

Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: Risikostratificatie op basis van familiaal risico op darmkanker



Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: Risikostratificatie op basis van familiaal risico op darmkanker



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: risicostratificatie op basis van familiair risico op darmkanker*

Uw kenmerk : 642989-123555-PG

Ons kenmerk : I-791657-14/SK/pm/894-F2

Bijlagen : 1

Datum : 22 juli 2015

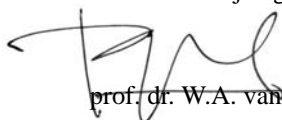
Geachte minister,

Op 1 september 2014 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

De aanvraag betreft wetenschappelijk onderzoek naar risicostratificatie binnen het bevolkingsonderzoek darmkanker. De aanvragers willen de mogelijkheid van risicostratificatie op basis van een verhoogd familiair risico binnen het bestaande bevolkingsonderzoek naar darmkanker onderzoeken.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie adviseert de minister de gevraagde vergunning te verlenen. Ik kan mij goed vinden in haar advies.

Met vriendelijke groet,



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

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
Risikostratificatie op basis van
familiaal risico op darmkanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2015/23, Den Haag, 22 juli 2015

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 en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. 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: Risicostatificatie op basis van familiair risico op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/23.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Risk stratification with familial risk for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/23.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-036-5

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 8

1 Inleiding 9

1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek 10

1.2 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek 10

1.3 Leeswijzer 11

2 Onderzoeksvoorstel 12

2.1 Relevantie 12

2.2 Onderzoeksvoorstel 13

3 Toetsing 16

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 16

3.2 Nut en risico 18

3.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 20

3.4 Belang van de volksgezondheid 21

4 Conclusie en advies 22

Literatuur 23

Bijlagen 25

A De adviesaanvraag 26

B De commissie 27

Samenvatting

In dit advies beoordeelt de Commissie Bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam over wetenschappelijk onderzoek naar risicostratificatie binnen het bevolkingsonderzoek darmkanker. Het doel is om de mogelijkheid van risicostratificatie op basis van een verhoogd familiair risico binnen het bestaande bevolkingsonderzoek naar darmkanker te onderzoeken.

Voor het onderzoek worden ongeveer 6.000 mensen benaderd die in de regio Amsterdam in 2015 en 2016 een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker krijgen.

In een eerder advies van de Gezondheidsraad uit 2009 werd het belang van verder onderzoek naar risicostratificatie binnen het bevolkingsonderzoek al onderschreven.

De commissie stelt vast dat het beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat de secundaire onderzoeksvragen van belang zijn voor de volksgezondheid en voldoen aan de wettelijke eisen van wetenschappelijke deugdelijkheid. Verder vindt zij dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de belasting en risico's voor de deelnemers. De commissie heeft haar opmerkingen over de conceptbrieven en informatiefolder voorgelegd aan de aanvrager. Volgens de commissie voldoet de informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure aan de eis van overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen. De commissie adviseert de minister de vergunning te verlenen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Risk stratification with familial risk for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/23

In this advisory report the Committee on Population Screening assessed a license application of the Academic Medical Centre Amsterdam. The application concerns scientific research on risk stratification within the national population screening programme for bowel cancer. The aim of the study is to explore the possibility of risk stratification on the basis of an increased familial risk within the existing population screening programme for bowel cancer.

About 6,000 people who receive an invitation for colorectal cancer screening in the Amsterdam region in 2015 and 2016 will be invited.

In a prior advisory report from the Health Council in 2009, the importance of further research on risk stratification within the population screening programme was already endorsed. The Committee notes that the project, described as a combination of scientific research and population screening, requires a license.

The Committee concludes that the research project meets the legal requirements of scientific validity and that the benefits of the project outweigh the risks and burden for participants. The Committee has submitted its comments on the draft letters and brochure to the applicants. The drafts comply with the rules of medical practice.

The Committee advises the Minister to grant the license.

Inleiding

De Gezondheidsraad constateerde in zijn advies ‘Bevolkingsonderzoek naar darmkanker’ (2009) dat darmkanker zich goed leent voor screening.^{1,2} Inmiddels is het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker ingevoerd. In zijn advies concludeerde de raad tevens dat het de moeite waard zou zijn om de mogelijkheden voor onderzoek naar familiair risico op darmkanker binnen het bevolkingsonderzoek naar darmkanker nader te bestuderen.¹

Op 1 september 2014 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (bijlage A). De aanvraag betreft een onderzoek naar familiair risico op darmkanker, gekoppeld aan het lopende bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad (bijlage B) stuitte bij de beoordeling van het voorgestelde onderzoek op enkele vragen. De aanvrager heeft deze vragen schriftelijk beantwoord op 10 februari en 13 mei 2015, waarna de commissie de beoordeling heeft voortgezet.

