op hart- en vaatziekten. De voorspellende waarde voor beroerte en hart- en vaatziekten van deze echometingen is niet goed genoeg voor screening, de sensitiviteit is niet hoog (ongeveer 65%) en het percentage foutpositieven is veel te hoog (ongeveer 30%).^{12,13}

3.2.3 Afkappunten

Zowel de uitslag van de klassieke risicometing als van de kalkscore verdeelt de aanvrager in drie risicogroepen voor hart- en vaatziekten. Voor de klassieke risicometing volgt de aanvrager de NHG-standaard en dat vindt de commissie correct.

Voor de indeling van de kalkscore is geen vastgestelde richtlijn.³ De aanvrager verwijst iedere deelnemer met een score van 100 of meer naar de huisarts, ongeacht leeftijd en geslacht. Er zijn aanwijzingen dat de hoogte en betekenis van de kalkscore afhangen van de leeftijd en het geslacht.^{3,14} De voorspellende waarde van de kalkscore in samenhang met leeftijd en geslacht is echter nog niet goed te kwantificeren, daar zou dit onderzoek mogelijk ook een bijdrage aan kunnen leveren. De commissie vindt de verwijsdrempel van 100 voor de kalkscore daarom acceptabel.

De aanvrager veronderstelt dat de kalkscore sensitiever zal zijn, maar ook specifiekere dan de klassieke risicometing. Op basis van eerder onderzoek verwacht hij dat in de deelnemersgroep de prevalentie van risicofactoren voor hart- en vaatziekten ongeveer vijftig procent zal zijn. Hij berekent zo dat met de kalkscore vrijwel evenveel mensen worden verwezen als met de klassieke risicometing. Volgens de aannames van de aanvrager is dat mogelijk, maar de commissie constateert dat de gegevens over sensitiviteit en specificiteit voornamelijk vooral zijn gebaseerd op hoog risicogroepen en niet op de doelgroep van

ROBINSKA.^{15,16} De commissie vindt de aannames voor dit onderzoek acceptabel en het onderzoek zal moeten uitwijzen of deze kloppen.

3.2.4 *De uitkomstmaten en de duur van de follow-up*

Het risico op hart- en vaatziekten omvat zowel het risico op sterfte als ziekte door hart- en vaatziekten. De aanvrager telt die gevallen gedurende de follow-up bij elkaar op, om deze optelsom daarna tussen de drie groepen te vergelijken. De commissie vindt het juist dat de aanvrager zich niet alleen baseert op sterfgevallen. Een risicometing zou tot relatief minder sterfgevallen kunnen leiden, maar tegelijk tot gevallen met meer langdurige ziekte. Dan zou sterfte als enige uitkomstmaat een scheef beeld van het eigenlijke effect van de methode kunnen weergeven. Daarbij heeft de aanvrager zowel de sterfte- als ziektegevallen nodig om met de aantallen deelnemers in ROBINSKA over een follow-upduur van vijf jaar voldoende gevallen (*events*) te kunnen turven om de verwachte verschillen tussen de verschillende methoden te kunnen aantonen.

De financiering van ROBINSKA is nu gebaseerd op vijf jaar voor de hele studie. Volgens de commissie is vijf jaar follow-up vrij kort om met voldoende statistische zekerheid eventuele relevante verschillen in sterfte- en ziektegevallen te kunnen aantonen. De commissie beveelt aan om de deelnemers langer dan vijf jaar te volgen, voordat min of meer definitieve conclusies worden getrokken.

3.2.5 *Conclusie*

De commissie vindt de vraagstelling en opzet van de studie deugdelijk. Het is goed dat de aanvrager eerst een voorselectie maakt met een vragenlijst en zelfmeting van de buikomtrek. Daarmee beperkt de aanvrager de belasting van de doelgroep en de huisartsen tot minder dan de helft van de totale populatie (de helft komt in aanmerking en ongeveer een kwart doet mee). De gerandomiseerde opzet is een geëigende methode om de vraagstellingen van ROBINSKA te kunnen beantwoorden. De aanvrager beperkt zich terecht tot de drie alternatieven niet screenen, klassieke risicometing en kalkscore. Alternatieven, zoals echografie of MRI, zijn (om verschillende redenen) niet geschikt voor screening. Het berekende aantal deelnemers per groep is toereikend en haalbaar.

De commissie beveelt aan om de deelnemers langer dan vijf jaar te volgen, voordat min of meer definitieve conclusies worden getrokken. De commissie vindt vijf jaar follow-up kort om de relatieve risicoreducties van 15% aan te tonen als de verschillen er inderdaad zijn.

Voor de klassieke risicometing volgt de aanvrager correct de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement. Voor de kalkscore is er geen richtlijn en is de drempelwaarde waarboven de deelnemer wordt verwezen, evenals de behandelingsstrategie, opgesteld in overleg met medisch specialisten. Volgens de commissie is de strategie voor de kalkscore voldoende aannemelijk met de onderbouwing die de aanvrager levert. Of dit leidt tot evenveel verwijzingen voor beide risicometingen, zoals de aanvrager aanneemt, zal in het onderzoek moeten worden bewezen.

De commissie concludeert dat de aanvraag, onder de gestelde voorwaarden, wetenschappelijk voldoende deugdelijk is.

3.3 Verhouding van voordelen en nadelen

Naast het verhoopte nut op de lange termijn, minder sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten, heeft dit bevolkingsonderzoek ook nadelen. Al op korte termijn kunnen nadelen, zoals onrust over de uitslag, worden ervaren. Ook op de langere termijn zijn er nadelen, zoals de gevolgen van straling. In dit hoofdstuk wordt de verhouding van de voordelen en nadelen van deelname aan deze studie besproken.

3.3.1 Nut van risicometen

De aanvrager wil onderzoeken of de sterfte en ziekte door hart- en vaatziekten vermindert na een risicometing voor hart- en vaatziekten door bij een verhoogd risico preventieve maatregelen behandeling te adviseren. 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.³ Het is minder duidelijk of het doelmatig is om personen met een matig verhoogd risico medicamenteus te behandelen en daar zal ROBINSKA (onder andere) bewijs voor kunnen leveren.

