

WBO: onderzoek naar kalkscore en hart- en vaatziekten

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2017/19, Den Haag 14 november 2017

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	05 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	13
01 Inleiding	5	5.1 Volledigheid informatie	13
1.1 Voorgesteld onderzoek	5	5.2 Begrijpelijkheid informatie	15
1.2 Getoetste WBO-criteria	5	06 Belang volksgezondheid	15
02 De vergunningaanvraag beschreven	7	07 Advies aan de staatssecretaris van VWS	15
2.1 Achtergrond: ERGO	7	Literatuur	16
2.2 Doel, vraagstelling en onderzoeksopzet	7		
2.3 Werkwijze	8		
03 Wetenschappelijke deugdelijkheid	9		
3.1 Kwaliteit meting CT-scan	9		
3.2 Onderzoeksopzet	10		
04 Nut-risicoverhouding	10		
4.1 Wetenschappelijk nut	11		
4.2 Kalkscore bij mensen van gemiddeld 79 jaar	11		
4.3 Stralingsbelasting	11		
4.4 Nevenbevindingen	12		



samenvatting

Het Erasmus Medisch Centrum (ErasmusMC) in Rotterdam wil, binnen het langlopend bevolkingsonderzoek ERGO, wetenschappelijk onderzoek doen naar de invloed van aderverkalking op het risico op een hart- of herseninfarct. Door de onderzoeksopzet van dit deelonderzoek is op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunning vereist van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft de vergunningaanvraag getoetst aan de WBO en adviseert de staatssecretaris om de vergunning te verlenen onder een aantal voorwaarden.

Vergunningaanvraag

Het doel van het voorgestelde onderzoek is om na te gaan hoe aderverkalking zich tien jaar na een vorig onderzoek naar aderverkalking heeft ontwikkeld. De aanvrager wil onderzoeken welke factoren toename of stabilisatie van ader-

verkalking beïnvloeden. Daarna wil hij vijf jaar lang volgen wat de klinische consequenties van toename of stabilisatie zijn voor het risico op een hart- of herseninfarct. Dit onderzoek wordt uitgevoerd als deelonderzoek van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO), een langlopend bevolkingsonderzoek in de Rotterdamse wijk Ommoord.

Binnen ERGO heeft van 2003 tot 2006 een eerder onderzoek plaatsgevonden. Toen werd met CT-scans bij 2.500 personen de aderverkalking gemeten. Nu, ruim tien jaar na dato, worden de deelnemers die tussen 2003 en 2006 zijn gescand en nog in leven zijn, opnieuw uitgenodigd voor CT-scans. Het gaat om ongeveer 1.900 mannen en vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar. De nieuwe CT-scans worden vergeleken met de CT-scans van toen om eventuele veranderingen in aderverkalking in de afgelopen tien jaar te inventariseren. Die veranderingen of juist stabilisatie worden daarna

gerelateerd aan eventuele hart- en herseninfarcten die in de komende vijf jaar optreden (prospectief onderzoek).

Toetsing aan eisen WBO

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het voorgestelde onderzoek. De meetmethode met CT-scan is adequaat, de onderzoeksopzet voldoet en het te verwachten aantal deelnemers heeft voldoende statistische zeggingskracht.

Nut-risicoverhouding

Het nut van het voorgestelde onderzoek is dat het wetenschappelijke kennis oplevert over risicofactoren voor hart- en herseninfarcten. Doordat gebruikgemaakt wordt van ioniserende straling brengt het onderzoek risico's met zich mee voor de gezondheid van de deelnemers. De commissie constateert echter dat de maximale stralingsdosis bij het voorgestelde onderzoek ruim binnen de toelaatbare grenzen valt,



gegeven het doel van dit onderzoek en de gemiddelde leeftijd van de deelnemers.

Een ander risico is dat er uit de CT-scan bevindingen naar voren kunnen komen waarop het onderzoek volgens de onderzoeksvragen niet is gericht. Zo kunnen niet alleen aderverkalking, maar bijvoorbeeld ook andere aandoeningen (zoals tumoren of goedaardige afwijkingen) van de longen of de lever op de CT-scan worden gezien. Dit soort bevindingen wordt nevenbevindingen genoemd mits zij 'spontaan' worden gevonden, dus onvermijdbaar met de gezochte afwijkingen worden aangetroffen. In een enkel geval kan dat voor de deelnemers voordelig zijn, maar algemeen moeten nevenbevindingen volgens de Gezondheidsraad gezien worden als nadelig. Ze kunnen bijvoorbeeld leiden tot (onnodige) ongerustheid of tot belastende en risicovolle vervolgonderzoeken en behandelingen.

