

WBO: proefbevolkingsonderzoek naar longkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2021/25, Den Haag, 9 juni 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding	4	05 Belang van de volksgezondheid	18
1.1 Vergunningaanvraag	4		
1.2 Roken in Nederland	5	06 Advies	19
1.3 Rokers overlijden vaak eerder, niet alleen aan longkanker	5		
1.4 Getoetste WBO-criteria	6	Literatuur	20
02 Wetenschappelijke deugdelijkheid	8		
2.1 Deugdelijkheid van proefbevolkingsonderzoek naar longkanker	8		
2.2 Deugdelijkheid van 4-IN-THE LUNG-RUN	8		
03 Nut-risicoverhouding	12		
3.1 Wetenschappelijk nut van 4-IN-THE-LUNG-RUN	12		
3.2 Nut-risicoverhouding van 4-IN-THE-LUNG-RUN voor de deelnemers	12		
3.3 Kalkscore en longventilatie meten met de CT-scan	14		
04 Wettelijke regels van medisch handelen	16		
4.1 Informatievoorziening voor de deelnemers	16		
4.2 Toestemmingsprocedure	17		



samenvatting

Het Erasmus MC Rotterdam heeft een vergunning aangevraagd voor de studie 4-IN-THE-LUNG-RUN, een proefbevolkingsonderzoek naar longkanker. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft op verzoek van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) getoetst of de vergunningaanvraag voldoet aan de eisen van de Wet op het bevolkingsonderzoek.

Nederland kent geen bevolkingsonderzoek naar longkanker. De onderzoeksvraag gaat over de uitkomsten van jaarlijks of tweejaarlijks screenen – als een dergelijk bevolkingsonderzoek zou worden ingevoerd onder zware rokers. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek voldoende wetenschappelijk deugdelijk is en dat de nut-risicoverhouding acceptabel is. Er is geen sprake van gepersonaliseerde of getailorde werving,

zodat het onderzoek daarover geen uitspraak kan doen. De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS de vergunning te verlenen onder een aantal voorwaarden. Zo moeten de informatie voor de deelnemers en de toestemmingsprocedure worden aangepast. Ook moeten andere bevindingen dan longkanker zo veel mogelijk worden vermeden. Data over kalkscore en longventilatie mag de aanvrager met toestemming van de deelnemers wel onderzoeken, maar zonder terugkoppeling van de resultaten naar deelnemer en huisarts. Ook mag daarbij geen extra ioniserende straling gebruikt worden.



01 inleiding

Het Erasmus MC Rotterdam heeft een vergunning aangevraagd voor de studie 4-IN-THE-LUNG-RUN, een proefbevolkingsonderzoek naar longkanker. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vroeg hierover de Gezondheidsraad op 1 oktober 2020 om advies. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag getoetst aan de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De commissie heeft de aanvrager enkele keren de gelegenheid gegeven zijn aanvraag mondeling en schriftelijk toe te lichten. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 9 juni 2021 aan de staatssecretaris aangeboden.

De samenstelling van de commissie staat achterin dit advies.

De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op

www.gezondheidsraad.nl.

1.1 Vergunningaanvraag

Nederland kent geen bevolkingsonderzoek naar longkanker. De aanvrager wil in internationaal verband onderzoek doen naar het screeningsinterval van een dergelijk bevolkingsonderzoek – als dat zou worden ingevoerd onder zware rokers. De primaire onderzoeksvraag is of er volgens de hypothese inderdaad geen klinisch relevant verschil zou bestaan tussen jaarlijks of tweejaarlijks screenen met een CT-scan van de longen (CT) voor het vinden van laagstadium longkanker.¹ Het betreft een studie in vijf Europese landen, waaraan naast Nederland ook Duitsland,

Frankrijk, Italië en Spanje deelnemen. Het onderzoek richt zich op zware rokers en ex-rokers in de leeftijdsgroep van 60-79 jaar, zowel mannen als vrouwen. Met ‘pakjaren’ wordt geschat hoe lang een roker zwaar heeft gerookt, waarbij 1 pakjaar staat voor het equivalent van een jaar lang 20 sigaretten per dag roken (dus 2 jaar 10 sigaretten per dag is ook 1 pakjaar). Omdat niet bekend is wie zo veel rookt of heeft gerookt, zullen in drie regio’s in Nederland alle mensen van 60-79 jaar worden aangeschreven en informatie ontvangen via brochures en websites.

Wie van hen wil deelnemen moet 35 of meer pakjaren hebben en niet of minder dan 10 jaar geleden zijn gestopt met roken. Daarnaast kan men deelnemen als op basis van een risicovragenlijst (PLCOm2012) de kans om binnen zes jaar longkanker te ontwikkelen (6-jaarsrisico op longkanker) 2,6% of hoger wordt geschat.² Voor de studie heeft de aanvrager 24.000 deelnemers nodig, 7.500 uit Nederland.