De commissie vindt dan ook dat een deelnemer mag veronderstellen dat zijn risico kan afnemen door deelname aan de studie en door het opvolgen van de adviezen. Het is echter onmogelijk om per individu een persoonlijke schatting te maken van het mogelijke nut. Het mogelijke nut is van veel verschillende factoren afhankelijk en aan lang niet alle risicofactoren, zoals leeftijd, geslacht en familiegeschiedenis, kan men wat doen. Daarbij is het maar zeer de vraag hoe zeer de deelnemer bereid is en in staat is om trouw te zijn aan interventies gericht op voeding, stoppen met roken en/of jarenlange medicatie. Iedere deelnemer zal

samen met zijn huisarts moeten bespreken wat de mogelijkheden zijn, waartoe hij bereid is en waartoe hij zich instaat acht.¹⁷

3.3.2 *Nut en risico van de kalkscore*

De commissie vindt het aannemelijk dat de kalkscore toegevoegde waarde kan hebben.^{9,10} Klassieke risicofactoren zoals hoge bloeddruk geven alleen verhoogde kansen op hart- en vaatziekten op basis van populatiegemiddelden en in gezonde arteriën verwacht men eigenlijk per definitie geen (noemenswaardige) kalkafzettingen.

Behandeling op basis van de kalkscore

De behandeling op basis van de kalkscore ligt niet vast in een formele richtlijn. De aanvrager heeft daarom op basis van literatuur en in overleg met cardiologen een eigen richtlijn opgesteld. In deze richtlijn voor ROBINSCA vindt behandeling plaats op basis van de kalkscore en niet op basis van bloed- en bloeddrukwaarden. Een indicatie voor cholesterolverlagers bij een verhoogde kalkscore ligt intuïtief voor de hand. Een indicatie voor bloeddrukverlagende middelen bij een zeer hoge kalkscore (400 en hoger) zonder de bloeddruk te meten lijkt intuïtief minder voor de hand te liggen. Er zijn volgens de commissie voldoende aanwijzingen in de literatuur dat bloeddruk- en cholesterolverlagers het risico van hart- en vaatziekten deels onafhankelijk van de bloed- en bloeddrukwaarden verminderen.¹⁸⁻²⁰

Kalkscore en het effect op gedrag van de deelnemer

Wellicht kunnen beelden van verkalkte kransslagaderen en daarmee vermeende vaatschade kunnen het gedrag van de deelnemer op andere wijze beïnvloeden dan risicofactoren zoals een hoge bloeddruk. Het zou een extra stimulans kunnen zijn om het verwijzingsadvies naar de huisarts op te volgen en om de leefstijl- en behandeladviezen op te volgen, maar het kan ook afschrikken. Eerder onderzoek laat zien dat het niet eenvoudig is het gedrag te beïnvloeden met aantoonbare risicofactoren. Een Zwitsers onderzoek kon in een gerandomiseerd onderzoek geen verschil in rookgedrag aantonen tussen de groep met en zonder echografie van de halsslagaderen.²¹ Ook in een Amerikaans onderzoek onder militairen werd geen invloed van de kalkscore op gezond gedrag gevonden.²² In een Gronings bevolkingsonderzoek naar microalbuminurie werd de afwezigheid van microalbuminurie (sporen van eiwit in de urine) juist ervaren als een vrijbrief

voor een ongezonde leefwijze.²³ De deelnemer kan een relatief lage score interpreteren als ‘bewijs’ dat de (ongezonde) leefstijl geen kwaad kan. Wat het gevolg is van kalkscore op het gedrag zal zowel van persoonlijke als sociaal-culturele factoren afhankelijk zijn. De aanvrager zal dergelijke effecten monitoren als deelonderzoek van de studie.

De commissie vindt het belangrijk dat deelnemers met een lage score goed worden geïnformeerd dat een ongezonde leefstijl ook om andere redenen dan hart- en vaatziekten is af te raden.

Stralingsbelasting

De kalkscore wordt bepaald met een CT-scan waarvoor ioniserende straling nodig is. Er zullen 13.000 deelnemers worden gevraagd een CT-scan te ondergaan. Volgens het uitgangsbeginsel ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) moet de stralingsdosis zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is en in ieder geval niet hoger dan strikt noodzakelijk voor het vereiste resultaat. Stralingsbelasting is cumulatief over het gehele leven en daarom moet het aantal scans, ook met een lage dosis, zoveel mogelijk worden beperkt. Voor medisch wetenschappelijk onderzoek gelden daarom andere beperkingen dan voor medische zorg, zeker als het nut voor de deelnemer nog niet vaststaat. De Amerikaanse National Council on Radiation Protection and Measurements raadt – buiten de achtergrondstraling en de medische zorg van een individu – het volgende aan:²⁴

On an infrequent basis, a member of the public may receive more than 1 mSv per year. In such a case, the annual effective dose may exceed 1 mSv up to a value of 5 mSv. This Statement recommends that the term “infrequent,” in the context used here, should refer to a justified exposure that is not likely to occur often in an individual’s lifetime, with each occurrence justified independently of any other.

Vrij vertaald mag de stralingsdosis in een jaar af en toe wel eens hoger zijn dan 1 mSv en oplopen tot een dosis van 5 mSv, maar het moet wel redelijk zijn binnen de context en de verwachte frequentie moet laag zijn gedurende het leven. The Society of Cardiac Computed Tomography raadt zelfs aan de effectieve stralingsdosis binnen 1.0 – 1.5 mSv te beperken.

Voor de CT wordt gebruik gemaakt van *multi detector* computertomografie (MDCT) zonder contrastmiddel. De snelheid en doorsnede van de straal bepalen de totale stralingsdosis.²⁵ De snelheid wordt onder andere bepaald door de lengte en het gewicht van de patiënt. De stralingsbelasting is voor vrouwen gemiddeld wat hoger dan voor mannen en voor dikkere patiënten wat hoger dan voor dun-

nere patiënten. Voor een dunner mens kan tot 30-45% minder straling nodig zijn dan voor een dikker mens.