Het voorgestelde onderzoek is zo opgezet dat alle CT-scans binnen twee weken worden beoordeeld op andere bevindingen dan de gezochte onderzoeksbevindingen. De

commissie constateert dat er daarom geen sprake is van nevenbevindingen (spontaan gevonden afwijkingen), maar van een additionele vorm van screening, namelijk het actief opsporen van aandoeningen of afwijkingen die niet gerelateerd zijn aan de onderzoeksvraag. Omdat bij actief zoeken de kans op andere bevindingen nog groter is dan bij nevenbevindingen, gelden de nadelen van nevenbevindingen des te meer.

De commissie oordeelt dat het wetenschappelijk nut van het voorgestelde deelonderzoek duidelijk opweegt tegen de risico's voor de individuele deelnemers, mits niet actief wordt gezocht naar afwijkingen buiten de onderzoeksvragen.

Regels voor medisch handelen

Het is van belang dat deelnemers vooraf goed worden geïnformeerd over het wetenschappelijke doel van het onderzoek en de risico's ervan, met name over stralingsrisico en de kans op nevenbevindingen. De commissie oordeelt dat de kalkscore van de kransslagaderen voor de deelnemers van deze studie geen klinisch

nuttige informatie geeft. De deelnemer (en eventueel de huisarts) mag desgevraagd wel over zijn kalkscore worden geïnformeerd, maar alleen als mogelijk interessante onderzoeksinformatie.

De commissie vindt de informatiefolder en het toestemmingsformulier niet volledig en niet begrijpelijk genoeg.

Advies

De commissie adviseert om een vergunning te verlenen voor het onderzoek, onder de voorwaarden dat niet actief wordt gezocht naar andere afwijkingen buiten de onderzoeksvraag, dat de kalkscore, ongeacht de hoogte, alleen desgevraagd en alleen als neutrale informatie wordt meegedeeld en dat de informatiefolder en het toestemmingsformulier worden aangepast conform de aanwijzingen van de commissie.



01 inleiding

Het Erasmus MC heeft een vergunning aangevraagd voor de uitvoering van een onderzoek naar het natuurlijk beloop van aderverkalking. Het onderzoek maakt deel uit van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO), een langlopend bevolkingsonderzoek. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 24 mei 2017 om advies over deze vergunningsaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria, waarbij de aanvrager schriftelijk is gehoord. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 14 november aan de staatssecretaris van VWS aangeboden.

De adviesaanvraag van de minister, de samenstelling van de commissie en de aanbiedingsbrief aan de minister staan op www.gezondheidsraad.nl.

1.1 Voorgesteld onderzoek

Het voorgestelde deelonderzoek is gericht op deelnemers aan ERGO die tussen 2003 en 2006 een CT-scan hebben gehad op aderverkalking. Zij worden nu (ruim tien jaar later) opnieuw uitgenodigd voor het ondergaan van CT-scans.

Het doel van het voorgestelde deelonderzoek is om na te gaan hoe aderverkalking zich na een periode van ten minste tien jaar heeft ontwikkeld.

Daarbij wil de aanvrager wetenschappelijk kennis vergaren over welke factoren toename of stabilisatie van aderverkalking beïnvloeden en, door deze mensen nog vijf jaar te volgen, wat de klinische consequenties zijn van toename of stabilisatie voor het risico op een hart- of herseninfarct.

1.2 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Er is sprake van wetenschappelijk onderzoek dat volgens de aanvraag ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’ is, omdat de bedoeling is de deelnemers mee te delen of de kransslagaderen wel of niet een hoge kalkscore hebben.

Een vergunning is volgens de WBO verplicht voor dit deelonderzoek omdat de deelnemers door het gebruik van de CT-scans worden blootgesteld aan ioniserende straling.

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO aan vergunningplichtige bevolkingsonderzoeken stelt, te weten:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (zie hoofdstuk 3);
- nut-risicoverhouding (zie hoofdstuk 4);
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (zie hoofdstuk 5).

Omdat het voorgestelde onderzoek ook een wetenschappelijk onderzoek is, heeft de commissie tevens beoordeeld of het belang van de volksge-



zondheid een dergelijk onderzoek vordert (zie hoofdstuk 6).

