

Gezondheidsraad

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
onderzoek naar familiair risico in
het bevolkingsonderzoek naar darmkanker**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar een zelftest voor familiair risico op darmkanker*

Uw kenmerk : 315620-117439-PG

Ons kenmerk : -1533/SK/ts/894-C1

Bijlagen : 1

Datum : 12 september 2014

Geachte minister,

Op 14 februari 2014 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over twee vergunningaanvragen van het Radboudumc te Nijmegen voor twee onderzoeken naar zelftests voor verhoogd familiair risico op borstkanker en darmkanker in de betreffende landelijke bevolkingsonderzoeken. Met deze onderzoeken wil de aanvrager aantonen dat dergelijke zelftests niet leiden tot (extra) onrust en angst onder bevolkingsonderzoek-deelnemers. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft besloten de adviesaanvraag op te splitsen in twee adviezen. Dit advies gaat over onderzoek naar een zelftest voor verhoogd familiair risico op darmkanker.

Hoewel de commissie twijfels heeft over verschillende aspecten van het onderzoek, adviseert zij positief over de vergunning. Zij beoordeelt de nut-risicoverhouding als gunstig en vindt dat het onderzoek gelegenheid biedt om meer kennis te vergaren over het familiair voorkomen van darmkanker in ons land.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool
voorzitter

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
onderzoek naar familiair risico in
het bevolkingsonderzoek naar darmkanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2014/24, Den Haag, 12 september 2014

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.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar familiair risico in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/24.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: research into familial risk in the screening programme for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/24.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-024-2

Inhoud

Samenvatting *6*

Executive summary *8*

1 Inleiding *10*

1.1 Het verschil tussen familiair en erfelijk verhoogd risico *11*

1.2 Toetsing vergunningplicht *12*

1.3 Toetsingscriteria *12*

2 Toetsing vergunningaanvraag *13*

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid *13*

2.2 Wettelijke regels voor medisch handelen *15*

2.3 Nut-risicoverhouding *15*

2.4 Het belang van de volksgezondheid *17*

3 Conclusie en advies *18*

Literatuur *20*

	Bijlagen 22
A	De adviesaanvraag 23
B	De commissie 24
C	Wet op het bevolkingsonderzoek 26

Samenvatting

In dit advies beoordeelt de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek van het Radboudumc te Nijmegen. Het gaat om een wetenschappelijk onderzoek naar (extra) angst door een online vragenlijst gericht op familiair risico op darmkanker binnen het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) adviseert de commissie over vergunningverlening voor dit onderzoek in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek.

Volgens de richtlijn (www.oncoline.nl) familiale darmkanker is voor mensen met een verhoogd familiair of erfelijk risico op darmkanker intensievere screening aangewezen dan in het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek. Het gebruik van een online vragenlijst kan het opsporen van deze families standaardiseren en vereenvoudigen, maar zou ook onrust en extra angst kunnen veroorzaken. De commissie vindt het nuttig om dit te onderzoeken. Wel stelt zij als voorwaarde, dat de controlegroep wordt weggelaten, omdat die voor dit onderzoek geen toegevoegde waarde heeft.

De commissie vindt dat de informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure voldoen aan de vereisten van de WBO, onder de voorwaarde dat wordt uitgelegd dat er ook voor naaste familieleden consequenties kunnen zijn.

De belasting van het onderzoek is beperkt tot het twee keer invullen van een vragenlijst. Iedere zes jaar screenen met coloscopie betekent voor deze mensen

een cumulatief hoger risico op complicaties. Complicaties zijn echter ook dan zeldzaam. Het verwachte nut van intensievere screening voor mensen met minstens een drie keer hoger risico op darmkanker dan gemiddeld, zou volgens de commissie opwegen tegen het risico op complicaties door coloscopieën. Zij oordeelt daarom positief over de nut-risicoverhouding.

Tot slot stelt de commissie als voorwaarde, dat in ieder geval geregistreerd moet worden hoeveel mensen (deelnemers en familieleden) met verhoogd familiair risico op darmkanker door dit onderzoek worden gevonden en hoeveel zich conformeren aan de richtlijn.