In het protocol van de aanvrager staat dat de centra in de onderzoeksregio's gebruik kunnen maken van retrospectieve en prospectieve CT- overzichtsopnames (*scout views*). Bij de prospectieve CT-scan wordt een electrocardiogram (ECG, 'hartfilmpje') gemaakt en alleen bestraald gedurende een klein deel van de hartcyclus.²⁵ Bij de retrospectieve CT-scan wordt gedurende de hele hartcyclus bestraald en worden achteraf de gewenste delen uit de scan gehaald. The Society of Cardiac Computed Tomography raadt de prospectieve methode aan. De prospectieve methode kan eigenlijk vooral goed bij patiënten met een relatief regelmatige en lage hartslag en er zou dan gemiddeld iets minder straling voor nodig zijn, maar de verschillen zijn niet zo duidelijk.

De mediane stralingsdosis van de kalkscore ligt (afhankelijk van eerder genoemde factoren) tussen de 0.7 en 2.3 mSv. Volgens de huidige rekenmodellen wordt het risico (theoretisch) om ergens gedurende het leven kanker te krijgen van één kalkscore met een effectieve mediane dosis van 2.3mSv geschat op 8 per 100.000 mannen en 20 per 100.000 vrouwen.²⁶⁻²⁸ De stralingsdosis is ook afhankelijk van het merk scanner. Afhankelijk van de scanner en het individu kan de mediane dosis uiteenlopen van 0,7 tot 10,5 mSv en in specifieke organen en weefsels kan de dosis oplopen waarbij borsten, longen, slokdarm, beenmerg, lever en huid gemiddeld de hoogste dosis krijgen.²⁷

De 13.000 scans voor het onderzoek worden gemaakt in de reguliere zorgcentra in de onderzoeksgebieden. Daar wordt volgens de aanvrager gewerkt met kwalitatief hoogstaande apparatuur, maar de kwaliteitsnormen zijn, zoals uitgelegd, voor medische zorg anders dan voor wetenschappelijk onderzoek. De commissie vindt het daarom belangrijk dat de aanvrager controleert volgens welke normen wordt gewerkt en vooral of er scanners worden gebruikt met een gemiddeld hogere stralingsbelasting.

De commissie concludeert dat de CT-scan een niet te verwaarlozen stralingsbelasting oplevert, die voor dit onderzoek wel acceptabel kan blijven. De aanvrager moet er naar streven dat de dosis zo laag mogelijk blijft. Hij moet in ieder geval controleren of de scanners in de centra waarnaar de deelnemers worden verwezen voldoen aan de richtlijn, dat wil zeggen dat de mediane dosis niet hoger mag zijn dan 2.3 mSv en de maximale dosis niet hoger dan 5 mSv.

Overdiagnostiek en nevenbevindingen

Een ander mogelijk nadeel van de kalkscore is overdiagnostiek. Overdiagnostiek is niet hetzelfde als overdiagnose, wat in 3.3.3 aan de orde komt, en betekent

(kortweg) te veel diagnostiek. Er kunnen meer verschillende diagnostische tests worden gedaan dan strikt noodzakelijk is voor de diagnose, bijvoorbeeld een cholesterol- en bloeddrukbeplating bij een verhoogde kalkscore. Ook kan de test worden uitgebreid naar andere risicofactoren of aandoeningen dan de bedoeling was en dat kan leiden tot nevenbevindingen. Met de CT-scan voor de kalkscore kan vrij eenvoudig, zonder extra scans, breder worden gekeken dan de contouren van het hart en zo kan een groot deel van de borstkas en de organen in de borst- en zelfs de buikholte in beeld gebracht worden. Ook kan de CT-scan gevoeliger worden afgesteld dan strikt noodzakelijk is, zodat ook heel kleine afwijkingen al te zien zijn. 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 (knobbelachtige) longafwijkingen, waarvan slechts een fractie kwaadaardig zal blijken te zijn.²⁹⁻³³ Zo brengt elke nevenbevinding weer extra foutpositieven en overdiagnose met zich mee. Het nut van het opsporen van dergelijke afwijkingen staat verre van vast, terwijl de psychische belasting en fysieke risico's van nadere diagnostiek en behandeling aanzienlijk kunnen zijn.^{34,35} Extra diagnostiek en/of behandeling moet vermeden worden en gereserveerd worden voor deelnemers met een relevante medische indicatie.^{36,37}

Overdiagnostiek kan onder andere worden verminderd door duidelijke protocollen en richtlijnen op te stellen en te hanteren. De aanvrager is betrokken bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en de commissie denkt dat hij zich daarom bewust zal zijn van de risico's van meetfouten en nevenbevindingen bij thoraxradiologie. Zo worden de CT-scans alleen door ervaren technici gemaakt en door ervaren radiologen beoordeeld. En de CT-scan zal worden beperkt tot de contouren van het hart, zodat (zo verwacht de aanvrager) bij minder dan 1% van de scans een relevante bevinding buiten deze contouren zal worden gedaan. Een speciale projectgroep zal vaststellen of zo'n extra-coronaire bevindingen relevant is. In een literatuurreview kwamen nodulaire afwijkingen in de longen gemiddeld bij een procent of vier voor.¹⁶ Volgens de commissie is het percentage extra-coronaire bevindingen daarom sterk afhankelijk van de definitie wat relevant is en van goede afspraken daarover met de radiologen. Op het recht op weten en het recht op niet-weten van extra-coronaire bevindingen komt de commissie terug in 3.4.

3.3.3 *Andere risico's van bevolkingsonderzoek naar hart- en vaatziekten*

De aanvrager schat op basis van eerder onderzoek dat na de vragenlijst de helft van de respondenten (die toestemming geven voor deelname) een mogelijk ver-

hoogd risico zal hebben op hart- en vaatziekten. De helft daarvan zal vervolgens met een positieve risicometing worden verwezen naar de huisarts.

Hoewel dat meestal van tijdelijke aard is, kan volgens de commissie de mededeling dat je risico loopt op hart- en vaatziekten al effect hebben op je kwaliteit van leven. Zo was na screening op prostaatkanker en de diagnose prostaatkanker de kwaliteit van leven tijdelijk gemiddeld 20% lager.³⁸

Foutpositief en foutnegatief en overdiagnose

Bij elke vorm van screening en diagnostiek worden meetfouten gemaakt met foutpositieve en foutnegatieve uitslagen. Onder andere afhankelijk van de testkwaliteiten, de prevalentie, de professionaliteit van de radioloog en het verloop van de aandoening kunnen meetfouten frequenter voorkomen en de gevolgen nadeliger zijn.