Definities WBO

De WBO definieert bevolkingsonderzoek 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.’ (WBO, artikel 1, onder c)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken aan als vergunningplichtig:

- bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen);
- bevolkingsonderzoek naar kanker;
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is. (WBO, artikel 2, eerste lid)

Bij de toetsing van de vergunningaanvraag voor het vorige deelonderzoek naar aderverkalking beschouwde de commissie zware aderverkalking als een ‘ernstige afwijking waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is’¹. Om die reden heeft de commissie toen ook getoetst of ‘bijzondere

omstandigheden’ het onderzoek rechtvaardigden. Net zoals in 2013 bij een ander onderzoek naar kalkscores², toetst de commissie dat extra criterium nu niet. Een sterk verhoogde kalkscore in de kransslagaderen beschouwt de commissie als een risico-indicator voor hart- en vaatziekten. Hart- en vaatziekten kunnen met leefstijladviezen en medicatie voorkomen worden.

Criteria vergunning (WBO, artikel 7)

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- 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 daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid) kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert. Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.



02 de vergunningaanvraag beschreven

Dit hoofdstuk is een weergave van het projectvoorstel voor het deelonderzoek van ERGO, zoals beschreven in de vergunningaanvraag. Eerst volgt een korte schets van het bevolkingsonderzoek ERGO.

2.1 Achtergrond: ERGO

Het onderzoek uit de vergunningaanvraag maakt deel uit van ERGO, een langlopend bevolkingsonderzoek van het Erasmus MC onder meer dan 15.000 mensen van 40 jaar en ouder in de Rotterdamse wijk Ommoord.³ ERGO is een exploratief observationeel epidemiologisch onderzoek en wordt gebruikt om zowel hypothesen te vormen als te toetsen.

Binnen ERGO heeft van 2003 tot 2006 onderzoek plaatsgevonden naar de mate van verkalking in de bloedvaten die het hart en de hersenen van bloed voorzien (aderverkalking), de risicofactoren voor aderverkalking en de kans op klinische consequenties.^{4,5}

Met een CT-scan werden bij 2.500 personen verkalkingen in de kransslagaderen van het hart, in de aortaboog en de halsslagaderen gemeten. De minister van VWS heeft hiervoor destijds een vergunning verleend op basis van advies van de Gezondheidsraad.¹

2.2 Doel, vraagstelling en onderzoeksopzet

Doel

Het doel van het voorgestelde deelonderzoek is om na te gaan hoe aderverkalking zich na een periode van ten minste tien jaar heeft ontwikkeld.

Vraagstelling

De aanvrager formuleert de onderzoeksvragen als volgt:

1. Wat is het natuurlijk beloop van arteriële calcificatie in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsvaten?
2. Welke (potentieel modificeerbare) factoren beïnvloeden de toename of stabilisatie van aderverkalking?
3. Wat zijn de klinische consequenties van toename of stabilisatie in termen van het risico op een hart- of herseninfarct?

Onderzoeksopzet

Voor beantwoording van de eerste onderzoeksvraag naar de ontwikkeling in de hoeveelheid aderverkalking vergelijkt de aanvrager de CT-scans van alle deelnemers met die van minimaal tien jaar geleden. De 2.500 deelnemers die tussen 2003 en 2006 zijn gescand en die nog in leven zijn, worden opnieuw uitgenodigd voor CT-scans. Het gaat nu om ongeveer 1.900 mannen en vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar. De nieuwe scans worden vergeleken met de CT-scans van toen.

Voor de tweede onderzoeksvraag, naar de invloed van (risico)factoren op



aderverkalking, richten de onderzoekers zich op een aantal factoren waarvan bekend is of aangenomen wordt dat ze het risico op een hart- of herseninfarct vergroten of juist verkleinen, zoals:

- roken en diabetes mellitus;
- gebruik van bloeddrukverlagers en cholesterolverlagers;
- hoeveelheid vet in de lever en afwijkingen in de longen.

De gegevens over roken, diabetes mellitus en gebruik van medicatie zijn bekend via het grotere ERGO-onderzoek. De hoeveelheid vet in de lever en de mate van afwijkingen in de longen (emfyseem) worden met de CT-scans gemeten.

De derde onderzoeksvraag naar het effect van aderverkalking op het risico op een hart- of herseninfarct zal prospectief worden onderzocht. De veranderingen in aderverkalking in de afgelopen tien jaar worden gerelateerd aan hart- en herseninfarcten die in de daarop volgende vijf jaar optreden. Deze gegevens worden verzameld in het grotere onderzoek ERGO waarin alle deelnemers gevolgd worden voor het optreden van ziekten, waaronder hart- en herseninfarcten.³

2.3 Werkwijze

Uitnodiging voor deelname

Eerst zal met alle in aanmerking komende deelnemers telefonisch contact worden opgenomen over het deelonderzoek. Als ze geïnteresseerd zijn in deelname ontvangen ze een informatiefolder en een toestemmingsformulier.

