

---

# Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2007

---

zelftests op lichaamsmateriaal







Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies *Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2007*  
Uw kenmerk : -  
Ons kenmerk : U-1528/WvV/ts/757-J8  
Bijlagen : 1  
Datum : 17 december 2007

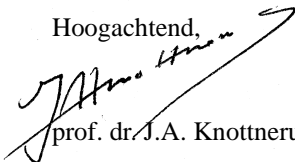
Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het *Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2007* aan. In deze tweede editie stelt de Gezondheidsraad u op de hoogte van de meest actuele wetenschappelijke kennis op een terrein dat sterk in beweging is: dat van de zelftest. Zoals u weet zijn er steeds meer mogelijkheden voor burgers om zich op eigen initiatief, en buiten de gezondheidszorg om, te (laten) testen, om zo vroegtijdig ziekten of risicofactoren op het spoor te komen. De vraag is echter in hoeverre die tests bijdragen aan een betere volksgezondheid. En worden burgers wel voldoende beschermd tegen ongefundeerde claims en zinloze of zelfs schadelijke tests?

Om die vragen te beantwoorden beoordeelde de commissie die het jaarbericht heeft opgesteld twintig tests die het terrein van de zelftest zo goed mogelijk bestrijken. De conclusie is dat een wetenschappelijke onderbouwing van de meeste tests ontbreekt. Slechts drie van de besproken tests blijken een aanwinst. Verder blijkt de huidige regelgeving niet afdoende om voor zelftests een adequate toetsing te garanderen, terwijl er toch veel overeenkomsten zijn met landelijk georganiseerd bevolkingsonderzoek. De commissie beveelt dan ook aan om de Nederlandse en Europese regelgeving voor zelftests aan te scherpen. Ook is winst te behalen door de voorlichting aan consumenten te verbeteren.

Het advies is beoordeeld door Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht, twee vaste colleges van advies binnen onze raad, en voorgelegd aan externe deskundigen. Ik onderschrijf de conclusies van harte, en vertrouw erop dat dit Jaarbericht bijdraagt aan *evidence-based* beleid op het gebied van zelftests.

Hoogachtend,



prof. dr. J.A. Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 66 40  
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl



---

# Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2007

zelftests op lichaamsmateriaal

---

'The revolution in human genomics, though barely understood by professionals, is about to hit the street, at least for those able to pay about \$ 1,000 for a glance at their entire genome.'

N. Wade. The New York Times. November 16, 2007.

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2007/26, Den Haag, 17 december 2007

---

---

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’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & 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.



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



**INAHTA**

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

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2007 - zelftests op lichaamsmateriaal. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/26.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Annual report on screening for disease 2007 - The self-testing of body samples. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/26.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-90-5549-681-5

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting *11*

---

Executive summary *17*

---

- 1 Inleiding *23*
  - 1.1 Doel van dit jaarbericht *23*
  - 1.2 Afbakening en vraagstelling *26*
  - 1.3 Relatie met andere adviezen over bevolkingsonderzoek *27*
  - 1.4 Leeswijzer, beantwoording van de vragen *29*
- 

- 2 Wet- en regelgeving voor zelftests *31*
  - 2.1 Verschillende regelgeving voor producten en diensten *31*
  - 2.2 Regelgeving voor de zelftest als product *33*
  - 2.3 Regelgeving voor de zelftest als dienst *43*
  - 2.4 Regelgeving voor de zelftest als product en als dienst *47*
  - 2.5 Conclusies *48*
- 

- 3 Criteria voor het beoordelen van zelftests *51*
  - 3.1 Bewezen diagnostische waarde *51*
  - 3.2 Bewezen effectiviteit *53*
  - 3.3 Gunstige nut-risicoverhouding *54*
  - 3.4 Gunstige verhouding tussen kosten en baten *54*
-