De aanvrager rekent er op dat kalkscore in de onderzoekspopulatie een betere voorspellende waarde heeft dan de klassieke risicometing. Een afkappunt van 100 of hoger voor de Agatston kalkscore zou leiden tot een sensitiviteit van 88% voor arteriële stenose (vernauwingen van slagaders) en een specificiteit van 71%.¹³ De commissie merkte al eerder op dat de gegevens over sensitiviteit en specificiteit vooral zijn gebaseerd op echt hoog risicogroepen.^{15,16} De commissie acht het niet uitgesloten dat de aanvrager de positief voorspellende waarde voor ROBINSCA daardoor overschat wordt, maar of dat zo is en in welke omvang zal in het onderzoek moeten blijken.

Daarbij wil de commissie er op wijzen dat de testwaarden nu gebaseerd zijn op verschijnselen die kunnen duiden op hart- en vaatziekten (zoals arteriële vernauwingen), terwijl het uiteindelijk gaat om het voorkomen van ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten. Bij vernauwingen van slagaders treden in het lichaam compensatiemechanismen in werking waardoor de gevolgen aanvankelijk kunnen worden beperkt. Zo kunnen er vrij veel deelnemers zijn waarbij wel dergelijke vernauwingen worden gevonden, maar die door de compensatiemechanismen daar nooit last van zouden krijgen. Dat heet overdiagnose en dat leidt tot een overschatting van het effect van de interventie. Het probleem is dat niet te voorspellen is wie wel en wie niet last zal krijgen van hart- en vaatziekten en daarom krijgt iedereen de behandeling aangeboden. Daarom kan alleen achteraf en indirect worden geschat hoe groot het effect van overdiagnose is.

3.3.4 *Therapietrouw en de deelnamebereidheid aan leefstijladviezen*

Het nut van risicometing van hart- en vaatziekten is voor een groot deel afhankelijk van de bereidheid en de capaciteit van de deelnemers om trouw te zijn aan de adviezen en interventies gericht op voeding, stoppen met roken en/of jarenlange medicatie. Als de terapietrouw niet optimaal is zal de gezondheidswinst het eerste afnemen en veel bijwerkingen pas later of als men helemaal stopt. Ernstige bijwerkingen door cholesterol- en bloeddrukverlagers zijn zeldzaam. Verschillende antihypertensiva zijn geassocieerd met seksueel disfunctioneren (www.fk.cvz.nl).

Over terapietrouw bestaan niet veel betrouwbare cijfers, zeker niet voor wat betreft de trouw aan leefstijlveranderingen. Therapietrouw wordt door het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) en de Stichting Farmaceutische kengetallen met zorgregistraties gemonitord en gerapporteerd op www.therapietrouw.nl. Op deze site valt te lezen dat de terapietrouw binnen de doelgroep afhankelijk is van de leeftijd en hoegenaamd niet van het geslacht. Cholesterolverlagers worden net iets minder trouw ingenomen (45-65 jaar 88% en 65 jaar of ouder 91%) dan bloeddrukverlagers (90% tot 94%). Hoewel er het een en ander is af te dingen op deze cijfers, zal de terapietrouw volgens de commissie over het algemeen goed zijn. Dat neemt niet weg dat er voldoende aandacht moet zijn voor individuele gevallen die daar meer moeite mee hebben. Vooral voor de oudere deelnemers zou een aangepaste invulling van de risicotabel in de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement nodig kunnen zijn, als het gaat om (levenslange) medicatie op basis van een dergelijk risicoprofiel.³⁹

Volgens het NIVEL bestaan er vrijwel geen cijfers over de deelnamebereidheid aan leefstijlinterventies, maar de eerste ervaringen wijzen erop dat zeker een derde er niet eens aan begint of snel afhaakt.⁴⁰

De commissie concludeert dat het noodzakelijk is om voldoende aandacht te geven aan terapietrouw en de deelnamebereidheid aan leefstijlinterventies, zoals in de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement wordt aanbevolen.

Overbehandeling

Meetfouten kunnen leiden tot overbehandeling: onnodige behandeling voor risico op hart- en vaatziekten en de behandeling van bevindingen en nevenbevindingen die nooit (of pas veel later) aan het licht zouden zijn gekomen. Het is onmogelijk om overbehandeling volledig te vermijden. Overbehandeling kan

wel afnemen door meetfouten te minimaliseren en door goede protocollen voor verdere diagnostiek en behandeling op te stellen en toe te passen.

Conclusie

De commissie denkt dat de therapietrouw aan medicamenteuze behandeling in ROBINSKA goed kan zijn, vooral ook omdat de huisarts een centrale rol heeft in de studie. Het belangrijk is dat de huisarts veel aandacht blijft geven aan leefstijladviezen, hoewel het succes daarvan wisselend zal zijn en gemiddeld gesproken laag. De huisarts kan rekening houden met de specifieke noden en behoeften van zijn patiënten en een individueel behandel- en begeleidingsplan afspreken. De commissie ondersteunt dan ook de intensieve betrokkenheid van huisartsenorganisaties en de intensieve rol van de huisarts van de deelnemer in ROBINSKA.

3.3.5 Conclusie

De commissie denkt dat de nut-risicoverhouding over het algemeen gunstig is. Of dat werkelijk zo is, zal het onderzoek moeten aantonen. De gegevens over ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten zullen, aangevuld met gegevens over kwaliteit van leven, risicoperceptie, leefstijl en onterechte geruststelling, daaraan bijdragen.

De commissie stelt als voorwaarde dat de aanvrager controleert of de stralingsdosis van de gebruikte CT-scanners in de verwijscentra voldoen aan de voorwaarden voor medisch wetenschappelijk onderzoek: een mediane dosis van 0.7 tot 2.3 mSv en maximaal van 5 mSv per individu. Zij beveelt aan per individu per scan de stralingsdosis te registreren met informatie over merk en type scanner en de gebruikte scanmethode, zodat deze gegevens gebruikt kunnen worden voor standaardisering van de CT-scan voor kalkscore als risicometing voor hart- en vaatziekten.