Korte vragenlijst vooraf

Voordat de CT-scans plaatsvinden wordt aan iedere deelnemer gevraagd een korte vragenlijst in te vullen over eventueel bekende hart- en vaatziekten en kwaadaardige tumoren. Deze vragenlijst is niet bedoeld voor onderzoeksdoeleinden, maar geeft de aanvrager zicht op bestaande aandoeningen. Dit helpt de aanvrager bij de keuze wel of niet te informeren over eventuele andere bevindingen die op de scan worden gevonden.

CT-scan

Iedere deelnemer zal twee CT-scans ondergaan, namelijk een cardiale (van het hart) en een extra-cardiale CT-scan. De cardiale CT-scan is een ECG-getriggerde CT-scan van het hart. Met de cardiale CT-scan zullen naast het hart ook de longen en een deel van de lever worden afgebeeld. De extra-cardiale CT-scan brengt de vaten in beeld in het gebied van de aortawortel tot de sella turcica in de hersenen.

De stralingsbelasting van dit onderzoek bedraagt per deelnemer 1,2 tot 3,2 mSv: 0,5 tot 1,5 mSv voor de cardiale scan en 0,7 tot 1,7 mSv voor de extra-cardiale scan.

Bevindingen

De mate van aderverkalking die met een cardiale CT-scan in beeld wordt gebracht, wordt uitgedrukt in de kalkscore (de Agastonscore). Een hogere kalkscore duidt op uitgebreidere aderverkalking van de kransslagaderen.



Volgens de aanvrager voorzien de richtlijnen niet in een eenduidig beleid voor de initiatie van primaire preventie bij mensen boven de 70 jaar.^{6,7} De aanvrager stelt voor om deelnemers met een kalkscore van 1000 of hoger hierover te informeren. Ook de huisarts wordt dan op de hoogte gesteld. De aanvrager schat op basis van data uit het eerdere CT-onderzoek dat dit voor 15% van de deelnemers het geval zou zijn.

Als mogelijke secundaire bevindingen kijkt de aanvrager nog naar vet in het deel van de lever dat op de CT-scan wordt afgebeeld en naar emfysemateuze afwijkingen in de longen. Deze bevindingen zijn volgens de aanvrager mogelijk geassocieerd met kalkscore en hart- en vaatziekten.

Nevenbevindingen

Niet alleen aderverkalking, maar ook andere bevindingen (zoals tumoren) kunnen op de CT-scan worden gezien. De aanvrager stelt voor om alle CT-scans binnen twee weken te beoordelen op de aanwezigheid van dergelijke andere afwijkingen door getrainde onderzoekers. Alle potentieel relevante bevindingen zullen vervolgens worden besproken met een radioloog gespecialiseerd in het betreffende aandachtsgebied (cardiovasculair, thorax of abdomen). De bevindingen worden vervolgens in een team besproken op klinische relevantie, en afhankelijk hiervan volgt eventuele verwijzing voor nader onderzoek via de huisarts.

03 wetenschappelijke deugdelijkheid

Een bevolkingsonderzoek moet volgens de WBO wetenschappelijk deugdelijk zijn. In het geval van een deelonderzoek van een observationeel epidemiologisch onderzoek als ERGO gaat het daarbij om de vraag of de voorgestelde onderzoeksvragen relevant zijn en adequaat beantwoord kunnen worden met de voorgestelde meetmethode en onderzoeksopzet. De commissie oordeelt daarover positief. De meetmethode met CT-scan is adequaat, de onderzoeksopzet voldoet en het te verwachten aantal deelnemers heeft voldoende statistische zeggingskracht.

3.1 Kwaliteit meting CT-scan

De CT-scans worden voor drie onderzoeksdoeleinden gemaakt: aderverkalking in de kransslagaderen, vet in de lever en emfysemateuze longafwijkingen.

Voor de kwantificatie van aderverkalking in de kransslagaderen acht de commissie de CT-scan adequaat. Ook in de klinische praktijk wordt de CT-scan voor dit doel gebruikt.^{8,9}

Een secundaire onderzoeksvraag gaat over de hoeveelheid vet in de lever en de associatie met aderverkalking in de kransslagaderen. De densiteit



van de lever is met een CT-scan nauwkeurig te kwantificeren in zogenoemde Hounsfield Units en is sterk gecorreleerd aan de werkelijke hoeveelheid vet in de lever: hoe lager de densiteit van de lever, hoe hoger het vetgehalte.¹⁰ De lever wordt slechts gedeeltelijk afgebeeld op de CT-scan die de onderzoekers zullen maken, maar ook een deel van de lever kan goed inzicht geven in de totale hoeveelheid leververvetting.^{10,11}