De voorgestelde studie omvat 6.000 mannen en vrouwen in de leeftijdsgroep van 55 tot en met 75 jaar in de regio Amsterdam, die in 2015 en (zo nodig) 2016 uitgenodigd zullen worden voor deelname aan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De aanvragers willen de mogelijkheid van risicostratificatie middels een vragenlijst over familiale darmkanker binnen het bestaande bevolkingsonderzoek darmkanker onderzoeken.

1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.³ De WBO 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 wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (zie bijlage A voor de huidige commissiesamenstelling).

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunningsaanvraag wordt afgewezen (artikel 7, eerste lid, WBO) als:

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

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

1.2 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

De commissie oordeelt dat het projectvoorstel te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Ten eerste is sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c: mannen en vrouwen tussen 55 en 75 jaar wordt screening op darmkanker aangeboden. Ten tweede zijn de testresultaten ‘mede ten behoeve

van de te onderzoeken personen', want de deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig: het is gericht op kanker, zoals vermeld in artikel 2, eerste lid, WBO.

Dit vergunningplichtige bevolkingsonderzoek is tevens wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 7, tweede lid, WBO. Het onderzoek behelst vragenlijstonderzoek naar een mogelijk verhoogd familiair risico op darmkanker binnen een screeningspopulatie.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de relevantie van de onderzoeksvraag en vat zij het onderzoek samen. In hoofdstuk 3 volgt de toetsing van het onderzoeksvoorstel aan de wettelijke eisen. Hoofdstuk 4 bevat de conclusie met het advies aan de minister.

Onderzoeksvoorstel

2.1 Relevantie

De Gezondheidsraad heeft in 2009 positief geadviseerd over invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker.¹

De raad adviseerde om een tweejaarlijks bevolkingsonderzoek naar darmkanker – op basis van een immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT) in te voeren, voor mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar. Bij een deelnamegraad van 60 procent zouden jaarlijks 1.400 sterfgevallen door darmkanker kunnen worden voorkomen. Verdergaande risicostratificatie binnen het bevolkingsonderzoek, waarbij naast leeftijd en de hoeveelheid bloed in de ontlasting ook andere factoren meegewogen worden, kan het bevolkingsonderzoek mogelijk verbeteren. In zijn advies uit 2009 benadrukte de Gezondheidsraad het belang van onderzoek naar risicostratificatie op basis van familiair risico op darmkanker in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.¹

2.1.1 *Familiair risico*

De meeste patiënten met darmkanker (ongeveer 80 procent) hebben geen naaste verwanten met darmkanker; men spreekt dan van ‘sporadische darmkanker’.¹

Familiair voorkomen van darmkanker wordt bij 15 tot 20 procent van de patiënten met darmkanker gezien. Indien er sprake is van een positieve familie-anamnese kunnen voor de vervolgstappen twee groepen worden onderscheiden:

families met herkende kiembaanmutaties dus bewezen monogeen erfelijk (zoals bijvoorbeeld Lynch syndroom) en families waarin geen bekende mutaties aange- toond zijn (familiaal voorkomen van darmkanker).

Bij individuen met een herkende kiembaanmutatie kan het *lifetime* risico op darmkanker 30-70 procent zijn, afhankelijk van de mutatie. Bij familiair voorko- men van darmkanker wordt het *lifetime* darmkanker risico meestal op meer dan 10 procent ingeschat, afhankelijk van het aantal gevallen van kanker, de leeftijd waarop het optrad en de afstand tot de adviesvrager. Na risicostratificatie zijn er drie groepen te onderscheiden:

- 1 individuen met populatierisico
- 2 individuen met een herkende kiembaanmutatie (hoog risico)
- 3 individuen met familiair voorkomen van darmkanker met >10 procent risico.