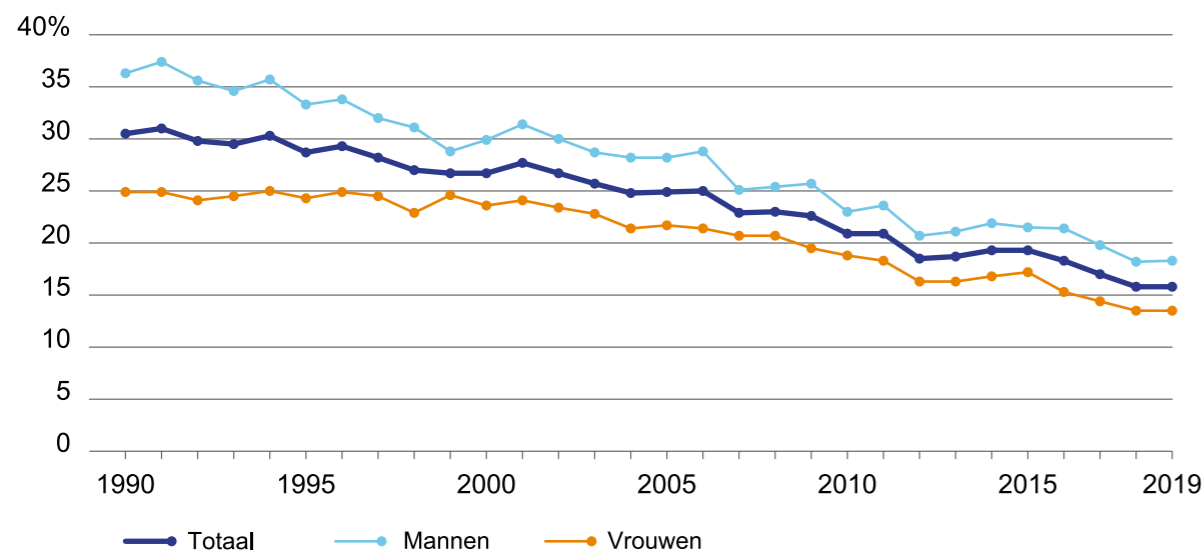
Naast de primaire onderzoeksvraag heeft de aanvrager nog een aantal secundaire onderzoeksvragen. Zo wil hij onderzoek doen naar biomarkers voor screening op longkanker en surveillance na longkanker. En omdat die ziektes ook meer voorkomen bij rokers en zij een groter risico hebben op een ernstig verloop, wil hij op de CT’s ook kijken naar het risico op hart- en vaatziekten met een kalkscore van de kransslagaderen, en naar COPD met indicaties voor longemfyseem, en naar infectie met het coronavirus SARS-CoV-2 dat Covid-19 kan veroorzaken. Daarnaast wil hij onder de voor screening uitgenodigde mensen onderzoek doen naar de



effecten van verschillende vormen van informatievoorziening over risico op longkanker en bevolkingsonderzoek daarnaar.

1.2 Roken in Nederland

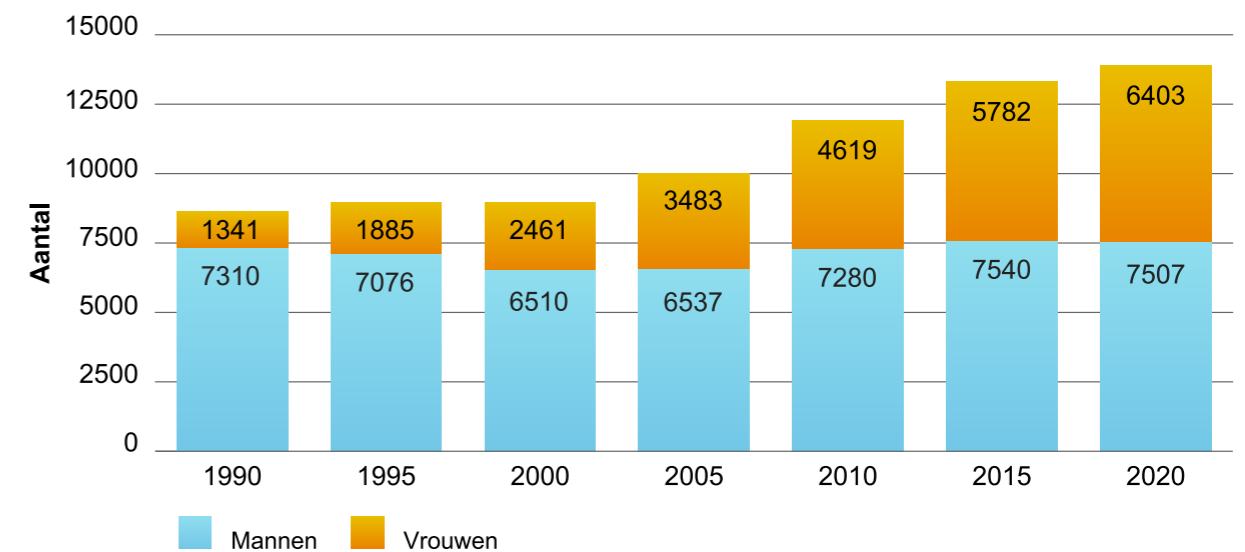
Sinds 1990 is in Nederland het percentage dagelijkse rokers van 18 jaar en ouder gedaald tot bijna 18% (figuur 1).³ Mannen roken nog steeds vaker en ook vaker dagelijks dan vrouwen, maar het verschil is ondertussen vrij klein geworden (minder dan 5%). In de definitie van het CBS en het Trimbos-instituut roken zware rokers gemiddeld 20 sigaretten of meer per dag, en matige rokers minder dan 20 sigaretten per dag. Van de ruim 13 miljoen volwassen Nederlanders van 18 jaar en ouder zijn er circa 400.000 (3,0%) zware roker (zonder rekening te houden met pakjaren, zoals in de studie).



Figuur 1 Het percentage dagelijkse rokers in Nederland tussen 1990 en 2019

1.3 Rokers overlijden vaak eerder, niet alleen aan longkanker

De incidentie van longkanker (het aantal nieuwe gevallen van longkanker per jaar) is sinds 1990 flink gestegen (met circa 60%), vooral bij vrouwen (figuur 2). In 2020 kregen 7.507 mannen en 6.403 vrouwen longkanker.⁴