Ook emfysemateuze longafwijkingen kunnen met CT worden vastgesteld.^{12,13}

3.2 Onderzoeksopzet

De eerste onderzoeksvraag gaat over het natuurlijk beloop van arteriële calcificatie in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsvaten. De onderzoeksopzet, waarin minimaal tien jaar na dato de CT-scans worden herhaald, vindt de commissie geschikt voor het beantwoorden van deze vraag. Als er relevante verandering in aderverkalking zou optreden, dan moet dat na meer dan tien jaar zeker zichtbaar zijn. De commissie neemt aan dat de onderzoeker de nieuwe CT-scan zal beoordelen zonder eerst terug te kijken naar de scan van meer dan tien jaar geleden (blinding). Als dat niet gebeurt, kan niet worden uitgesloten dat de interpretatie van de nieuwe scan wordt beïnvloed door de bevindingen op de vorige scan. De opzet brengt met zich mee dat er alleen followup-gegevens zijn van

overlevenden. Als toenemende kalkscore is geassocieerd met hart- en vaatziekten zullen deze mensen een grotere kans hebben al te zijn overleden. Aangenomen wordt dat de onderzoekers rekening houden met deze selectie.

Ook voor de andere twee onderzoeksvragen (invloed van risicofactoren en prospectief onderzoek naar risico op hart- of herseninfarct) oordeelt de commissie positief over de onderzoeksopzet en de steekproefomvang. De commissie is van oordeel dat het onderzoek voor het doel van de aanvrager met het te verwachten aantal deelnemers voldoende zeggingskracht heeft en tegelijk dat ook niet te veel mensen worden uitgenodigd voor deelname.

04 nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het te verwachten nut duidelijk moet opwegen tegen mogelijke risico's voor de deelnemers. Het voorgestelde onderzoek is gericht op wetenschappelijk nut. Er zijn risico's van deelname aan het deelonderzoek: blootstelling aan ioniserende straling (CT), en de psychische en fysieke gevolgen van (het vernemen van) nevenbevindingen. Met



gebruik van een bestaande richtlijn voor straling binnen wetenschappelijk onderzoek beoordeelt de commissie de stralingsdosis voor de deelnemers aan dit deelonderzoek van ERGO als acceptabel. De commissie oordeelt dat het wetenschappelijk nut van het onderzoek duidelijk opweegt tegen de risico's voor individuele deelnemers, mits niet actief wordt gezocht naar afwijkingen.

4.1 Wetenschappelijk nut

ERGO is als epidemiologisch bevolkingsonderzoek gericht op kennisvermeerdering. Het doel van het voorgestelde deelonderzoek is om kennis te vergaren over risicofactoren voor hart- en herseninfarcten. Hart- en vaatziekten zijn een serieus probleem voor de volksgezondheid en onderzoek naar de mogelijkheden van preventie ervan is van groot belang. Bovendien neemt de vergrijzing toe, wat het steeds belangrijker maakt om ziekten bij met name ouderen te kunnen voorspellen.

4.2 Kalkscore bij mensen van gemiddeld 79 jaar

De doelgroep van het deelonderzoek is gemiddeld 79 jaar. Mensen van deze leeftijd hebben volgens de NHG-richtlijn allemaal een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.¹⁴ Zij komen allemaal in aanmerking voor leefstijladvisering en zo nodig medicatie. Een kalkscore is volgens de bestaande richtlijn bij deze leeftijd niet van belang voor het klinisch beleid rond de preventie van hart- en vaatziekten. Het voornemen van de aanvrager om de deelnemers alleen op de hoogte te brengen van een

kalkscore van de kransslagaderen van 1.000 of hoger kan de commissie dan ook niet begrijpen op grond van het klinisch nut.

De commissie vindt dat de deelnemer en zijn huisarts niet actief moeten worden geïnformeerd over een verhoogde kalkscore van boven de 1.000 alsof dat klinisch nuttige informatie zou zijn. Op basis van andere overwegingen mag de deelnemer (en eventueel de huisarts) wel zijn kalkscore horen, maar alleen als hij daar zelf om vraagt en alleen als onderzoeksinformatie zonder klinische consequentie.

4.3 Stralingsbelasting

De kalkscore wordt bepaald met een CT-scan waarvoor ioniserende straling nodig is. Blootstelling aan ioniserende straling levert cumulatieve risico's voor de gezondheid op. Op lange termijn is het belangrijkste risico een verhoogde kans op kanker. De commissie vindt de stralingsbelasting van de CT-scans in het voorgestelde onderzoek in overeenstemming met het wetenschappelijk belang van het onderzoek, mede gezien de gemiddelde leeftijd van de deelnemers.