De commissie stelt als voorwaarde dat er goede afspraken worden gemaakt met de radiologen om alleen naar de contouren van het hart te kijken en om nevenbevindingen en overdiagnostiek zoveel mogelijk te vermijden. De nevenbevindingen die worden gevonden moeten, evenals verdere diagnostiek en behandeling, worden geregistreerd en in de analyse van de resultaten als nadelige bijeffecten worden gewogen.

Therapietrouw aan medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies zijn essentieel binnen cardiovasculair risicomanagement en dat kan onmogelijk zonder de intensieve betrokkenheid van huisartsen. De commissie ondersteunt

dan ook de betrokkenheid van huisartsenorganisaties en de intensieve rol van de huisarts van de deelnemer in ROBINSKA.

3.4 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen.¹ Deelnemers aan bevolkingsonderzoek moeten adequaat geïnformeerd worden over het doel, de aard, de voor- en nadelen, en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden. Tot slot moet men terecht kunnen met klachten over het onderzoek.

3.4.1 Randomisatie

Volgens de aanvraag krijgen alle mensen met de uitnodiging voor ROBINSKA ook de informatie, een toestemmingsverklaring, de vragenlijst en een meetlint meegestuurd. De informatie uit de vragenlijst wordt alleen gebruikt als de respondent toestemming geeft voor deelname. In de informatie wordt aangeraden om de tijd te nemen voor de beslissing om al dan niet deel te nemen, de informatie goed door te lezen en daarover zo nodig te overleggen met bekenden en/of door contact op te nemen met de onderzoekers of een onafhankelijk arts. Een respondent weet nog niet in welke van de drie groepen hij wordt ingedeeld, mocht hij tot de risicogroep behoren.

Contaminatie

De aanvrager corrigeert voor (gebrek aan) deelname en contaminatie zoals hij eerder heeft gedaan in bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker en diabetes.⁴¹ Contaminatie betekent in ROBINSKA dat een deelnemer (bijvoorbeeld omdat de groepsindeling niet bevalt) een (andere) vorm van risicometing laat doen.

Dit zou kunnen leiden tot vertekening van de onderzoeksresultaten en vooral als dat voor de ene groep vaker gebeurt dan voor de andere groep of afhankelijk van de hoogte van het risico. Zo zou de controlegroep toch de huisarts kunnen bezoeken voor risicometing. Of misschien vertrouwt een aantal huisartsen de kalkscore niet altijd, en laat daarom alsnog nadere diagnostiek doen waarvan de behandeling kan afhangen.

De huisarts moet als hij dat nodig vindt kunnen afwijken van het vooraf vastgestelde protocol. Dat is in de pragmatische opzet volgens de commissie geen probleem, mede omdat daarvoor gecorrigeerd kan worden bij de analyse van de resultaten aangezien de huisarts deze gegevens registreert. Het zou dan alleen een probleem kunnen zijn als dit systematisch gebeurt en bij zoveel deelnemers dat er niet meer voor kan worden gecorrigeerd. Dat vindt de commissie onwaarschijnlijk.

Contaminatie in de controlegroep is moeilijker te controleren, want deze groep wordt niet verwezen. De aanvrager is dan afhankelijk van de gegevens uit de vragenlijsten die de deelnemers gedurende de vijf jaar dat ze gevolgd worden invullen. Is het aannemelijk dat veel controles toch een risicometing laten doen? Een deel van de controlegroep, de rokers van 50 jaar of ouder en mensen met een sterk belaste familieanamnese, krijgen een schriftelijk advies om contact op te nemen met hun huisarts. In een pilotstudie voor het Preventie Consult gaf ongeveer dertig procent van de deelnemers met een verhoogd risico gevolg aan de oproep om naar de huisarts te gaan.⁴² De commissie verwacht dat dit percentage lager zal zijn in de controlegroep. Het gaat alleen om een deel van de controlegroep met verhoogd risico. Daarbij wordt er alleen gewezen op de mogelijkheid om naar de huisarts te gaan er is geen sprake van een directe oproep voor een consult.

Al met al verwacht de commissie niet dat vertekening van de onderzoeksresultaten door contaminatie in ROBINSCA een belangrijk probleem hoeft te vormen. Het zal beperkt voorkomen en de onderzoeker kan voor een deel van de vertekening statistisch corrigeren.

3.4.2 *Betrokkenheid van de huisartsen*

De eerstelijnsgezondheidszorg en in het bijzonder de huisarts heeft een grote rol in deze studie. Iedere deelnemer in de interventiearmen met een verhoogd risico wordt doorverwezen naar de huisarts. De huisarts heeft een belangrijke rol in de communicatie over de vervolgstappen direct na de risicoschatting en gedurende de follow-up. ROBINSCA zal zoveel mogelijk volgens de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement worden uitgevoerd. De aanvrager wil immers zo min mogelijk afwijken van de gangbare praktijk nadat een verhoogd risico is geïdentificeerd door risicometing. De huisarts bespreekt of er nog (aanvullende) diagnostiek nodig is. Hij geeft leefstijladvies dat specifiek is afgestemd op het risicoprofiel. Hij bespreekt de behandelingsopties waaronder leefstijlinterventies en medicatie met cholesterol- en/of bloeddrukverlagers. Dan kan ook over therapietrouw worden gesproken; acht de deelnemer zich in staat om gedurende lan-

gere tijd, mogelijk de rest van zijn leven, medicatie te slikken op basis van een risicoschatting.

Voor risicometing met kalkscore bestaat geen vastgestelde richtlijn voor behandeling. Daarom stelde de aanvrager in overleg met cardiologen speciaal voor het onderzoek een onderzoeksrichtlijn op voor de kalkscore. Die richtlijn wordt afgestemd met de regionale huisartsenorganisaties. Daarbij zullen de huisartsen worden ingelicht over de kalkscore en hoe deze kan worden geïnterpreteerd, onder andere tijdens speciale informatiebijeenkomsten.