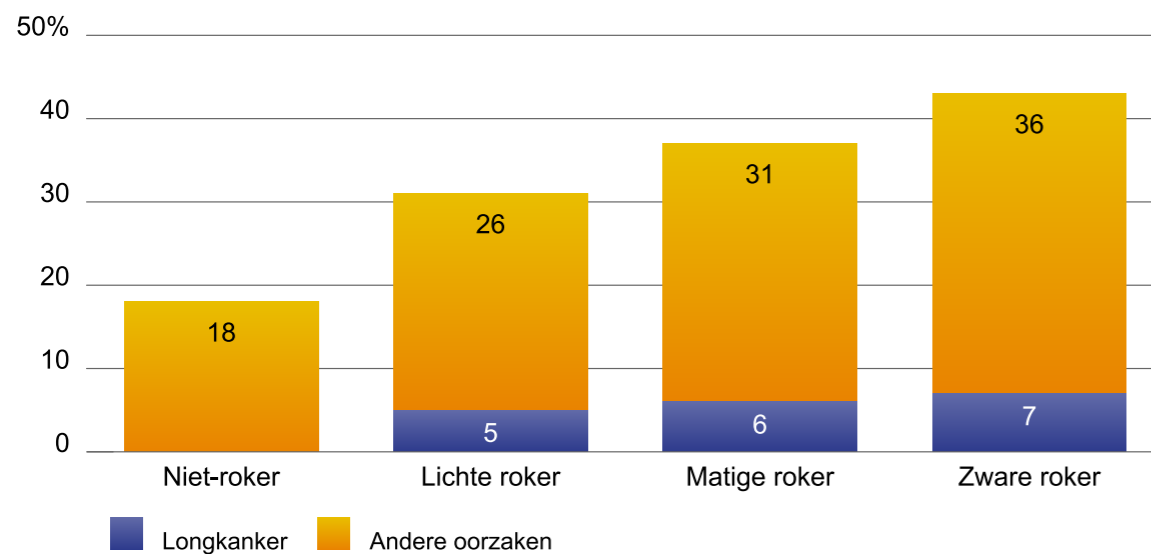


Figuur 2 Incidentie van longkanker in Nederland sinds 1990 voor mannen en vrouwen in absolute aantallen zonder correctie voor vergrijzing

De stijging komt door vergrijzing en doordat over de tijd het rookgedrag in Nederland is veranderd. Het duurt vaak lang voordat longkanker zich ontwikkeld heeft en klinisch wordt vastgesteld. Het zal daarom nog jaren duren voordat de afname in roken sinds de jaren 90 zichtbaar wordt in een daling in de incidentie van longkanker.



De levensverwachting van zware rokers is gemiddeld 13 jaar korter dan van nooit-rokers.⁵ Van de zware rokers van 50-59 overlijdt circa 13% binnen 10 jaar (10-jaarsmortaliteit) waarvan 3% door longkanker.⁶ In de leeftijd van 60-69 is de 10-jaarsmortaliteit 27% waarvan 7% door longkanker en van 70-79 61% en 6% door longkanker. Hoewel voor 60-79 jarigen de 10-jaarsmortaliteit in totaal hoger is voor zware rokers, is het percentage overlijden door longkanker nagenoeg onafhankelijk van het rookgedrag, zowel absoluut (5-7%) als in percentage van het totaal aantal doodsoorzaken (16%) (figuur 3).



Figuur 3 Het geschatte percentage mensen van 60-79 jaar dat binnen 10 jaar overlijdt aan longkanker en aan andere oorzaken, naar rookgedrag

1.4 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningsaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO (zie kader reikwijdte WBO):

- Er is sprake van aanbod van screening aan proefpersonen.
- Het aanbod is gericht op een categorie van de gehele bevolking, namelijk mannen en vrouwen van 60-79 jaar die lang en veel roken of hebben gerookt.
- Het onderzoek is gericht op het opsporen van longkanker.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van de deelnemers, want zij krijgen terugkoppeling over de CT-scans van de longen.

Het proefbevolkingsonderzoek is vergunningplichtig omdat het gaat om bevolkingsonderzoek naar (long)kanker. Bovendien wordt voor de CT-scans van de longen gebruikgemaakt van ioniserende straling.



Reikwijdte 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.'

(artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken 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)

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO stelt aan bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning is vereist (zie kader WBO-criteria vergunning). Het advies van de commissie heeft betrekking op de:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (hoofdstuk 2)
- nut-risicoverhouding (hoofdstuk 3)
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (hoofdstuk 4).

In hoofdstuk 5 gaat de commissie in op het belang van de volksgezondheid en in hoofdstuk 6 formuleert zij haar advies.

De commissie toetst in dit advies uitdrukkelijk alleen het

proefbevolkingsonderzoek 4-IN-THE-LUNG-RUN aan de WBO.

Ook waar zij het belang van bevolkingsonderzoek naar longkanker voor de volksgezondheid bespreekt is dat slechts in het licht van dit proefbevolkingsonderzoek.

WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

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

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert

(artikel 7, tweede lid WBO).

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.

(artikel 7, derde lid WBO)

Onder meer voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is gelden aanvullende eisen, onder meer met betrekking tot de over het onderzoek aan kandidaat-proefpersonen te verstrekken informatie (artikel 3, derde lid WBO & artikel 3, Besluit Bevolkingsonderzoek)



02 wetenschappelijke deugdelijkheid

Het eerste vereiste van de WBO is dat het proefbevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het in ieder geval om de vraag of de doelstellingen van het onderzoek relevant zijn en gerealiseerd kunnen worden met de voorgestelde onderzoeksopzet. De commissie oordeelt dat dit in voldoende mate het geval is.

2.1 Deugdelijkheid van proefbevolkingsonderzoek naar longkanker

Volgens het Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) kan screening op longkanker bij zware rokers de sterfte door longkanker onder mannen met bijna een kwart reduceren.⁷

De deelnemers aan het NELSON waren in eerste instantie alleen mannen van 50 tot 74 jaar met 30 of meer pakjaren, die niet of minder dan 15 jaar geleden gestopt waren met roken. Later kon nog een klein aantal vrouwen deelnemen, daarom zijn (vrijwel) alle uitspraken over de studie gebaseerd op de gegevens van de mannelijke deelnemers. Na minimaal 10 jaar follow-up stierven er in de gescreende groep 160 mannen aan longkanker en in de controlegroep 210, een statistisch significante relatieve reductie van 24% (95% betrouwbaarheidsinterval 6-39%). Het effect leek voor

vrouwen iets hoger dan voor mannen, maar door gebrek aan power kon dat niet met voldoende statistische zekerheid worden geduïd.