2.1.2 Screening op maat

Om te weten of sprake is van een verhoogd familiair risico op darmkanker, moet een familieanamnese worden afgenomen. De onderzoekers gebruiken een gevali- deerde digitale vragenlijst, op basis van de landelijke richtlijn.⁴

Op grond van deze richtlijn (www.oncoline.nl) erfelijke darmkanker is voor mensen met een verhoogd familiair of erfelijk risico op darmkanker intensievere screening aangewezen dan in het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek.⁴

2.2 Onderzoeksvoorstel

Doel

Met het voorgestelde onderzoek willen de onderzoekers de mogelijkheid van risicostratificatie op basis van familiair risico op darmkanker binnen het bestaande bevolkingsonderzoek darmkanker verkennen. De deelnamegraad aan de risicovragenlijst en de diagnostische opbrengst (het aantal opgespoorde verge- vorderde nieuwvormingen) bij deelnemers met een verhoogd familiair risico op darmkanker zullen worden geregistreerd. De aanvrager wil de diagnostische opbrengst vergelijken met die van een eenmalige immunochemische ontlastings- test in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Verder wordt gekeken naar het percentage patiënten dat aan het landelijk bevolkingsonderzoek meedoet en een familiair risico van meer dan 10 procent op darmkanker heeft.

Daarnaast willen de onderzoekers nagaan wat de overwegingen zijn om al dan niet deel te nemen aan risicostatificatie (met een vragenlijst) van familiair risico op darmkanker.

Opzet

In de regio Amsterdam zullen alle mannen en vrouwen, die in 2015 en (zo nodig) 2016 uitgenodigd worden voor deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek darmkanker, over het onderzoek worden geïnformeerd. Als zij besluiten mee te doen, zal hun worden gevraagd een extra vragenlijst in te vullen.

De vragenlijst is gebaseerd op de landelijke richtlijn erfelijke darmkanker en vraagt het vóórkomen van kanker bij de patiënt en diens familieleden systematisch uit. Om te bepalen of er een reden is voor verder onderzoek naar familiair risico op darmkanker door een klinisch geneticus, worden de antwoorden getoetst aan de landelijke verwijsriteria. Deelnemers met een indicatie voor klinisch genetisch onderzoek worden doorverwezen.

De uitslag van de vragenlijst wordt gegeven als de ontlastingstest (iFOBT) ontvangen is. Na minstens 14 weken nadat de vragenlijst is ontvangen en er geen iFOBT is gedaan, ontvangen de deelnemers alsnog de uitslag van de vragenlijst.

Alle deelnemers met een positieve uitslag van de vragenlijst worden telefonisch benaderd door de uitvoerend onderzoeker voor een controle, om foutpositieve vragenlijst uitslagen te voorkomen. Zo kunnen er geen deelnemers ten onrechte naar een klinisch geneticus worden verwezen.

Alle deelnemers met een indicatie worden, ongeacht de iFOBT uitslag, verwezen naar een klinisch geneticus. Pas als de klinisch geneticus met erfelijkheidsonderzoek heeft bevestigd dat er sprake is van een erfelijk of familiair darmkankerrisico, wordt een coloscopie aangevraagd.

Kwalitatief deelonderzoek

Voor de evaluatie van de overwegingen om al dan niet deel te nemen aan een extra onderzoek naar familiair risico op darmkanker gebruiken de onderzoekers een exploratief interview. Hiervoor zullen ze vier groepen genodigden telefonisch benaderen, indien de betrokkenen hier vooraf toestemming voor hebben gegeven. De vier groepen bestaan uit: 1) genodigden die hebben afgezien van deelname, 2) deelnemers die nog op hun uitslag van de vragenlijst wachten, 3) deelnemers met een gunstige uitslag en 4) deelnemers met een ongunstige uitslag. Deze laatste groep zal relatief klein zijn. De onderzoekers streven naar een inclusie van 50 personen in totaal.

Naast exploratie van overwegingen om wel of niet deel te nemen aan de digitale vragenlijst zullen enkele thema's aan bod komen die voor mensen met een verhoogd familiair risico op darmkanker relevant kunnen zijn voor de beslissing om erfelijkheidsonderzoek te ondergaan.