De commissie vindt de intensieve betrokkenheid van de huisarts in ROBINSKA belangrijk. Juist de huisarts kan zijn patiënten goed begeleiden bij leefstijlverandering en langdurige medicamenteuze behandeling. Het is moeilijk voor de deelnemer om de impact van dergelijke maatregelen op het dagelijks leven in te schatten en te relateren aan het effect dat hij ervan zou mogen verwachten. Het is lastig om therapeutische interventies vol te houden waarvan het effect niet wordt opgemerkt. Zeker omdat het effect van een gebrekkige therapietrouw pas wordt opgemerkt als (opnieuw) een te hoge cholesterol of een te hoge bloeddruk wordt gemeten of doordat ziekte of sterfte door hart- en vaatziekten optreden. De commissie vindt dat de huisarts zijn patiënten daarbij goed kan begeleiden.³⁹ De onderzoeker moet afspraken met maken de huisartsen, zodat deze de onderzoeker kan helpen door de registratie van belangrijke onderzoeksgegevens over contaminatie en therapietrouw.

3.4.3 *Informatie- en toestemmingsprocedure*

De deelnemers krijgen bij de uitnodiging de informatie en een toestemmingsverklaring. De informatie beschrijft het onderzoek en de mogelijke gevolgen volledig, helder en eenvoudig. Het nut van het onderzoek wordt beschreven en dat een verhoogd risico op hart- en vaatziekten aanleiding kan zijn voor een advies om levenslang preventief medicatie te slikken, terwijl het positieve effect daarvan nog niet vaststaat. De deelnemers worden gewezen op het stralingsrisico, dat niet hoog is maar niettemin een relevant nadeel is. In de informatie staat dat deelnemers met een verhoogd risico worden verwezen naar de huisarts en dat deze in overleg met de deelnemer de (be)handelingsopties bepaald.

De commissie vindt dat de informatie in evenwicht is. De informatie zal volgens de commissie geen onrealistische verwachtingen wekken. Zowel het potentiële nut als de mogelijke nadelen worden voldoende beschreven.

Het recht op niet weten

De potentiële deelnemers worden geïnformeerd over de kleine kans op nevenbevindingen en (mochten deze toch worden gevonden) over het recht om kennis te nemen van nevenbevindingen of daar juist van af te zien.

De commissie vindt dat de aanvrager de mogelijke bevindingen en de implicaties daarvan voldoende beschrijft. De deelnemer kan kiezen alle klinisch relevante uitslagen te vernemen of alleen uitslagen waarvan redelijkerwijs vaststaat dat er redelijke behandelingsopties zijn. In overeenstemming met de WGBO wordt er uitgelegd dat er op het recht op niet-weten een uitzondering mogelijk is. Het (gezondheids)belang van een bevinding kan zo belangrijk zijn – voor de deelnemer of voor anderen – dat informatie daarover niet moet worden achtergehouden. Die uitzondering mag alleen na zorgvuldige afweging worden gemaakt. Om hem bij die beslissing te helpen, kan de zorgverlener (de radioloog of de huisarts) terugvallen op een onafhankelijke onderzoekscommissie.

Toestemming

Iedere deelnemer aan een wetenschappelijke studie dient vrijwillig (schriftelijk) in te stemmen met deelname. Hij moet voldoende gelegenheid krijgen om de informatie te verkrijgen, om vragen te stellen en bedenktijd krijgen. Pas daarna zegt hij al dan niet toe om deel te nemen.

Naast de algemene toestemming voor het onderzoek en het opvragen van gegevens (o.a. bij de huisarts en het Centraal Bureau voor de Statistiek), wordt er ook toestemming gevraagd om het afgenomen bloed op te slaan. Na afloop van het onderzoek worden alsnog de bloedwaarden geanalyseerd van de deelnemers in de kalkscoregroep. De uitslagen kunnen dan worden vergeleken met de uitslagen van de groep met klassieke risicometing.

Nevenbevindingen op de CT-scan zijn mogelijk. De deelnemers kunnen in de toestemmingsverklaring aangeven of klinisch relevante nevenbevindingen doorgegeven mogen worden aan de huisarts. De patiënt kan de uitslag met de huisarts bespreken.

De commissie vindt dat de toestemmingsverklaring van ROBINSCA goed overeen komt met de inhoud van de informatie. Zij vindt ook dat de deelnemers voldoende vrij gelaten worden in hun keuze om wel of niet deel te nemen. Ze krijgen voldoende gelegenheid om eerst extra informatie in te winnen bij de onderzoekers, een onafhankelijke arts of bij hun huisarts, voordat ze besluiten om de vragenlijst en de toestemmingsverklaring ingevuld terug te sturen.

3.4.4 *Mogelijkheid tot klagen*

Deelnemers dienen gelegenheid te krijgen om te klagen over het onderzoek als ze het gevoel hebben dat er iets niet goed en/of onrechtmatig gebeurt. De aanvrager beschrijft in de informatie verschillende mogelijkheden tot klagen. Deelnemers kunnen klagen bij de onderzoekers, bij het patiënten informatie centrum of bij de klachtencommissie van het Erasmus MC. De commissie vindt dat de deelnemers voldoende gelegenheid krijgen om gehoord te worden over een eventuele klacht.

3.4.5 *Conclusie*

De commissie concludeert dat informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure voldoen aan de vereisten van de WBO.

Conclusie en advies

Hoewel de commissie niet verwacht dat er in Nederland ooit een landelijk bevolkingsonderzoek zal komen naar risico op hart- en vaatziekten met een CT-scan, vindt zij ROBINSKA wel van belang als wetenschappelijk onderzoek. Er zijn steeds meer initiatieven om een kalkscore aan te bieden buiten de reguliere zorg, bijvoorbeeld in het buitenland als onderdeel van een *full-body scan* of als onderdeel van een uitgebreide sportkeuring. Wetenschappelijk onderzoek, zoals ROBINSKA, kan meer duidelijkheid verschaffen over onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten (met of zonder kalkscore) en helpen om de vraag naar kalkscore beter te structureren. Daarom concludeert de commissie dat de vergunning niet geweigerd hoeft te worden, omdat het belang voor de volksgezondheid dit onderzoek niet zou vorderen.