De commissie adviseert de minister van VWS de vergunning te verlenen onder drie voorwaarden:

- 1 de controlegroep wordt weggelaten
- 2 er wordt uitgelegd dat er ook voor naaste familieleden consequenties kunnen zijn
- 3 er wordt geregistreerd hoeveel mensen (deelnemers en familieleden) met verhoogd familiair risico op darmkanker door dit onderzoek worden gevonden en hoeveel zich conformeren aan de richtlijn.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: research into familial risk in the screening programme for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/24.

In this advisory report the Committee on Population Screening of the Health Council of the Netherlands assesses a license application for scientific research by the Radboudumc in Nijmegen. The study aims to ascertain if (extra) anxiety is associated with an online questionnaire form familial risk for bowel cancer within the regular population based screening programme for bowel cancer. At the request of the Minister of Health, Welfare and Sport the committee advises about the license application for this study within the framework of the Population Screening Act.

According to the guideline (www.oncoline.nl) familial bowel cancer more intensive screening is advised for people with an increased familial or hereditary risk for bowel cancer than in the regular national population based screening programme. The use of an online questionnaire can standardise and facilitate the detection of these families, but could also cause extra anxiety. The committee finds it useful to examine this. However, on the condition, that the control group is omitted, as it has no added value for this research.

The committee finds that the provision of information, the informed consent procedure and the complaints procedure correspond with the requirements of the WBO, on the condition that it will be clearly explained that there can be consequences for nearest family members as well.

The burden of the study is limited to filling out a questionnaire on two occasions. Screening every six years with colonoscopy means a cumulatively higher risk of complications for these people. However, even then complications

are rare. And according to the committee, the expected benefits of more intensive screening for people with at least three times higher risk for bowel cancer than average, would outweigh the extra risk of complications. Therefore the benefit risk ratio is considered positive.

The committee has one final condition, that it at least will be registered how many people (participants and family members) with increased familial risk for bowel cancer are found by this research and how many of them conform to the guideline.

The committee recommends the Minister of Health, Welfare and Sport to grant the license under three conditions:

- 1 the control group will be omitted
- 2 it will be clearly explained that there can be consequences for nearest family members as well
- 3 it will be registered how many people (participants and family members) with increased familial risk for bowel cancer are found by this research and how many of them conform to the guideline.

Inleiding

Sinds september 2013 is in Nederland begonnen met de geleidelijke invoering van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.¹ Dit advies gaat over een van de risicofactoren van darmkanker, namelijk dat het in sommige families vaker voorkomt. Veel mensen kennen wel een naast familielid met darmkanker, dat wil nog niet zeggen dat in die families het risico op darmkanker hoger is dan gemiddeld. In de landelijke richtlijn familiale darmkanker (www.oncoline.nl) staat wanneer er sprake is van een verhoogd risico op darmkanker in de familie. Alleen als er sprake is van een minimaal drie keer hoger risico dan gemiddeld (tabel 1), is er volgens de richtlijn aanleiding voor intensievere screening dan in het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker met tweejaarlijks een ontlastingstest vanaf 55 tot 75 jaar.

Tabel 1 Verhoogd risico op darmkanker (minimaal drie keer hoger dan gemiddeld).

-
- Eén eerstegraads familielid met darmkanker met diagnose jonger dan 50 jaar
 - In dezelfde tak van de familie een eerstegraads familielid met darmkanker tussen 50 en 70 jaar en een tweedegraads familielid met darmkanker jonger dan 70 jaar
 - Twee of meer eerstegraads familieleden met darmkanker 50-70 jaar
 - Twee of meer eerstegraads familieleden van wie een met darmkanker jonger dan 50 jaar
 - Twee of meer eerstegraads familieleden met darmkanker jonger dan 50 jaar
-