De kans op gezondheidschade, met name kanker, door ioniserende straling is cumulatief met elke stralingsdosis. De periode tussen de stralingsblootstelling en de openbaring van kanker kan tientallen jaren duren. In het algemeen geldt dat, hoe lager de leeftijd is, hoe meer celdeling er nog plaatsvindt in het lichaam en hoe gevoeliger men is voor ioniserende straling.



In radiodiagnostiek wordt daarom bij de dosering van straling het principe genaamd ALARA toegepast: *as low as reasonably achievable*, oftewel een stralingsdosis die zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is voor het diagnostische doeleind.¹⁵ De commissie onderschrijft dat principe ook voor wetenschappelijk onderzoek.

Recent is een richtlijn opgesteld voor de stralingsdosis binnen wetenschappelijk onderzoek.¹⁶ De commissie vindt deze stralingsdosisrichtlijn in overeenstemming met de bedoeling van het ALARA-principe en goed toepasbaar bij toetsing van een onderzoek met straling aan de WBO. Zoals in hoofdstuk 2 is uiteengezet is de maximale stralingsbelasting 3,2 mSv. De commissie constateert op grond van de richtlijn dat voor het doel van dit onderzoek en voor deze leeftijdscategorie de maximale stralingsdosis ruim binnen de toelaatbare grenzen valt.

4.4 Nevenbevindingen

Nevenbevindingen zijn variaties of afwijkingen die bij bepaald (diagnostisch) onderzoek of screening ‘spontaan’ worden gevonden die dus niet te vermijden zijn, maar waarnaar men niet primair op zoek was. In het algemeen geldt: hoe meer en uitgebreider het onderzoek, des te groter de kans op nevenbevindingen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat met het stijgen van de leeftijd de kans op nevenbevindingen bij beeldvormend onderzoek toeneemt.^{17,18} Volgens de Gezondheidsraad moet er bij nevenbevindingen in algemene zin vanuit worden gegaan dat die voor het individu

vooral onzekerheden of andere nadelen met zich meebrengen.^{17,19,20}

Nevenbevindingen kunnen bijvoorbeeld leiden tot psychisch belastende kennis over een ziekterisico waar niets aan te doen is, of belastende vervolgonderzoeken of behandelingen die soms zelf tot schade aan de gezondheid kunnen leiden (iatrogene schade).

Voor de deelnemers aan het voorgestelde onderzoek geldt, gezien hun gemiddelde leeftijd, dat de kans op nevenbevindingen vergeleken met jongere mensen groot is. Daarbij zal het rapporteren daarvan aan de deelnemer (en eventueel diens huisarts) in de meeste gevallen uiteindelijk, mede vanwege de leeftijd, niet tot gezondheidswinst of levensverlenging leiden. Een klein deel van de nevenbevindingen kan tot nader medisch onderzoek, follow up en zo mogelijk behandeling leiden, waarbij niet op voorhand duidelijk is dat (zelfs) hierbij voor deze deelnemers de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen.

Bovendien vallen de kosten van vervolgonderzoek naar en behandeling van nevenbevindingen buiten dit wetenschappelijk onderzoek. Die zullen daarom uit de zorgpremies betaald worden. Afhankelijk van de stand van het eigen risico van de deelnemer kan dit bij de noodzaak tot terugkerend medisch onderzoek tot hoge kosten leiden.

Er is een essentieel onderscheid tussen nevenbevindingen, die spontaan worden gevonden en bevindingen waarnaar men actief op zoek is



gegaan. In de aanvraag wordt beschreven dat routinematig al het beeldmateriaal binnen enkele weken na de beeldopname bestudeerd wordt op de aanwezigheid van tevoren gedefinieerde bevindingen die buiten de onderzoeksvraag liggen. Er wordt met andere woorden een additionele vorm van screening aangeboden op diverse andere afwijkingen.

Zoals geldt voor alle vormen van screening kunnen de deelnemers hierbij aanzienlijk nadeel ondervinden, zoals (nodeloze) ongerustheid en blootstelling aan mogelijk ingrijpend en risicovol vervolgonderzoek. Het mogelijke voordeel van vroege opsporing weegt daar niet vanzelfsprekend tegen op. Omdat de kans op bevindingen groter is wanneer er actief naar afwijkingen gezocht wordt, gaan de nadelen die voor nevenbevindingen gelden des te meer op voor actief zoeken. De commissie vindt dat deelnemers hiertegen moeten worden beschermd, door niet actief te zoeken naar afwijkingen en alleen (klinisch relevante) nevenbevindingen in eigenlijke zin (oftewel spontaan gevonden afwijkingen) terug te koppelen.