Omvang

De onderzoekers gaan uit van het aanschrijven van 6.000 mannen en vrouwen, die in 2015 en mogelijk 2016 worden uitgenodigd voor het reguliere bevolkingsonderzoek darmkanker. Ongeveer 60 procent daarvan zal deelnemen aan de iFOBT.⁵⁻⁸ Geschat wordt dat ongeveer 80 procent daarvan ook de vragenlijst inlevert. Dit betreft 2.880 van de 6.000 genodigden. Hiervan zal naar schatting 4 procent een familiair risico op dikke darmkanker van meer dan 10 procent hebben.⁹ Dit betreft 115 van de 2.880 deelnemers. Deze deelnemers zullen worden doorverwezen voor erfelijkheidsonderzoek. Naar verwachting zullen van de 115 deelnemers 14 tevens een positieve iFOBT hebben.* Via het intakegesprek voor coloscopie zou bij deze 14 deelnemers het mogelijke verhoogd familiair risico al aan de orde komen. Dus zullen er naar verwachting 101 extra personen met een negatieve iFOBT en een verhoogd familiair risico worden opgespoord. Deze personen zullen dus alleen op basis van de vragenlijst genetisch vervolgonderzoek en een coloscopie krijgen aangeboden. De onderzoekers berekenen dat bij deze groep na coloscopie nog eens 11 personen zullen worden gedetecteerd met darmkanker of adenomen. Deze schatting baseren ze op nog ongepubliceerde eigen data en een studie met een vergelijkbaar percentage van 10 procent.¹⁰

Testkarakteristieken

Er wordt een door de aanvragers gevalideerde digitale vragenlijst met een sensitiviteit van 100 procent en een specificiteit van 97 procent gebruikt. Deze vragenlijst is gebaseerd op de verwijscriteria naar een klinisch geneticus zoals opgesteld in de richtlijn erfelijke darmkanker uit 2008.⁴ In deze vragenlijst worden systematisch vragen gesteld over het vóórkomen van darmkanker of Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten bij de deelnemer zelf en bij diens eerste- en tweedegraads familieleden.

* De onderzoekers gaan uit van een geschat positiviteitspercentage van 8 procent, op basis van eerdere proefbevolkingsonderzoeken en de toen gehanteerde afkapwaarde.⁵⁻⁸

Toetsing

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 *Primaire doel: diagnostische meeropbrengst*

De primaire uitkomstmaat voor de onderzoekers is de diagnostische meerwaarde van het bepalen van het familiair risico op darmkanker als een momentopname ten opzichte van de iFOBT. De onderzoekers verwachten in deze screeningsronde meer mensen op te sporen met darmkanker of adenomen.

Een bezwaar hierbij is, dat familiair risico op darmkanker een *life time risk* inhoudt en niet een momentopname zoals met een eenmalige iFOBT, waarmee gemeten wordt of er op dat moment (een onzichtbare hoeveelheid) bloed in de ontlasting zit. De momentopname van een eenmalige iFOBT vergelijken met het *life time risk* van verhoogd familiair risico op darmkanker, is methodologisch onjuist.

Daarbij is de sensitiviteit van een eenmalige iFOBT volgens de Gezondheidsraad rond de 65 procent.¹ Dat betekent dat 35 procent van alle gevallen van darmkanker in de eerste ronde worden gemist. Iedere extra test zal daar een aantal van opsporen. De test op basis van een familiair verhoogd risico op darmkanker zou, om toegevoegde waarde te hebben, meer darmkanker binnen de resterende 35 procent moeten detecteren dan op basis van toeval het geval zou

zijn.* Om voor toeval te corrigeren is een veel grotere studiepopulatie nodig dan de aanvrager berekend heeft.

3.1.2 *Secundaire doel: haalbaarheidsstudie*

Naast het primaire doel kent het onderzoek zowel kwantitatieve als kwalitatieve secundaire doelen.

Kwantitatief haalbaarheidsonderzoek

Secundair wil de onderzoeker bestuderen wat de haalbaarheid is van onderzoek naar verhoogd familiair risico op darmkanker binnen het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Een secundaire maat is het percentage deelnemers dat uiteindelijk een verhoogd *life time risk* op darmkanker blijkt te hebben.

De commissie oordeelt dat het van belang kan zijn de mogelijkheid te verkennen om risicostratificatie op basis van verhoogd familiair risico in te passen in het bevolkingsonderzoek darmkanker. Het kan o.a. de vraag beantwoorden over het aantal mensen dat binnen het bevolkingsonderzoek darmkanker bereid is tot risicostratificatie van familiair risico op darmkanker met een vragenlijst.