Samengevat luidt het screeningsadvies bij een minimaal drie keer verhoogd familiair risico om iedere zes jaar een coloscopie te laten doen vanaf de leeftijd van 45 jaar (met follow-up afhankelijk van de bevindingen). De richtlijn advi-

seert verwijzing naar een klinisch geneticus voor moleculair genetisch onderzoek bij verdenking op het Lynch Syndroom: een eerstegraads familielid met darmkanker met een diagnoseleeftijd jonger dan 50 jaar of drie eerstegraads familieleden met darmkanker. Als het vermoeden Lynch Syndroom wordt bevestigd luidt het advies om het screeningsschema voor dat syndroom te volgen: minimaal vanaf 25 jaar tweejaarlijks een coloscopie en in individuele gevallen kan jaarlijks een coloscopie vanaf nog jongere leeftijd geïndiceerd zijn.

Om te weten of sprake is van een verhoogd familiair risico op darmkanker, moet een familieanamnese worden afgenomen. Op basis van de landelijke richtlijn heeft het Radboudumc in Nijmegen een online vragenlijst ontworpen (Risico-EDK-tool genoemd) over het risico op darmkanker in de familie. Er wordt onder andere gevraagd of en (zo ja) welke familieleden darmkanker kregen en op welke leeftijd. Het is nog onvoldoende bekend of het (extra) onrust en angst opwekt om patiënten tijdens het intakegesprek voor een coloscopie naar aanleiding van een positieve ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek darmkanker te attenderen op risico op darmkanker in de familie. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft het Radboudumc te Nijmegen de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vergunning gevraagd voor een wetenschappelijk onderzoek dat antwoord moet geven op die vraag.

De minister vroeg de Gezondheidsraad op 14 februari 2014 om advies over deze studie. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad (bijlage B) stuitte bij de beoordeling van het voorgestelde onderzoek op enkele vragen. De aanvrager heeft de aanvraag zowel schriftelijk als mondeling toegelicht op 19 juni 2014, waarna de commissie de beoordeling heeft voortgezet.

1.1 Het verschil tussen familiair en erfelijk verhoogd risico

Bij alle vormen van kanker, dus ook darmkanker, is er sprake van mutaties in het genetisch materiaal, die leiden tot lokale ongecontroleerde groei van cellen. Meestal is sprake van min of meer toevallige (sporadische) mutaties, die tot kanker leiden. Soms hebben opvallend veel leden in een familie darmkanker, zonder dat dit (aantoonbaar) erfelijk is. Dan is er sprake van familiaire darmkanker. In andere families waarbij wel sprake is van erfelijke darmkanker wordt bij de aangedane familieleden vaak een mutatie in de kiemlijn gevonden, die erfelijk kan zijn. Bij darmkanker wordt onder andere getest op het APC-gen en het MUTYH-gen (in verband met familiaire en erfelijke adenomateuze polyposis) en op afwijkingen in DNA *mismatch repair* genen zoals MLH-genen (in verband met Lynch syndroom).

Het onderzoek in dit advies gaat zowel over familiair als erfelijk risico op darmkanker.

1.2 Toetsing vergunningplicht

De WBO bepaalt dat bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek, ook als dit wetenschappelijk onderzoek betreft, alleen zijn toegestaan met een vergunning van de minister van VWS (bijlage C). Dit om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoek dat een gevaar voor de gezondheid kan vormen. Voordat de minister vergunning verleent, vraagt zij advies aan de Gezondheidsraad.

Bij het beoordelen van een aanvraag is allereerst de vraag of er sprake is van bevolkingsonderzoek en vervolgens of het dan ook vergunningplichtig is. Het onderzoek richt zich op deelnemers aan het bevolkingsonderzoek met een positieve ontlastingstest, die worden doorverwezen voor een coloscopie (een kijkonderzoek van de darm). Tijdens het intakegesprek voor de coloscopie worden mensen geïnformeerd over de voorbereiding en de verrichting van coloscopie. Daarnaast krijgen ze informatie over de achtergrond van darmkanker en worden ook risicofactoren zoals het voorkomen van darmkanker in de familie besproken.