Rokers hebben in vergelijking met niet-rokers een hoger risico om te overlijden, ook aan andere oorzaken dan longkanker.

Proefbevolkingsonderzoek naar kanker – ook het NELSON – wordt echter niet opgezet om een verschil in sterfte aan alle oorzaken statistisch aan te tonen, omdat studies dan onevenredig groot, langdurig en kostbaar zouden moeten zijn.^{8,9} Hoewel nog onzeker is in hoeverre bevolkingsonderzoek naar longkanker leidt tot meer levensjaren, vindt de commissie voldoende vaststaan dat het leidt tot minder sterfte door longkanker.^{7,10} Zij vindt dat dit voldoende aanleiding kan geven voor verder proefbevolkingsonderzoek naar longkanker.

2.2 Deugdelijkheid van 4-IN-THE LUNG-RUN

In 4-IN-THE LUNG-RUN wil de aanvrager primair onderzoeken of deelnemers aan longkankerscreening na een eerste negatieve CT-scan verantwoord toe kunnen met een tweejaarlijks interval voor de volgende CT-scan (interventiegroep) of dat toch een jaarlijks interval beter is (controlegroep). In de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en darmkanker is het interval tweejaarlijks en in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker eerst 5 jaar en op latere leeftijd 10 jaar.

In vergelijking daarmee zou een jaarlijkse CT-scan van de longen een onevenredig grote belasting kunnen betekenen voor de deelnemers.



Daarbij leidt onnodig vaak screenen vooral tot extra foutpositieven en overdiagnose en niet of nauwelijks tot extra vroegopsporing van longkanker, laat staan minder longkankersterfte. Daarom vindt de commissie het een deugdelijke onderzoeksvraag.

De hypothese van de aanvrager is, dat er geen klinisch relevant verschil bestaat (*non-inferiority*) in de detectie van laagstadium longkanker (stadium I en II) tussen de interventie- en de controlegroep. In het NELSON werd in de gescreende groep longkanker in meer dan de helft van de gevallen in stadium I gevonden, terwijl in de niet gescreende controlegroep meer dan de helft in stadium 4 werd gevonden. Volgens de cijfers van het Integraal kankercentrum is in stadium I de overleving 10 jaar na de diagnose longkanker zo'n 45% en in stadium 4 maar 2%. Oftewel vooral mensen met laagstadium longkanker kunnen profiteren van screening op longkanker. Daarom vindt de commissie dat een geschikte primaire uitkomstmaat.

Een proefbevolkingsonderzoek (een wetenschappelijk onderzoek zoals 4-IN-THE-LUNG-RUN naar effecten van screening) kan alleen gerechtvaardigd zijn als de onderzoeksvraag niet op minder belastende wijze beantwoord kan worden. Daarom vroeg de commissie zich af of de primaire onderzoeksvraag ook beantwoord kan worden op basis van bestaande data. Met modellering van bestaande data hoeven er immers geen nieuwe deelnemers belast te worden. In het NELSON was het

interval tussen de eerste en de tweede ronde 1 jaar, tussen de tweede en derde ronde 2 jaar en tussen de derde en vierde ronde 2,5 jaar, zodat er voor modellering van jaarlijks of tweejaarlijks screenen empirische data zijn, weliswaar in verschillende screeningsrondes.⁷ De commissie denkt dat er onvoldoende bewijskracht is te verkrijgen uit de bestaande data uit verschillende screeningsrondes om een keuze tussen jaarlijks of tweejaarlijks screenen op longkanker te kunnen verantwoorden. De commissie vindt daarom dat er voldoende rechtvaardiging is voor een proefbevolkingsonderzoek als 4-IN-THE-LUNG-RUN.

Steekproefomvang

In de gerandomiseerde studieopzet in vijf Europese landen met in totaal 24.000 deelnemers (waarvan 7.500 in Nederland) met een eerste negatieve CT-scan van de longen, krijgt de helft jaarlijks (controlegroep) en de andere helft tweejaarlijks (interventiegroep) een CT-scan van de longen. De keuze voor 70% power en een eenzijdig significantieniveau van 5% voor de steekproefomvang is ongebruikelijk laag. Toch denkt de commissie dat de steekproefomvang groot genoeg is, omdat de aanvrager a priori uitgaat van 20% verschil tussen tweejaarlijks en jaarlijks screenen met daar bovenop een eenzijdige non-inferioriteitsmarge van 15%.

De WBO schrijft voor dat er genoeg deelnemers worden uitgenodigd: niet te weinig en niet te veel. Daarbij betreft de commissie ook het aantal



deelnemers dat nodig is om mogelijk relevante secundaire onderzoeksvragen te beantwoorden. Bijvoorbeeld voor de vragen over de effectiviteit van biomarkers en vragen over hoogstadium tumoren is het aantal van 24.000 deelnemers niet te veel. Al met al vindt de commissie daarom dat de aanvrager niet te weinig en niet te veel deelnemers uitnodigt om de onderzoeksvragen te beantwoorden.

Haalbaarheid

De commissie heeft alleen de haalbaarheid van 4-IN-THE-LUNG-RUN in Nederland beschouwd. Het Trimbos-instituut heeft geen directe cijfers over het aantal pakjaren maar kan wel globaal schatten dat in Nederland circa 200.000 mensen voldoen aan de studiecriteriën, waarvan iets meer dan 50.000 ex-rokers.³ Na een globale schatting betwijfelt de commissie of er voldoende potentiële deelnemers wonen in de drie geselecteerde regio's in Nederland. Dat ziet zij echter niet als een belangrijk afbreukrisico van de studie, omdat enerzijds het aantal studieregio's in Nederland kan worden uitgebreid en anderzijds de andere deelnemende landen naar verwachting zo nodig meer deelnemers kunnen includeren.