Kwalitatief haalbaarheidsonderzoek

Vervolgens willen de onderzoekers de overwegingen bij de beslissing tot deelname exploreren met het afnemen van interviews bij 50 genodigden verdeeld over vier groepen. De groep met een positieve risicovragenlijst is een relatief kleine groep van circa 115 personen. Daarvan zullen er ongeveer 12 (50/4; ongeveer 10 procent) bereid moeten zijn om deel te nemen aan een interview. De commissie vindt het realistisch dat 10 procent van deze groep zal willen deelnemen. Dit ondersteunt het aantal van 6.000 uit te nodigen mensen, wat nodig is om op een groep van 115 mensen met een positieve risicovragenlijst uit te komen.

De commissie oordeelt dat het bevragen van een aantal genodigden meer inzicht kan verschaffen in de beweegredenen van deelnemers. Deze informatie kan een eerste aanzet zijn voor het opzetten van verder kwalitatief onderzoek naar veronderstellingen van deelnemers over genetisch onderzoek binnen het bestaande bevolkingsonderzoek.

* Dezelfde redenatie geldt voor darmkanker inclusief gevorderde adenomen. Dan is de sensitiviteit lager en dus het percentage gemiste gevallen hoger.

3.1.3 Conclusie

De commissie erkent het belang van het verkennen van de mogelijkheid om risicostratificatie in te passen in het bevolkingsonderzoek darmkanker. Zij oordeelt dat de primaire uitkomstmaat, de meeropbrengst van darmkanker en gevorderde adenomen bij mensen met een verhoogd familiair risico op darmkanker bovenop de opbrengst van een eenmalige iFOBT, niet goed kan worden geschat en dus geen belang dient. De secundaire kwantitatieve en kwalitatieve onderzoeksvragen over de haalbaarheid van risicostratificatie naar familiair risico op darmkanker binnen het bevolkingsonderzoek vindt ze wel van belang. Voor die secundaire vragen is de studie goed van opzet en is de studieomvang naar verwachting toereikend. Op grond hiervan concludeert de commissie dat het onderzoeksvoorstel voldoet aan de wettelijke eis voor wetenschappelijke deugdelijkheid.

3.2 Nut en risico

Voordelen

Het onderzoek heeft tot doel het vergaren van nieuwe kennis over de haalbaarheid van risicostratificatie binnen het bevolkingsonderzoek darmkanker. Het potentiële belang en het wetenschappelijk voordeel daarvan is al eerder aan de orde geweest.

Voor de deelnemers zelf biedt het onderzoek de mogelijkheid om een verhoogd familiair risico op te sporen, voor de deelnemer zelf en/of zijn naaste familieleden. Hiermee kan in sommige gevallen darmkanker worden voorkomen of eerder worden ontdekt, waardoor de behandelmogelijkheden gunstiger kunnen zijn.

Voor een aantal deelnemers met een negatieve iFOBT in deze screeningsronde zal op grond van het erfelijkheidsadvies een coloscopie aangewezen zijn. Bij ongeveer 10 procent van deze groep zal naar schatting van de onderzoekers bij coloscopie alsnog darmkanker of adenomen worden gevonden.

Bij deelnemers waarbij uit de vragenlijst blijkt dat er geen sprake is van een verhoogd familiair risico, kan een latente (hulp)vraag zijn weggenomen, als zij zich al zorgen maakten over het risico op darmkanker in de familie.

Voor deelnemers met een verhoogd risico op grond van de vragenlijst, waarbij een kiembaanmutatie in de familie wordt aangetoond, kan bij gemiddeld 50 procent van de eerstegraadsverwanten worden uitgesloten dat zij zelf een verhoogd risico hebben. Dit kan leiden tot geruststelling over (latente) bezorgdheid.

Familieleden met kiembaanmutaties kunnen adequate zorg aangeboden krijgen, waardoor eventuele adenomen en darmtumoren vroeger aan het licht komen, wat de prognose zou kunnen verbeteren.

De commissie merkt op dat nog niet wetenschappelijk is aangetoond dat intensievere screening voor mensen met een verhoogd familiair risico de prognose gunstig beïnvloedt. Er bestaat geen wetenschappelijk evidentie dat de prognose verbetert door de adviezen in de richtlijn, die intensiever zijn dan in het bevolkingsonderzoek.⁴ Het lijkt de commissie waardevol in de toekomst na te gaan of deze intensievere screeningsadviezen leiden tot een verbetering in de prognose. Hiervoor is een goed registratiesysteem aangewezen.