Het wetenschappelijk onderzoek in de aanvraag wordt uitgevoerd binnen het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Dat is vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en daarom komt ook deze aanvraag voor wetenschappelijk onderzoek in dat bevolkingsonderzoek volgens de commissie voor toetsing aan de wettelijke eisen in aanmerking.²

1.3 Toetsingscriteria

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

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

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

Toetsing vergunningaanvraag

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Het nut van onderzoek naar angst door familieanamnese

In het advies van de Gezondheidsraad over bevolkingsonderzoek naar darmkanker uit 2009, werd het belang van familiair risico op darmkanker onderkend.³ In een consensusmeeting in 2005 werd al een apart zorgpad voor familiale darmkanker voorgesteld.⁴ De commissie die verantwoordelijk was voor het Gezondheidsraadadvies, vond het van belang om de mogelijkheden voor onderzoek naar familiair risico op darmkanker in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker nader te bestuderen.

Wel waarschuwde zij voor het risico op negatieve effecten op het bevolkingsonderzoek in het algemeen. Informatie over familiair risico is niet eenvoudig en dus ook niet eenvoudig over te brengen. Dat zou tot onwenselijke verwarring kunnen leiden bij de doelgroep. Hoewel hiervoor geen bewijs is, is het denkbaar dat deelname aan het bevolkingsonderzoek hierdoor negatief zou worden beïnvloed. Tot nog toe is daarom onderzoek naar familiair risico op darmkanker in het primaire proces van de screening vermeden.

Dat doet de aanvrager ook. De aanvraag richt zich op deelnemers met een positieve ontlastingstest, die zijn verwezen voor een coloscopie. Enige angst of onrust over darmkanker is begrijpelijk bij een positieve ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.⁵ Daarom vindt de commissie het onder-

zoek in de aanvraag, dat onderzoekt of een online vragenlijst naar familiair risico een (extra) bron van angst en ongerustheid is, van belang.

De studieopzet

Primair vraagt de aanvrager zich af of een online vragenlijst met vragen over het risico op darmkanker in de familie (op basis van de richtlijn familiaire darmkanker) leidt tot meer onrust of zelfs angst dan wanneer dit niet wordt gedaan. De doelgroep betreft mannen en vrouwen van 55 tot 75 jaar die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker (in regio Oost). Onrust en angst worden gemeten met de *State-Trait Anxiety Inventory Dutch version Y* (STAI-DY). Deze vragenlijst geeft algemene informatie over de aanwezigheid van onrust en angst en niet waarvoor men bang is en hoe dat komt. Deelnemers worden gevraagd voor en na de online vragen over familiair risico een STAI-DY in te vullen.

Het nut van randomisatie

De aanvrager meet het bestaan van onrust en angst voor en na de online vragenlijst over familiair risico op darmkanker. Daarnaast is er ook een random controlegroep, maar het is niet duidelijk wat die kan toevoegen. De deelnemers in de controlegroep worden ook direct geïnformeerd over het bestaan van familiair risico op darmkanker. Het enige verschil is, dat ze pas op een later moment de online vragenlijst over familiair risico krijgen aangeboden. Het ligt niet voor de hand dat een eventueel verschil in angst of onrust tussen de interventie- en de controlegroep kan worden aangetoond, het contrast zal daarvoor waarschijnlijk te laag zijn.

Generaliseerbaarheid

De richtlijn richt zich op alle mensen vanaf de leeftijd van 25 jaar. Het onderzoek van de aanvraag richt zich alleen op deelnemers in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker van 55 tot 75 jaar oud die na een positieve ontlastingstest voor een intakegesprek voor een coloscopie komen. Patiënten die voor zo'n intakegesprek komen zijn gemiddeld al angstiger en ongeruster dan voor de uitnodiging om deel te nemen.⁵ De uitkomsten van het onderzoek hebben daarom geen waarde buiten de onderzoekspopulatie. Het onderzoek is dan ook van beperkt belang om te onderzoeken of een online vragenlijst op familiair risico op darmkanker tot (extra) onrust of angst kan leiden.