05 overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Een derde vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen. Het is van belang dat deelnemers vooraf goed worden geïnformeerd over het wetenschappelijke doel van het onderzoek en de risico's ervan, met name over stralingsrisico, nevenbevindingen, en mogelijke kosten. De commissie vindt de informatiefolder en het toestemmingsformulier niet volledig en niet begrijpelijk genoeg en stelt als voorwaarde dat de aanvrager beide voor aanvang van het onderzoek herziet op grond van haar aanwijzingen.

5.1 Volledigheid informatie

Doel wetenschappelijk

Het is belangrijk dat de doelgroep goed begrijpt dat het onderzoek gericht is op vooruitgang van de wetenschap en niet op de gezondheid van de individuele deelnemers. Dit moet duidelijker worden uitgelegd in de informatiefolder.



De risico's

De folder bevat onder meer informatie over de gevolgen van blootstelling aan straling, over de mogelijkheid dat de CT-scans laten zien dat de deelnemer relatief veel aderverkalking heeft (hoge kalkscores) in bloedvaten die het hart van bloed voorzien (kransslagaderen) en over de mogelijkheid dat het onderzoek nevenbevindingen oplevert.

Het is van belang dat de genodigden goed begrijpen wat de risico's zijn van deelname aan het onderzoek. De commissie vindt dat de risico's duidelijker vermeld moeten worden in de informatiefolder.

De genodigden worden niet expliciet gewezen op de mogelijke psychische en fysieke gevolgen van nevenbevindingen, en op de mogelijke financiële gevolgen daarvan. Zo worden genodigden er niet op gewezen dat wanneer deelname leidt tot een medisch vervolgonderzoek de kosten die daaraan verbonden zijn onder het eigen risico vallen.

In de folder moet het risico van straling beter naar voren worden gebracht. De commissie denkt dat bij het kwantificeren en kwalificeren van het risico de richtlijn van de Nederlandse Commissie voor stralingsdosimetrie inhoudelijk behulpzaam kan zijn.¹⁶

Patiënten informatie, toestemmingsformulier en recht op niet weten

De informatie en het toestemmingsformulier behoeven aanpassing omtrent nevenbevindingen en het recht op niet weten. In de informatie

staat alleen vermeld dat de deelnemers kunnen aangeven of ze willen dat hun huisarts op de hoogte wordt gebracht van nevenbevindingen. Ook in het toestemmingsformulier wordt alleen de optie voor het al dan niet informeren van de huisarts gegeven. Het moet voor de deelnemers duidelijk zijn dat zij in principe zelf bepalen of zijzelf (en desgewenst hun huisarts) van een nevenbevinding op de hoogte worden gesteld of niet. Daar mag alleen na zorgvuldige afweging van worden afgeweken als de deelnemer anders een onevenredig risico loopt op gezondheidsschade en er maatregelen mogelijk zijn om die schade tegen te gaan of te verminderen. Het toestemmingsformulier moet de deelnemers wijzen op dit 'recht op niet weten', zoals vastgelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (zie artikel 7:449 BW).

Geen direct nut van de kalkscore

De commissie heeft geconstateerd dat er geen direct klinisch nut is van de kalkscore van de kransslagaderen, ook niet van een score van 1.000 of meer. In de informatie moet dus gesteld worden dat de kalkscore niet standaard wordt meegedeeld. De kalkscore van de kransslagaderen wordt alleen op verzoek van de deelnemer gegeven, waarbij duidelijk wordt gemaakt dat de score (ongeachte de hoogte) geen directe klinische consequenties heeft.

In het toestemmingsformulier hoeft daarom ook niet speciaal gewezen te worden op de kalkscore.



5.2 Begrijpelijkheid informatie

Zowel de informatiebrief als het toestemmingsformulier zijn lastig te begrijpen voor deelnemers die lager opgeleid zijn. Die moeten daarom worden herzien. De aanvrager zou daarbij moeten letten op:

- begrijpelijke taal op niveau B1. Dat wil zeggen actieve schrijfstijl met concrete voorbeelden, eenvoudige woorden die iedereen kent en korte en duidelijke zinnen;
- gebruik van dezelfde terminologie in de informatiefolder en het toestemmingsformulier. Bijvoorbeeld niet in de folder ‘beroerte’ gebruiken en in het toestemmingsformulier ‘herseneninfarct’.

Voor het toestemmingsformulier beveelt de commissie aan om als basis het standaardformulier van de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) te gebruiken.