Het onderzoek is wetenschappelijk voldoende deugdelijk en kan voordelen opleveren voor de deelnemers die zijn ingedeeld in de interventiegroepen als risicometing gemiddeld gesproken effectief zal blijken te zijn. Het onderzoek is wel erg omvangrijk en belast daarom relatief veel mensen, maar de belasting van het onderzoek is voor de meeste deelnemers niet groot. Er is wel een klein risico op nevenbevindingen door de CT-scan. De deelnemer wordt over dat risico voldoende geïnformeerd en hij kan weigeren over nevenbevindingen geïnformeerd te worden of alleen als er goede (be)handelingsopties zijn. De belasting voor de testpositieve deelnemers blijft mede acceptabel door de actieve betrokkenheid van de huisarts bij eventuele therapeutische interventies. Er is altijd een risico dat

deelnemers onnodig medicatie voorgeschreven krijgen en ten onrechte ongerust worden gemaakt over een risico op hart- en vaatziekten waar zij nooit last van zullen krijgen. De deelnemers worden ook over deze risico's geïnformeerd en zij kunnen zo nodig op verschillende manieren extra informatie verkrijgen. De commissie concludeert dat de aanvraag ook voldoet aan de vereisten van de wet voor wat betreft de 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen' en 'de nut-risicoverhouding'.

De commissie adviseert voor ROBINSKA een vergunning te verlenen met de volgende voorschriften en beperkingen. De aanvrager moet:

- controleren of de apparaten voor de CT-scans voldoen aan de eisen voor wetenschappelijk onderzoek
- afspraken maken met de radiologen om nevenbevindingen zoveel mogelijk te voorkomen. Zij moeten zich voor de kalkscore richten op de contouren van het hart
- nevenbevindingen en de gevolgen daarvan voor diagnostiek en behandeling registreren
- goede afspraken maken met de huisartsen, onder andere om relevante onderzoeksgegevens te registreren en zeker ook om voldoende (en bij herhaling) aandacht te schenken aan het belang van therapietrouw en het volhouden van leefstijlinterventies
- de huisartsen informeren over (be)handeling op basis van de kalkscore (waarvoor geen richtlijn bestaat).

De commissie beveelt aan om de aanvrager voldoende tijd te geven voor het onderzoek en de follow-up en denkt dan aan een vergunning voor zes jaar: een jaar om de deelnemers in te sluiten en vijf jaar follow-up.

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. Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: publicatie nr 2004/01WBO.
 - 3 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en hart- en vaatziekten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: publicatie nr 2005/02WBO.
 - 4 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG e.a. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.
 - 5 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(1): 106-113.
 - 6 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(1): 16-22.
 - 7 Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360(9326): 2-3.
 - 8 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404): 1419.
 - 9 Shaw LJ, Raggi P, Callister TQ, Berman DS. Prognostic value of coronary artery calcium screening in asymptomatic smokers and non-smokers. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 968-975.
 - 10 Taylor AJ, Fiorilli PN, Wu H, Bauer K, Bindeman J, Byrd C e.a. Relation between the Framingham Risk Score, coronary calcium, and incident coronary heart disease among low-risk men. *Am J Cardiol* 2010; 106(1): 47-50.
-

- 11 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG e.a. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
- 12 Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA e.a. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168(12): 1333-1339.
- 13 Wald DS, Bestwick JP. Carotid ultrasound screening for coronary heart disease: results based on a meta-analysis of 18 studies and 44,861 subjects. *J Med Screen* 2009; 16(3): 147-154.
- 14 Liang CJ, Budoff MJ, Kaufman JD, Kronmal RA, Brown ER. An alternative method for quantifying coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Med Imaging* 2012; 12: 14.
- 15 Budoff MJ, Jollis JG, Dowe D, Min J. Diagnostic accuracy of coronary artery calcium for obstructive disease: Results from the ACCURACY trial. *Int J Cardiol* 2011;
- 16 Jacobs PC, Prokop M, van der GY, Gondrie MJ, Janssen KJ, de Koning HJ e.a. Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. *Atherosclerosis* 2010; 209(2): 455-462.
- 17 Sagner M, Schulz KH. [Lifestyle as medicine]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(34-35): 1706-1712.
- 18 van Kempen BJ, Spronk S, Koller MT, Elias-Smale SE, Fleischmann KE, Ikram MA e.a. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery calcium in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(16): 1690-1701.
- 19 Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS e.a. The lifetime cost effectiveness of amlodipine-based therapy plus atorvastatin compared with atenolol plus atorvastatin, amlodipine-based therapy alone and atenolol-based therapy alone: results from ASCOT1. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(3): 221-230.
- 20 Jukema JW, van der Hoorn JW. Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(2): 459-468.
- 21 Rodondi N, Collet TH, Nanchen D, Locatelli I, Depairon M, Aujesky D e.a. Impact of carotid plaque screening on smoking cessation and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 344-352.
- 22 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(17): 2215-2223.
- 23 Tijmstra T, Spijkers W, Broer J, Janssen WM, De Jong PE. [Psychosocial consequences of screening for microalbuminuria and for some other risk factors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(51): 2460-2464.
-

- 24 National Council on Radiation Protection and Measurements. Recent Applications of the NCRP
Public Dose Limit Recommendation for Ionizing Radiation. 2004.
- 25 Bijwaard H, Stoop P. Ontwikkelingen in de Computer Tomografie: Gevolgen voor de
patiëntveiligheid. Bilthoven: RIVM; 2006: 265021004/2006.
- 26 Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T e.a. Radiation exposure
during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology* 2003;
226(1): 145-152.
- 27 Kim KP, Einstein AJ, Berrington de GA. Coronary artery calcification screening: estimated radiation
dose and cancer risk. *Arch Intern Med* 2009; 169(13): 1188-1194.
- 28 Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart.
Circulation 2003; 107(6): 917-922.
- 29 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(5): 532-534.
- 30 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination,
chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force.
Ann Intern Med 2004; 140(9): 740-753.
- 31 Hunold P, Schmermund A, Seibel RM, Gronemeyer DH, Erbel R. Prevalence and clinical
significance of accidental findings in electron-beam tomographic scans for coronary artery
calcification. *Eur Heart J* 2001; 22(18): 1748-1758.
- 32 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M e.a. Early lung-cancer
detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*
2003; 362(9384): 593-597.
- 33 Schragin JG, Weissfeld JL, Edmundowicz D, Strollo DC, Fuhrman CR. Non-cardiac findings on
coronary electron beam computed tomography scanning. *J Thorac Imaging* 2004; 19(2): 82-86.
- 34 Ludman PF, Rubens MB. Electron beam CT scanning: finding more than calcium. *Eur Heart J* 2001;
22(18): 1639-1641.
- 35 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(3): 313-322.
- 36 Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed
tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 465-473.
- 37 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation
statement. *Ann Intern Med* 2004; 140(7): 569-572.
- 38 Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: The
impact on patients' mental health. *Eur J Cancer* 2005;
- 39 de Ruijter W., Gussekloo J. [The guideline 'Cardiovascular risk management' is too simplified for
elderly care]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(36): A5197.
-