Conclusie

Dat het onderzoek naar (extra) angst door een online vragenlijst over familiair risico op darmkanker van beperkt belang is en niet generaliseerbaar is naar alle mensen waarop de richtlijn familiale darmkanker is gericht, is volgens de commissie nog geen reden een vergunning te weigeren. Onder voorwaarde dat het onderzoek wordt uitgevoerd zonder controlegroep, oordeelt de commissie positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek.

2.2 Wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op concrete eisen ter bescherming van proefpersonen.⁶ De informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard 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. Verder moet er mogelijkheid zijn tot klagen.

De informatie beschrijft het onderzoek en de deelnemers worden geïnformeerd dat een eventueel verhoogd risico aanleiding kan geven voor verder onderzoek en kan leiden tot een intensiever beleid. Er moet ook worden uitgelegd wat de consequenties kunnen zijn voor de familieleden van de deelnemer als er onverhoopt inderdaad sprake blijkt van een verhoogd familiair risico. Die uitleg ontbreekt vooralsnog.

Conclusie

De commissie concludeert dat informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure voldoen aan de vereisten van de WBO, onder de voorwaarde dat er duidelijker wordt uitgelegd dat er ook voor naaste familieleden consequenties kunnen zijn.

2.3 Nut-risicoverhouding

Direct en indirect nut van familieonderzoek

Voor de doelgroep van het onderzoek naar angst is het nut van deelname aan onderzoek naar verhoogd risico op darmkanker in de familie beperkt. Zij krijgen

al een coloscopie en er kunnen direct afspraken worden gemaakt over het belang van eventuele follow-up daarna.

Het meeste nut van onderzoek naar familiair risico op darmkanker heeft de groep waar het onderzoek zich niet op richt: de eerstegraads familieleden. Zij zouden immers nog in aanmerking kunnen komen voor de in de richtlijn geadviseerde screening met coloscopie vanaf 45 jaar.

Direct en indirect risico

De belasting van deelname aan het wetenschappelijk onderzoek is beperkt tot het invullen van enkele vragenlijsten (de online vragenlijst voor familiair risico en daar voor en na de angstvragenlijst). De studie richt zich op de vraag of de online vragenlijst voor familiair risico in de praktijk extra angst genereert. Het is de gebruikelijk dat tijdens het intakegesprek voor een coloscopie ook wordt gesproken over determinanten van darmkanker, zoals de leefstijl en familiair voorkomen. Het is verstandig om het uitvragen van familiair risico gestandaardiseerd te doen en de online vragenlijst van de aanvrager kan daaraan bijdragen.

Indirect bestaat er wel risico, vooral voor de familieleden van de deelnemers, die op basis van dit onderzoek screening met coloscopie wordt geadviseerd. Familieleden met verhoogd risico die zich aan het advies in de richtlijn conformeren krijgen vanaf 45 jaar iedere zes jaar een coloscopie (afhankelijk van de bevindingen tijdens de coloscopie nog vaker). Iedere coloscopie geeft risico op complicaties, zoals bloedingen en perforaties, vooral als er tijdens de coloscopie poliepen worden weggehaald of biopsies worden genomen.³ Er bestaat zelfs een kleine kans (tussen de 0,004 en 0,0004 procent) om als gevolg van een coloscopie tijdens screening te overlijden.

Conclusie: nut-risicoverhouding

Hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn naar de werkzaamheid, zijn er wel enige studies die aanwijzingen geven voor nut van screening binnen families met een verhoogd familiair risico op darmkanker (binnen bevolkingsonderzoek naar darmkanker).⁷⁻¹¹ In deze studies ging het vaak over ieder eerstegraads familielid met darmkanker, een veel bredere doelpopulatie dan in de Nederlandse richtlijn die is gericht op mensen met een gemiddeld minimaal drie keer verhoogd risico op darmkanker. Daarbij zijn de risico's van een coloscopie relatief beperkt. Het belangrijkste risico, overlijden als gevolg van de coloscopie, is tijdens screeningscoloscopieën zeer zeldzaam. De commissie is daarom positief over de nut-risicoverhouding van het onderzoek.