06 belang volksgezondheid

Vergunning voor wetenschappelijk (bevolkings)onderzoek kan geweigerd worden als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. Volgens de commissie biedt de eis van ‘het belang van de volksgezondheid’ geen grond om het voorgestelde onderzoek een vergunning te weigeren. Het onderzoek is gericht op het vergroten van de kennis over risicofactoren voor hart- en vaatziekten, een serieus volksgezondheidsprobleem.

07 advies aan de staatssecretaris van VWS

In dit advies heeft de commissie in het kader van de WBO een vergunningaanvraag beoordeeld van het ErasmusMC, voor de uitvoering van een deelonderzoek binnen het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO). De aanvrager wil met behulp van CT-scans de ontwikkeling van aderverkalking nagaan sinds een vorige CT-scan van ruim tien jaar geleden.

De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS om de vergunning te verlenen voor in totaal zeven jaar: ongeveer twee jaar voor het uitvoeren van de CT-scans en ongeveer vijf jaar voor het prospectieve onderzoek, onder de volgende voorwaarden:

- De aanvrager koppelt alleen nevenbevindingen in eigenlijke zin terug. Het gaat dus alleen om spontaan gevonden (niet te vermijden) afwijkingen en aandoeningen. De aanvrager zoekt dus niet actief naar afwijkingen en aandoeningen bij de deelnemers.
- De aanvrager houdt geen grenswaarde van 1.000 aan voor het informeren over de kalkscore. De kalkscore wordt, ongeacht de hoogte, alleen meegedeeld als de deelnemer daar om vraagt en alleen als neutrale informatie zonder klinische consequenties.
- De aanvrager past de informatiefolder en het toestemmingsformulier aan. De commissie beveelt aan bij de vergunningverlening het voorbe-



houd te maken dat het onderzoek pas van start kan gaan als de aanvrager de informatie conform het advies herzien heeft.

literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatienr. 2004/01WBO
- ² Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op harten vaatziekten*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/09
- ³ Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, e.a. *The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update*. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(8): 661-708. 10.1007/s10654-015-0082-x.
- ⁴ Bos D, Portegies ML, van der Lugt A, Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. *Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study*. *JAMA Neurol* 2014; 71(4): 405-11. 10.1001/jamaneurol.2013.6223.
- ⁵ Leening MJ, Kavousi M, Heeringa J, van Rooij FJ, Verkroost-van Heemst J, Deckers JW, e.a. *Methods of data collection and definitions of cardiac outcomes in the Rotterdam Study*. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(3): 173-85. 10.1007/s10654-012-9668-8.
- ⁶ Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, e.a. *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S49-73. 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- ⁷ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, e.a. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-81. 10.1093/eurheartj/ehw106.
- ⁸ Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. *Imaging of atherosclerosis*. *Annu Rev Med* 2011; 62: 25-40. 10.1146/annurev-med-041709-133809.
- ⁹ Terry JG, Carr JJ, Tang R, Evans GW, Kouba EO, Shi R, e.a. *Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8): 1723-8. 10.1161/01.ATV.0000173418.42264.19.
- ¹⁰ Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, e.a. *Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver*.



- AJR Am J Roentgenol 2007; 188(5): 1307-12. 10.2214/AJR.06.0992.
- ¹¹ Wolff L, Bos D, Murad SD, Franco OH, Krestin GP, Hofman A, e.a. *Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17(12): 1361-7. 10.1093/ehjci/jew174.
- ¹² Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. *Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema*. Eur Respir J 2001; 18(4): 720-30.
- ¹³ Muller NL, Coxson H. *Chronic obstructive pulmonary disease. 4: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2002; 57(11): 982-5.
- ¹⁴ *Cardiovasculair risicomanagement*. Huisarts Wet 2012; 55(1): 14-28.
- ¹⁵ Gezondheidsraad. *Risico's van blootstelling aan ioniserende straling*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/03.
- ¹⁶ Nederlandse commissie voor stralingsdosimetrie. *Human Exposure to Ionising Radiation for Clinical and Research Purposes: Radiation Dose & Risk Estimates*,. 2016.
- ¹⁷ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.
- ¹⁸ Orme NM, Fletcher JG, Siddiki HA, Harmsen WS, O'Byrne MM, Port JD, e.a. *Incidental findings in imaging research: evaluating incidence, benefit, and burden*. Arch Intern Med 2010; 170(17): 1525-32. 10.1001/archinternmed.2010.317.
- ¹⁹ Gezondheidsraad. *Doorlichten doorgelicht: gepast gebruik van health checks*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/05.
- ²⁰ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/10.



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 Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken en Klimaat. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. WBO: onderzoek naar kalkscore en hart- en vaatziekten.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/19.

Auteursrecht voorbehouden