Deelname op basis van longkankerrisico

Wie kan deelnemen bepaalt de aanvrager aan de hand van de rookgeschiedenis én op basis van het geschatte 6-jaarsrisico op longkanker (zonder screening). Beide worden vastgesteld aan de hand van de vragenlijst PLCOm2012, die is afgeleid van de Amerikaanse

PLCO-studie (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*) en de NLST (*National Lung Screening Trial*).² Er zijn online rekentools gemaakt van de PLCOm2012, één op basis van het volledige en één op basis van een vereenvoudigd model (met alleen rookgeschiedenis).^{11,12} In het volledige model zijn naast rookgeschiedenis en leeftijd, ook etniciteit, opleiding, BMI, COPD, kanker in de voorgeschiedenis en longkanker in de familie opgenomen. In andere landen worden met name etniciteit en opleiding veelal anders gedefinieerd en ingedeeld dan in de online tool die op de VS is gebaseerd. Dat kan beïnvloeden wie wel en wie niet in aanmerking komt voor deelname.¹³ Op basis van een schatting van het Trimbos-instituut hebben in Nederland ongeveer 200.000 van de dagelijkse rokers en ex-rokers van 60-79 jaar minimaal 35 pakjaren en zijn ze niet of niet meer dan 10 jaar gestopt met roken.³ Hier komt nog een onbekend aantal mensen bovenop die volgens de rookgeschiedenis niet in aanmerking zouden komen, maar wel als daarbij de andere factoren in het model bij de selectie worden betrokken. In een Australische studie lag het percentage rokers dat in aanmerking kwam voor deelname met alleen leeftijd en rookcriteria 3 procentpunt lager dan met het model. In 4-IN-THE-LUNG-RUN zal dat verschil veel kleiner zijn, omdat de criteria voor deelname veel strenger zijn en daarom het afkappunt voor deelname bijna tweemaal zo hoog ligt. Daarbij lijkt het model per saldo gunstig, zodat het volgens de commissie aangewezen kan zijn om het model verder te valideren in verschillende populaties, zoals de studiepopulatie van 4-IN-THE-LUNG-RUN.



Informatievormen zonder informatie-op-maat

De beschrijving van het onderzoek naar de verschillende informatie-condities waaraan respondenten worden toegewezen moet volgens de commissie op een aantal punten worden aangepast. Zo rapporteert de aanvrager maatwerk te leveren door gebruik te maken van *tailoring* (conditie C). Van personalisatie of *tailoring* is sprake wanneer respondenten op basis van demografische kenmerken (bijvoorbeeld sekse) of socio-cognitieve kenmerken (bijvoorbeeld risicoperceptie) worden toegewezen aan een conditie die informatie op maat aanbiedt voor dit specifieke kenmerk. Daar is in dit onderzoek geen sprake van: respondenten krijgen in alle condities dezelfde informatie aangeboden, alleen de vorm en/of het medium verschilt (folder, eenvoudige website, uitgebreide website). De suggestie van gepersonaliseerde en getailorde werving moet daarom vermeden worden, omdat het onderzoek daarover geen wetenschappelijk deugdelijke uitspraken kan doen.



03 nut-risicoverhouding

Het tweede vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek een gunstige nut-risicoverhouding moet hebben. De commissie vindt het wetenschappelijk nut van het proefbevolkingsonderzoek en de verwachte daling van de sterfte aan longkanker voldoende opwegen tegen de risico's van foutpositieve uitslagen en overdiagnose en onzekerheid over de gewonnen levensjaren. Andere bevindingen dan longkanker moeten echter zo veel mogelijk worden vermeden. Data over kalkscore en longventilatie mag de aanvrager met toestemming van de deelnemers wel onderzoeken, echter zonder terugkoppeling van de resultaten naar deelnemer en huisarts en op voorwaarde dat er geen extra ioniserende straling voor nodig is.

3.1 Wetenschappelijk nut van 4-IN-THE-LUNG-RUN

De commissie vindt dat het proefbevolkingsonderzoek 4-IN-THE-LUNG-RUN kan leiden tot kennis over implementatie van longkanker-screening.¹ Als screening op longkanker tweejaarlijks in plaats van jaarlijks kan, is dat minder belastend voor de deelnemers onder andere doordat zij cumulatief aan minder straling worden blootgesteld. Daarbij komt dat beter overeen met de andere bevolkingsonderzoeken, met name naar borst- en darmkanker. Daarnaast kan het fundamentele kennis opleveren over biomarkers die (meer) risicoprofilering mogelijk kunnen maken, vooral binnen bevolkingsonderzoek naar longkanker.

3.2 Nut-risicoverhouding van 4-IN-THE-LUNG-RUN voor de deelnemers

In tabel 1 staan de kosten en effecten van de studie 4-IN-THE-LUNG-RUN voor de in totaal verwachte 24.000 deelnemers in de vijf deelnemende Europese landen, zoals modelmatig is geschat door de aanvrager.

Tabel 1 Kosten en effecten in 4-IN-THE-LUNG-RUN

Aantal deelnemers	Totaal	Jaarlijks	Tweejaarlijks	Verschil #	Verschil %**
CT-scans	66.300	39.000	27.300	-11.700	
Indicatie herhaalscan	7.709	4.160	3.549	-611	2,3%
Test-positieven	1.326	780	546	-234	0%
Foutpositieven (FP)	750	441	309	-132	0%
Longkanker zonder voordeel*	316	201	115	-86	-0,1%
Overdiagnose	38	20	18	-2	0%
Longkankersterfte voorkómen	222	118	104	-14	0,1%
Totale kosten CT's	€ 11.101.350	€ 6.474.000	€ 4.627.350	€ 1.846.650	0%

*overlijden desondanks aan longkanker, of hadden ook zonder screening longkanker overleefd

**in verhouding tot het aantal CT-scans

Samengevat zouden volgens de aanvrager met de studie in totaal 222 gevallen van sterfte door longkanker worden voorkomen. De nadelen zijn dat bij ruim 1.300 mensen afwijkingen worden gevonden op de CT-scan, 750 foutpositieven, 316 mensen met longkanker zonder voordeel van screening (ze weten het alleen eerder en zouden desondanks toch aan longkanker overlijden of hadden het ook zonder screening overleefd),



38 gevallen van overdiagnose en er worden ruim 66.000 CT-scans gemaakt met ruim € 11 miljoen aan kosten.