2.4 Het belang van de volksgezondheid

In eerdere adviezen over darmkanker onderkende de Gezondheidsraad al het belang van familiair risico op darmkanker.^{3,12} Er zijn redelijke aanwijzingen dat screening binnen families met een verhoogd familiair risico op darmkanker nuttig kan zijn.⁷⁻¹¹

Het wetenschappelijk onderzoek in de aanvraag beperkt zich tot de vraag of de online vragenlijst naar familiair risico op darmkanker extra onrust of angst opwekt (bij mensen die voor intakegesprek voor een coloscopie komen naar aanleiding van een positieve ontlastingstest binnen het bevolkingsonderzoek naar darmkanker). Maar ook als screening met coloscopie actief wordt aangeboden, kan het zijn dat slechts 30 tot 40 procent van de uitgenodigde mensen ingaat op dat aanbod.^{11,13,14} Daarbij is de screeningspopulatie tussen de 55 en 75 jaar oud en worden mensen met verhoogd familiair risico vaker dan gemiddeld al op jongere leeftijd gediagnosticeerd met darmkanker. Er zijn naast angst dus nog andere belangrijke vragen: hoeveel (voorheen onbekende) mensen met verhoogd risico op darmkanker (patiënten voor het intakegesprek en zijn familieleden) worden opgespoord door het onderzoek en hoeveel van deze mensen conformeren zich aan de richtlijn? Dit kan de aanvrager in het onderzoek eenvoudig meenemen door dit te registreren (met toestemming van de betreffende mensen).

Conclusie

De commissie ziet geen reden de vergunning te weigeren omdat de volksgezondheid het voorgestelde onderzoek niet zou vorderen (artikel 7, tweede lid WBO). Zij stelt als voorwaarde dat wordt geregistreerd hoeveel mensen (patiënten die voor een intakegesprek voor coloscopie komen en hun familieleden) met (voorheen onbekend) verhoogd familiair risico op darmkanker worden gevonden door het wetenschappelijk onderzoek en hoeveel van deze mensen met verhoogd risico zich conformeren aan de richtlijn.

Conclusie en advies

In het kader van de WBO heeft de commissie in dit advies een vergunningaanvraag beoordeeld voor een wetenschappelijk onderzoek van het Radboudumc te Nijmegen. De aanvrager wil onderzoeken of een online vragenlijst over familiair risico op darmkanker (extra) onrust en angst veroorzaakt onder mensen die komen voor een intakegesprek voor coloscopie, naar aanleiding van een positieve ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

De commissie vindt het wetenschappelijk onderzoek naar onrust en angst van belang. Het belang is wel beperkt tot de doelpopulatie en niet te generaliseren naar de doelpopulatie van de richtlijn. Juist voor jongere mensen (vanaf 25 jaar) en ook voor mensen zonder positieve ontlastingstest zou inschatting van het familiair risico op darmkanker relevant zijn. De richtlijn adviseert immers minimaal een (zesjaarlijkse) coloscopie vanaf 45 jaar bij verhoogd familiair risico. De doelpopulatie van het onderzoek krijgt (vanwege een positieve ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker) toch al een coloscopie. Het beperkte wetenschappelijke belang is volgens de commissie geen reden om een vergunning te weigeren.

De commissie vindt de aanvraag wetenschappelijk deugdelijk, mits een controlegroep achterwege blijft. Die voegt naar verwachting te weinig toe, door te weinig contrast met de interventiegroep.

De deelnemers moeten vooraf goed worden geïnformeerd over de positieve en negatieve consequenties van familieonderzoek voor zichzelf en hun naaste familieleden, als er onverhoopt sprake blijkt van verhoogd familiair risico op

darmkanker. De commissie vindt dat de informatievoorziening, de toestemings- en de klachtenprocedure voldoen aan de vereisten van de WBO, mits duidelijker wordt aangegeven dat het onderzoek ook consequenties kan hebben voor familieleden.