Risico en belasting

Voor alle deelnemers geldt waarschijnlijk dat het geattendeerd worden op een mogelijk verhoogd risico op familiaire darmkanker enige onrust met zich meebrengt. De mate waarin dat in deze situatie het geval zal zijn is nog niet onderzocht. In dit project nemen de onderzoekers dit mee als secundaire vraag in het kwalitatieve deelonderzoek.

Voor deelnemers met een positieve uitslag van de vragenlijst, kan de wachttijd tot het erfelijkheidsonderzoek en de coloscopie zijn afgerond belastend zijn. Ook daarna kan het psychisch belastend zijn om te weten dat er een blijvend verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van darmkanker vergeleken met de gemiddelde kans in de bevolking.

Als een deelnemer na een telefonisch geverifieerde positieve uitslag bij een klinisch geneticus wordt onderzocht heeft dit mogelijk niet alleen consequenties voor hem of haar zelf maar ook voor familieleden. Registratie van familieleden van de indexpersoon, die in aanmerking zouden komen voor klinisch genetisch onderzoek (zoals beschreven in de brief van de klinisch geneticus) acht de commissie van belang.

Het advies voor intensievere screening bij mensen met een familiair verhoogd risico op darmkanker heeft ook nadelen; zoals het risico op (soms ernstige) complicaties bij coloscopie en overbehandeling (hierbij worden poliepen verwijderd die wellicht nooit kwaadaardig zouden zijn geworden).

Bovendien zijn de mogelijke vervolggkosten ten gevolge van de uitslag van het onderzoek voor rekening van de deelnemer. Dat wil zeggen dat na een doorverwijzing naar de klinisch geneticus eerst het eigen risico wordt aangesproken. De commissie onderkent de scheiding tussen wetenschappelijk onderzoek en geïndiceerde zorg. Zorgvuldige informatievoorziening voorafgaand aan de digitale vragenlijst is dan ook essentieel. Een genodigde moet worden geïnformeerd

dat deelname kan leiden tot een toeleiding naar reguliere zorg met de nodige eigen kosten tot gevolg.

Ten slotte kan sprake zijn van een fout-positieve uitslag. Daarvan is sprake wanneer de uitkomst van de vragenlijst een verhoogd risico lijkt aan te wijzen, maar bij telefonische controle door de uitvoerend onderzoeker blijkt dat een verwijzing naar de klinisch geneticus niet nodig is. Bij een specificiteit van 97 procent zal dit naar schatting bij 77 deelnemers gebeuren, wat bij hen tot aanvankelijke ongerustheid kan leiden. Volgens de onderzoekers zullen alle fout-positieven bij de telefonische controle worden ontdekt, zodat niemand ten onrechte naar de klinisch geneticus wordt verwezen. Zij gaan er van uit dat de betrokkenen bij die controle afdoende gerustgesteld kunnen worden.

Wel is de commissie beducht voor het effect van geruststelling over familiair risico op darmkanker. De kans bestaat dat deelnemers na een negatieve vragenlijst hun risico ten onrechte lager inschatten en daardoor minder overtuigd zijn van het belang van verdere deelname aan het bevolkingsonderzoek. Het onderzoek zou zo de deelname aan het bestaande bevolkingsonderzoek nadelig kunnen beïnvloeden.¹ De commissie acht het waardevol deze onderzoeksvraag in het kwalitatieve deelonderzoek te betrekken.

3.2.1 *Conclusie*

De commissie vindt na zorgvuldige afweging het risico voor de deelnemers en de belasting voor hen aanvaardbaar gezien het wetenschappelijk nut van het onderzoek en het potentiële individuele nut voor de deelnemers en hun naaste familieleden.

3.3 **Overeenstemming met 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 de deelnemers.¹²

De schriftelijke 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. Weloverwogen toestemming geven vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming van de deelnemers is wetenschappelijk onderzoek verboden.¹¹

De commissie heeft haar opmerkingen over de conceptbrieven en informatiefolder voorgelegd aan de aanvrager. De aangepaste concepten gaven geen aanleiding tot verdere opmerkingen. In het toestemmingsformulier worden de voor-

en nadelen van deelname duidelijk uitgelegd. Mensen die besluiten af te zien van deelname aan het extra vragenlijstonderzoek kunnen alsnog de iFOBT insturen.