- 40 Koopmans B, Korevaar J, Nielen M, Verhaak P, de Jong J, van Dijk L e.a. NIVEL Overzichtstudies – Preventie kan effectiever! 2012.
- 41 Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M e.a. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56(4): 584-591.
- 42 Nielen MMJ, Meer van der V, Schellevis FG. NIVEL Evaluatie pilot PreventieConsult CardioMetabool Risico. Utrecht: NIVEL; 2010.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Stroomdiagram van ROBINSCA

Bijlagen

De adviesaanvraag

Brief van 20 juli 2012 (kenmerk PG/OGZ-3121522) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad:

Geachte heer Van Gool,

Op 5 juni 2012 ontving ik een aanvraag namens professor dr. H.J. de Koning, hoogleraar evaluatie vroegopsporing van ziekten, Erasmus MC, in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek voor een vergunning voor een wetenschappelijk onderzoek in het kader van het "Nederlands proefbevolkingsonderzoek naar de effectiviteit van vroegopsporing van hart- en vaatziekten (ROBINSCA); een RCT met interventies op basis van klassieke risicofactoren of de kalkscore op CT".

Ik ben van oordeel dat er 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. De complete set is digitaal aangeboden aan de secretaris van de commissie WBO.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Met vriendelijke groet,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid,
mw. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo, *vicevoorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.A.M. Adang
gezondheidseconoom, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts Maatschappij & Gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU Medisch Centrum Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. I.M. van Langen
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
- mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum
St Radboud, Nijmegen
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Universitair Medisch Centrum
St Radboud, Nijmegen
- drs. E.A.M.J. van Eijk, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

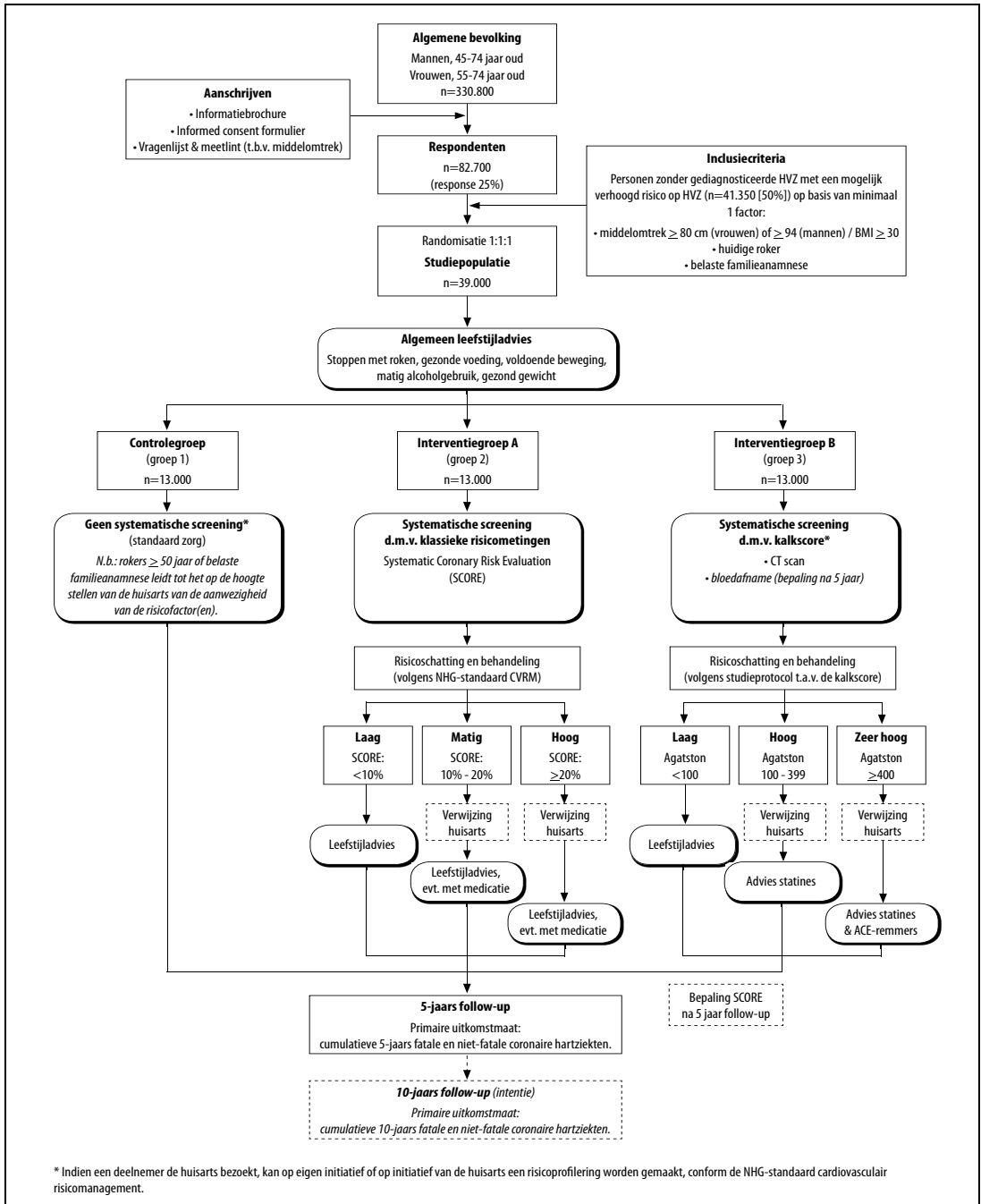
Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage

C

Stroomdiagram van ROBINSCA

Zie volgende pagina.



Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg

Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie

Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding

Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving

Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden

Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur

Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