Ook de nut-risicoverhouding beoordeelt de commissie positief. De onderzoeksvraag naar angst brengt nauwelijks risico's met zich mee. De deelnemers en zijn familieleden met verhoogd risico kunnen een screeningsadvies krijgen om vanaf 45 jarige leeftijd iedere zes jaar een coloscopie te laten doen. Ieder coloscopie brengt een kleine kans op complicaties (perforaties en bloedingen) en in zeldzame gevallen kan men ook overlijden als gevolg van een coloscopie. In ieder geval vindt de commissie aannemelijk, dat deze risico's niet opwegen tegen het verwachte nut voor mensen die minimaal een drie keer hoger risico op darmkanker hebben dan gemiddeld.

Er zijn nog wel vragen over het nut van het voorgestelde onderzoek. Daarom stelt de commissie als voorwaarde dat wordt geregistreerd hoeveel mensen (deelnemers en familieleden) met (voorheen onbekend) verhoogd familiair risico op darmkanker worden gevonden door het wetenschappelijk onderzoek en hoeveel zich conformeren aan de richtlijn.

De commissie adviseert de minister de vergunning te verlenen onder drie voorwaarden:

- 1 de controlegroep wordt weggelaten
- 2 er wordt uitgelegd dat er ook voor naaste familieleden consequenties kunnen zijn
- 3 er wordt geregistreerd hoeveel mensen (deelnemers en familieleden) met verhoogd familiair risico op darmkanker door dit onderzoek worden gevonden en hoeveel zich conformeren aan de richtlijn.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/19.
 - 2 Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunning-aanvragen. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1996: publicatienr. 1996/09.
 - 3 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.
 - 4 Visser de M, Ballegooijen van M, Bloemers SM, Deventer van SJ, Jansen JB, Jespersen J e.a. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cell Oncol* 2005; 27 (1): 17-29.
 - 5 Williams GL, Clarke P, Vellacott KD. Anxieties should not be forgotten when screening relatives of colorectal cancer patients by colonoscopy. *Colorectal Dis* 2006; 8(9): 781-784.
 - 6 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.
 - 7 Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2992-3003.
 - 8 Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 216-227.
 - 9 Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P e.a. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(2): 114-124.
-

- 10 Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S e.a. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1086-1092.
- 11 Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998; 115(1): 7-12.
- 12 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: familiale dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: publicatienr. 2000/02WBO.
- 13 Colombo L, Corti G, Magri F, Marocchi A, Brambilla P, Crespi C e.a. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51(4): 453-458.
- 14 Ruthotto F, Papendorf F, Wegener G, Unger G, Dlugosch B, Korangy F e.a. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1518-1522.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Wet op het bevolkingsonderzoek

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 14 februari 2014 stuurde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport onderstaande brief (kenmerk 315620-117439-PG) aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Op 16 april 2013 ontving ik namens het UMCN St. Radboud een aanvraag voor een vergunning voor een onderzoek in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Het betreft een zelftest voor het risico op erfelijke borstkanker bij deelnemers aan Bevolkingsonderzoek Borstkanker in Oost-Nederland. Op 20 juni 2013 heb ik uw aanvraag voorgelegd aan de Gezondheidsraad, maar de procedure heeft door een vol werkprogramma vertraging opgelopen. In overleg met de secretaris van de commissie bevolkingsonderzoek heeft de aanvrager op 10 februari 2014 een aanvulling op de oorspronkelijke aanvraag voor de zelftest erfelijke borstkanker gedaan en een nieuwe aanvraag voor de zelftest erfelijke darmkanker.

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.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze, de directeur Publieke Gezondheid,
(w.g.)
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.M.M. Adang
hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. M.M. Boere-Boonekamp
hoofddocent Health Technology Services Research, Universiteit Twente
 - 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 gezondheidrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils, epidemioloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - 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, Acamemisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- W.A. van Veen, (tot 1 augustus 2014)
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen
- drs. M.S. Prins, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mr. A. Rendering, *waarnemer tot 1 september 2014*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- 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 adviseur 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.

Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking⁵ 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 in (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).