Met tweejaarlijks in plaats van jaarlijks screenen schat de aanvrager de voorkomen sterfte aan longkanker in absolute zin lager in (respectievelijk 104 en 118). Maar in verhouding tot het aantal CT-scans valt het percentage voorkomen sterfte aan longkanker iets hoger uit: 0,4% respectievelijk 0,3%. De nadelen zouden in absolute zin juist flink lager zijn (tabelkolom verschil #), maar in verhouding tot het aantal CT-scans niet of nauwelijks verschillen (tabelkolom verschil %). Per voorkomen geval van sterfte door longkanker zou tweejaarlijks screenen minder CT-scans kosten.

Foutpositieven

De aanvrager verwacht in de studie in totaal 750 foutpositieven; 441 met jaarlijks en 309 met tweejaarlijks screenen. Omgerekend betekent dit dat van elke 1.000 positieve CT's er naar schatting 566 foutpositief zouden zijn, evenveel met jaarlijks als met tweejaarlijks screenen.

Om te weten dat het om een foutpositieve uitslag gaat, is in ieder geval een verwijzing naar de pulmonoloog nodig voor nog een CT en is men langere tijd in spanning over de definitieve uitslag. Inclusief de gevallen van longkanker was er in het NELSON bij 2,1% van alle CT-scans een verwijzing naar de pulmonoloog nodig.⁷ Bij meer dan de helft werd dan

geen longkanker gevonden. Soms moet een CT daarvoor na enige tijd weer worden herhaald of is een PET-scan nodig. Een enkele keer zijn er bipten of soms ook chirurgie nodig om vast te kunnen stellen dat er geen sprake is van longkanker.¹⁴

Longkankerdetectie met en zonder voordeel

Van de in totaal 576 (1.326-750) met screening gevonden gevallen van longkanker zou er bij 222 mensen longkankersterfte worden voorkomen. Omgerekend zouden er op iedere 1.000 mensen met longkanker gevonden met jaarlijks screenen 348 en met tweejaarlijks screenen 439 gevallen van longkankersterfte voorkomen worden ($1.000 \cdot 118/339$ en $1.000 \cdot 104/237$). Alle anderen hebben er geen voordeel van dat longkanker wordt ontdekt door screening. Bij de meesten wordt de diagnose longkanker alleen jaren eerder gesteld en ze komen uiteindelijk toch te overlijden aan longkanker of ze hadden longkanker ook zonder bevolkingsonderzoek overleefd: met jaarlijks screenen 593 en met tweejaarlijks 485 op de 1.000. De rest zijn gevallen van overdiagnose.

Overdiagnose

Overdiagnose is een van de grootste nadelen van bevolkingsonderzoek, omdat het gevallen van longkanker betreft die zonder bevolkingsonderzoek nooit aan het licht zouden zijn gekomen. Maar nu die tumoren door bevolkingsonderzoek bij hen wel aan het licht zijn gekomen, krijgen deze mensen wel een zware behandeling, passend bij het stadium waarin



de tumoren zijn gevonden. Volgens de aanvrager zullen er in 4-IN-THE-LUNG-RUN 38 gevallen van overdiagnose zijn: 20 bij jaarlijks screenen en 18 bij tweejaarlijks screenen. Hoewel tweejaarlijks screenen in absolute zin dus tot minder gevallen van overdiagnose zou leiden, leidt het voor de deelnemers met longkanker in verhouding tot meer gevallen van overdiagnose dan met jaarlijks screenen: 76 in plaats van 59 op de 1.000.

Voorkomen longkankersterfte

Volgens de cijfers van het Integraal kankercentrum is in Nederland de gemiddelde 5-jaarsoverleving van longkanker zonder bevolkingsonderzoek 17%. De aanvrager schat dat door deelname aan jaarlijks screenen de sterfte door longkanker zou worden voorkomen bij 35% van alle gevonden gevallen van longkanker en met tweejaarlijks screenen bij 44%. Maar zelfs voor longkanker in stadium 1, met gemiddeld de beste prognose, is de overleving 10 jaar na de diagnose slechts 45% zonder dat de curve afvlakt, zodat er ook meer dan 10 jaar na de diagnose nog mensen aan longkanker overlijden. Bovendien is de levensverwachting van zware rokers gemiddeld 13 jaar korter dan van niet-rokers, niet alleen door longkanker, zodat een aanzienlijk deel van deze zware rokers al aan een andere oorzaak zal zijn overleden en bij hen de facto sterfte aan longkanker niet meer kan worden voorkomen.⁵ In het NELSON waren er na een minimale follow-up van tien jaar evenveel gescreende mannen overleden (868) als niet-gescreende mannen (860), alleen minder vaak

aan longkanker (160 tegenover 210).⁷ De schattingen van de aanvrager kan de commissie niet verifiëren.

3.3 Kalkscore en longventilatie meten met de CT-scan

Naast de beoordeling van de CT-scans op longkanker doet de aanvrager ook een kalkscore en een meting van de longventilatie. Daarnaast kunnen er volgens de aanvrager nevenbevindingen zijn, zoals een verwijde buikaorta. De commissie heeft zich altijd op het standpunt gesteld dat nevenbevindingen in bevolkingsonderzoek, net als in de zorg, zo veel mogelijk moeten worden vermeden.^{15,16} Van nevenbevindingen is alleen sprake als het oog van de radioloog daar als het ware spontaan op valt tijdens het zoeken naar longkanker, zoals de genoemde verwijde buikaorta. Iedere andere bevinding dan longkanker moet alleen bekend worden gemaakt, als dat onmiskenbaar van belang is voor de prognose van de patiënt.