De kans op een doorverwijzing naar de klinisch geneticus bij deelname, met de nodige zorgkosten (eigen risico) tot gevolg, wordt naar oordeel van de commissie voldoende uitgelegd.

3.3.1 *Conclusie*

Volgens de commissie voldoet de informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure aan de eis van overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen.

3.4 **Belang van de volksgezondheid**

Het in de aanvraag voorgestelde project is een combinatie van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'. Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake.

Conclusie en advies

In dit advies beoordeelde de Commissie Bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam voor wetenschappelijk onderzoek naar de haalbaarheid van risicostratificatie op basis van familiair risico op darmkanker binnen het bevolkingsonderzoek darmkanker.

Voor het onderzoek worden ongeveer 6.000 mensen benaderd die in de regio Amsterdam in 2015 of 2016 een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker krijgen.

De Gezondheidsraad adviseerde in 2009 om onderzoek te doen naar risicostratificatie op basis van familiair risico op darmkanker binnen het bevolkingsonderzoek en het effect daarvan op de deelname aan het bevolkingsonderzoek als geheel. Het onderzoeksvoorstel van de aanvrager richt zich op belangrijke aspecten van deze onderzoeksaanbeveling.

De commissie stelt vast dat het beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. De secundaire onderzoeksvragen vindt zij van belang voor de volksgezondheid en voldoen aan de wettelijke eisen van wetenschappelijke deugdelijkheid. Verder oordeelt zij dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de belasting en risico's voor de deelnemers. De commissie heeft haar opmerkingen over de conceptbrieven en informatiefolder voorgelegd aan de aanvrager. Volgens de commissie voldoet de informatievoorziening, de toestemmings- en klachtenprocedure aan de eis van overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen.

De commissie adviseert de minister de vergunning te verlenen.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.
 - 2 Gezondheidsraad. Briefadvies Wet op het bevolkingsonderzoek: tussentijds advies over een pilot bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/06.
 - 3 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
 - 4 Vereniging Klinische Genetica Nederland. Erfelijke darmkanker. Landelijke richtlijn. Versie 1.0. Utrecht: 2008 (www.vkgn.org): 2008.
 - 5 Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 100, 1103-1110. 2009.
 - 6 Rossum LG van, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH e.a. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
 - 7 Roon AH van, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K e.a. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut* 2013; 62(3): 409-415.
 - 8 Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 497-504.
-

- 9 Dekker N, van Rossum LG, Van Vugt-van PM, van Stiphout SH, Hermens RP, van Zelst-Stams WA e.a. Adding familial risk assessment to faecal occult blood test can increase the effectiveness of population-based colorectal cancer screening. *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1571-1577.
- 10 Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Park JJ, Jeun JW e.a. First-degree relatives of colorectal cancer patients are likely to show advanced colorectal neoplasia despite a negative fecal immunochemical test. *Digestion* 2012; 86(4): 283-287.
- 11 Besluit van 1 augustus 1995, houdende vaststelling van een algemene maatregel van bestuur als bedoeld in de artikelen 3, derde id, en 4, tweede lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Besluit bevolkingsonderzoek). Staatsblad 399. Den Haag: Sdu; 1995.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 3 september 2014 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag in verband met een vergunningaanvraag in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (kenmerknr. 653671-124870-PG):

Op 20 mei 2014 ontving ik een aanvraag van mevrouw Dekker van het AMC voor een vergunning in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Het betreft een aanvraag voor een studie naar de toevoeging van risicostratificatie op basis van familiair onderzoek op darmkanker aan het huidige bevolkingsonderzoek naar darmkanker, door middel van vragenlijsten in de regio Amsterdam.

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.

In de antwoordbrief aan mevrouw Dekker is, zoals telefonisch reeds aan de aanvrager is toegelicht, aangegeven dat de Gezondheidsraad in verband met de werkdruk uitstel aanvraagt van de standaardperiode van vier maanden met nog eens vier maanden.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Met vriendelijke groet,

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

namens deze,

de waarnemend directeur Publieke Gezondheid,

(w.g.)

dr. ir. M.H. Mossink

De commissie

-
- prof. dr. J. Gussekloo, *voorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter (tot 1 april 2015)*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - 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
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. mr. Y.M. Drewes
arts, gezondheidsjurist, KNMG, 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, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar health technology assessment, Radboudumc, Nijmegen
- drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. J.E. Baars, *secretaris*
Gezondheidsraad, 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 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.

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.