In 4-IN-THE-LUNG-RUN gaat het bij de kalkscore en longventilatie niet om nevenbevindingen, maar om secundaire bevindingen waarnaar actief wordt gezocht. Dat kan alleen akkoord zijn als het wetenschappelijk deugdelijk is om ook daarop te screenen en deze screening een gunstige nut-risicoverhouding heeft. Om verschillende redenen kan de commissie niet instemmen met de opzet van dit secundaire onderzoek in de aanvraag. Ten eerste blijkt uit het stralingsprotocol voor de CT-scan dat hiervoor extra straling nodig kan zijn. Dat vergroot de belasting van de



deelnemers. Ten tweede blijkt dat de aanvrager, de patiënt en de huisarts wil berichten over de kalkscore en de longventilatie, maar de huisarts kan zijn patiënt daarmee niet helpen. Over de kalkscore staat hoegenaamd niets in de richtlijn van de huisarts over hartvaatziekten, en over longventilatie staat niets in de huisartsrichtlijn over COPD. Tot slot heeft de commissie geen aanwijzing kunnen vinden dat longventilatie valide kan worden gemeten met een CT-scan. De commissie oordeelt daarom dat kalkscore en longventilatie wel mogen worden gescoord mits dat een valide wetenschappelijk doel dient. Maar de gegevens mogen niet individueel worden teruggekoppeld aan de deelnemer en de huisarts. De deelnemers moeten hierover apart worden geïnformeerd en om toestemming worden gevraagd voor deze metingen. Het stralingsprotocol moet worden beperkt tot alleen screening op longkanker, er mag geen extra straling worden toegepast voor andere bevindingen zoals kalkscore en longventilatie.



04 wettelijke regels van medisch handelen

Het derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). Om hieraan te voldoen moeten volgens de commissie de informatievoorziening en de toestemmingsprocedure worden aangepast.

4.1 Informatievoorziening voor de deelnemers

Zoals de commissie in dit advies betoogt, mogen de kalkscore en de longventilatiemeting alleen worden gemeten, niet worden teruggekoppeld. Dat moet overal in de informatievoorziening duidelijk zijn: met toestemming van de deelnemer mag alleen de meting worden gedaan, maar zonder individuele terugkoppeling. Daarnaast moet geïnformeerd worden dat er nevenbevindingen kunnen optreden, die alleen worden teruggekoppeld als dat onmiskenbaar van belang is voor de prognose. Daarbij moet het stralingsprotocol worden aangepast overeenkomstig het ALARA-principe voor straling (*as low as reasonably achievable*), zodat niet meer straling wordt gebruikt dan strikt noodzakelijk om longkanker uit te sluiten.

Ook vindt de commissie dat de informatie minder wervend gebracht moet worden, omdat het om proefbevolkingsonderzoek gaat. Zo vindt de commissie dat de aanvrager niet moet stellen dat het ministerie van Binnenlandse Zaken toestemming zou hebben gegeven voor het verkrijgen van de persoonsgegevens, dat de aanvrager toestemming zou hebben om geselecteerde mensen te benaderen en dat de aanvrager de deelnemers zal volgen bij de basisadministratie. Verwarrend is verder de informatie over vergoeding van reiskosten en kosten van het eigen risico van de zorgverzekering. Er moet strikt onderscheid gemaakt worden tussen de verzekering in het kader van zorg en die in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

In de informatie moet met zorg omgegaan worden met mensen die aangeschreven worden die wel veel roken, maar niet zwaar genoeg voor deelname aan het onderzoek. Enerzijds mogen zij niet onevenredig bang worden gemaakt, en anderzijds mag niet de indruk ontstaan dat hun risico door roken wel meevalt. Daarom mag er enerzijds niet worden gesteld dat deelname belangrijk is, omdat de diagnose anders vaak te laat zou zijn. Dat zadelt de rokers die niet kunnen deelnemen op met een onevenredig grote mentale belasting. Evenzo moet in de zelftest de code groen, oranje en rood worden vermeden, omdat de mensen met code oranje wel een verhoogd risico hebben maar niet kunnen deelnemen. De commissie vindt dat de aanvrager in een pilot met een kleine groep mensen van 60-79 jaar



moet onderzoeken of de informatie voldoende gebalanceerd overkomt, voordat hij met de eigenlijke studie start.

En anderzijds vindt de commissie essentieel dat wordt vermeden dat rokers en ex-rokers die niet kunnen deelnemen, daardoor zouden kunnen denken dat hun risico door roken wel meevalt. Zij vindt dat de aanvrager daarom de aanbevelingen voor adviezen tegen roken in de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement moet volgen voor alle mensen, niet alleen voor hen die in aanmerking komen voor deelname.¹⁷ In die aanbevelingen staat dat (bij herhaling) iedereen geadviseerd moet worden om meer roken te vermijden en alle rokers om te stoppen met alle tabaksproducten, bij voorkeur onder begeleiding op maat.

De uitnodigingsprocedure is erop gericht dat geïnteresseerden zich aanmelden met de zelftest. Mensen die niets terughoren, komen niet in aanmerking voor deelname. De commissie vindt dit niet acceptabel: in de informatie moet worden opgenomen, dat iedereen passend bericht krijgt en wel zo snel als redelijkerwijs mogelijk.

Tot slot beveelt de commissie aan om deelnemers een herinnering te sturen (kort) voor de CT-scan, aangezien zij een paar weken tussen de uitnodiging en het daadwerkelijke onderzoek te lang vindt.

4.2 Toestemmingsprocedure

De toestemmingsprocedure behoeft aanpassing. Er mag alleen toestemming worden gevraagd voor het hoofdonderzoek en eventueel direct gerelateerd onderzoek. Voor ieder ander onderzoek moet te zijner tijd apart om toestemming worden gevraagd. Nu is de bewoording over toestemming voor zijstudies duidelijk te breed.



05 belang van de volksgezondheid

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, kan een vergunning worden geweigerd indien 'het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (artikel 7, tweede lid WBO). De commissie denkt dat een vergunning vanwege dit criterium niet hoeft te worden geweigerd. De studie 4-IN THE-LUNG-RUN kan leiden tot kennis over implementatie van bevolkingsonderzoek naar longkanker, ondanks dat er vooralsnog geen bevolkingsonderzoek naar longkanker wordt overwogen en daar ook geen aanwijzingen voor zijn.



06 advies

De commissie vindt dat 4-IN-THE-LUNG-RUN over het algemeen voldoet aan de criteria van de WBO. Zij adviseert de staatssecretaris onder een aantal voorwaarden vergunning te verlenen aan het proefbevolkingsonderzoek naar longkanker 4-IN-THE-LUNG-RUN:

- De suggestie van gepersonaliseerde en getailorde werving wordt vermeden in de onderzoeksbeschrijving.
- De informatie voor deelnemers wordt aangepast zoals beschreven in hoofdstuk 4.
- De aanvrager onderzoekt in een pilotonderzoek of de informatie gebalanceerd overkomt.
- De aanvrager volgt de aanbevelingen voor Cardiovasculair risicomanagement en adviseert daarom de hele studiepoulatie meeroken te vermijden en alle rokers om te stoppen met roken.
- De toestemmingsprocedure wordt aangepast: er mag alleen toestemming worden gevraagd voor het hoofdonderzoek en eventueel direct gerelateerd onderzoek.
- Kalkscore en longventilatiemeting kan direct gerelateerd onderzoek zijn (met afzonderlijke toestemming), maar daarvan mogen de resultaten niet individueel worden teruggekoppeld.

- Alle andere bevindingen worden zo veel mogelijk vermeden. Iedere andere (toevallige) bevinding die desondanks wordt gedaan, wordt alleen dan bekendgemaakt, indien onmiskenbaar van belang voor de prognose van de patiënt.
- Het stralingsprotocol wordt aangepast, zodat niet meer straling wordt gebruikt dan strikt noodzakelijk voor de primaire onderzoeksvraag naar longkanker.



literatuur

- ¹ van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. *Implementation of lung cancer screening: what are the main issues?* Transl Lung Cancer Res 2021; 10(2): 1050-1063.
- ² Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. *Selection criteria for lung-cancer screening.* N Engl J Med 2013; 368(8): 728-736.
- ³ CBS, RIVM, Trimbos-instituut. *Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor.* 2019.
- ⁴ Integraal Kankercentrum Nederland. *Incidentie longkanker.* <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker>. Geraadpleegd: 31-03-2021.
- ⁵ CBS. *Zware rokers leven gemiddeld 13 jaar korter.* <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2017/37/zware-rokers-leven-gemiddeld-13-jaar-korter>. Geraadpleegd: 31-03-2021.
- ⁶ Reep-van den Bergh CMM, Harteloh PPM, Croes EA. *[Doodsoorzaak nr. 1 bij jonge Nederlanders: de sigaret.]* Ned Tijdschr Geneesk 2017; 161: D1991.
- ⁷ de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial.* N Engl J Med 2020; 382(6): 503-513.
- ⁸ Heijnsdijk EAM, Csanadi M, Gini A, Ten Haaf K, Bendes R, Anttila A, et al. *All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: A review and modeling study.* Cancer Med 2019; 8(13): 6127-6138.
- ⁹ Autier P. *Lung-Cancer Screening and the NELSON Trial.* N Engl J Med 2020; 382(22): 2165.
- ¹⁰ Duffy SW, Field JK. *Mortality Reduction with Low-Dose CT Screening for Lung Cancer.* N Engl J Med 2020; 382(6): 572-573.
- ¹¹ Evidencio MDS. *PLCOM2012: SELECTION CRITERIA FOR LUNG CANCER SCREENING.* <https://www.evidencio.com/models/show/992>. Geraadpleegd: 31-03-2021.
- ¹² Evidencio MDS. *Simplified PLCOM2012: SELECTION CRITERIA FOR LUNG CANCER SCREENING.* <https://www.evidencio.com/models/show/993>. Geraadpleegd: 31-03-2021.
- ¹³ Weber M, Yap S, Goldsbury D, Manners D, Tammemagi M, Marshall H, et al. *Identifying high risk individuals for targeted lung cancer screening: Independent validation of the PLCOm2012 risk prediction tool.* Int J Cancer 2017; 141(2): 242-253.
- ¹⁴ Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. *Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules.* Lung Cancer 2008; 61(3): 340-349.
- ¹⁵ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT).* Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/12.
- ¹⁶ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg.* Den Haag, 2014; publicatienr. 2014/13.



- ¹⁷ NHG, NIV, NVVC. Federatie Medisch Specialisten. *Cardiovasculair risicomanagement (CVRM)*. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrn/risicofactor_interventie_bij_cvrn/leefstijladvies_bij_cvrn/stoppen_met_roken-interventie_bij_cvrn.html. Geraadpleegd: 22-04-2021.



Commissie

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies

WBO: proefbevolkingsonderzoek naar longkanker

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en Internist, LUMC, Leiden
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar Klinische Epidemiologie van Kanker bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, emeritus hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, Amsterdam UMC

- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

Geraadpleegd deskundigen:

- De heer Prof. dr. J.T. Annema, longarts, Amsterdam UMC, Amsterdam
- De heer Prof. dr. P.A. de Jong, radioloog, UMC Utrecht, Utrecht
- Dr. J. Bommel , Trimbos-instituut (heeft niet deelgenomen aan de beraadslagingen)

Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. A.J.J. Lock, RIVM, Bilthoven
- drs. R. van Tol, MSc, VWS, Den Haag

Secretarissen:

- dr. M.J. Emaus, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 16 november 2020)
- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag



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 Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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: proefbevolkingsonderzoek naar longkanker.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/25.

Auteursrecht voorbehouden