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.5   | Goede testprestaties bij onervaren gebruikers         | 55  |
| 3.6   | Adequate informatie aan gebruikers                    | 55  |
| 3.7   | Passend binnen het wettelijk regime                   | 56  |
| 3.8   | Conclusie   | 56  |
| <hr/> |   |     |
| 4     | Beoordeling van doe-het-zelftests                     | 59  |
| 4.1   | Doe-het-zelftests op glucose in urine of bloed        | 59  |
| 4.2   | Monitoringtests voor de stollingstijd van het bloed   | 63  |
| 4.3   | Doe-het-zelftests op onzichtbaar bloed in urine       | 64  |
| 4.4   | Doe-het-zelftests op albumine in urine                | 66  |
| 4.5   | Doe-het-zelftests op prostaatkanker                   | 70  |
| 4.6   | Doe-het-zelftests op darmkanker                       | 75  |
| 4.7   | Doe-het-zelftests op coeliakie (glutenintolerantie)   | 78  |
| <hr/> |   |     |
| 5     | Beoordeling van tests op een tumormarker              | 81  |
| 5.1   | Achtergrondinformatie over biomarkers                 | 81  |
| 5.2   | Test op een biomarker voor kanker                     | 82  |
| 5.3   | Testen op biomarkers voor baarmoederhalskanker        | 84  |
| 5.4   | Testen op nieuwe biomarkers voor prostaatkanker       | 87  |
| 5.5   | Testen op biomarkers voor blaaskanker                 | 88  |
| 5.6   | Testen op biomarkers voor borstkanker                 | 89  |
| 5.7   | Testen op biomarkers voor darmkanker                  | 90  |
| <hr/> |   |     |
| 6     | Beoordeling van genetische zelftests                  | 93  |
| 6.1   | Achtergrondinformatie over genetische tests           | 93  |
| 6.2   | Testen op erfelijke aanleg voor coeliakie             | 97  |
| 6.3   | Testen op erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie  | 98  |
| 6.4   | Testen op erfelijke tromboseneiging                   | 100 |
| 6.5   | Testen op erfelijke aanleg voor osteoporose           | 102 |
| 6.6   | Erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk                  | 103 |
| <hr/> |   |     |
| 7     | Conclusie   | 105 |
| <hr/> |   |     |
| 8     | Aanbevelingen   | 111 |
| 8.1   | Aanpassen van regelgeving, handhaven en voorlichten   | 111 |
| 8.2   | Verbeteren van de zelftest als product                | 111 |
| 8.3   | Verbeteren van aflevering van de zelftest als product | 114 |
| 8.4   | Verbeteren van de zelftest als dienst                 | 114 |
| 8.5   | Verbeteren van de voorlichting over de zelftest       | 115 |

---

---

Literatuur *117*

---

Bijlagen *135*

A De commissie *137*

B Geraadpleegde deskundigen *139*

C Begrippen *141*



---

# Samenvatting

---

## **Wat is de waarde van zelftests?**

De markt voor zogenoemde zelftests is volop in beweging. Er komen steeds meer producten en diensten waarmee mensen zelf bloed, urine, ontlasting of speeksel kunnen (laten) testen. Dit past in de ontwikkeling waarbij het recht op zelfbeschikking van de mens het uitgangspunt is. De claim is dat zelftests betrouwbaar zijn, een ziekte of een verhoogd risico op het spoor kunnen komen, en dat die vroege opsporing hun gezondheid ten goede zal komen.

Maar is dat ook zo? Net als deelnemers aan georganiseerd bevolkingsonderzoek hebben zelftesters waarschijnlijk vooral als motief om gerustgesteld te worden dat zij een bepaalde aandoening niet hebben. Dit betekent dat de test in elk geval moet voldoen aan de eis dat de voorspellende waarde van een negatieve (gunstige) testuitslag groot moet zijn.

In dit Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2007 staat het nut van zelftests op lichaamsmateriaal centraal. Aan de hand van het onderzoek dat hierover beschikbaar is wordt nagegaan in hoeverre zelftests hun claim – betrouwbaarheid, gezondheidswinst door vroege opsporing – kunnen waarmaken. Daartoe wordt een twintigtal tests besproken, die met elkaar een breed overzicht geven van wat er op dit moment wordt aangeboden.

Voorafgaand daaraan wordt ingegaan op de regelgeving. Voor bevolkingsonderzoek of screening hebben we een goed werkend vergunningstelsel. Daarmee worden burgers beschermd tegen tests die de

---

gezondheid kunnen schaden. Maar hoe zit het met de vormen van vroege opsporing waartoe mensen zelf, en individueel, het initiatief kunnen nemen? Voldoet de huidige wet- en regelgeving ook in die gevallen om de bevolking te beschermen, of zijn er hiaten?

---

### **Regelgeving is nog niet goed toegerust voor regulering van zelftests**

Op doe-het-zelftests is het Besluit In-vitrodiagnostica (IVD) van toepassing. Dit besluit is gebaseerd op de Europese Richtlijn 98/79/EG. Het gaat om jonge regelgeving, die nog moet worden geëvalueerd. Een voorstel daartoe van de Europese Commissie wordt in 2009 verwacht. Bij de evaluatie verdienen enkele hiaten de aandacht.

In de eerste plaats zijn de ‘essentiële eisen’ van de IVD-richtlijn en van het daarop gebaseerde IVD-besluit voor meer dan een uitleg vatbaar. Dit betekent dat tests niet helder en consistent getoetst kunnen worden op hun diagnostische waarde en hun klinisch nut.

Ten tweede is ondoorzichtig hoe producenten en ‘aangemelde instanties’ te werk gaan bij de CE-beoordeling die nodig is om de CE-markering aan te mogen brengen op een test (CE staat voor Conformité Européenne). Een CE-markering moet waarborgen dat een zelftest voldoet aan de essentiële eisen uit het IVD-besluit. De dossiers zijn echter niet openbaar en alleen op te vragen door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Bovendien wordt de beoordeling grotendeels overgelaten aan de producent, ook als het gaat om tests om kanker op te sporen of om genetische tests. Dit doet afbreuk aan de geloofwaardigheid van het systeem van CE-markering.

Een derde punt is dat in de CE-beoordeling van doe-het-zelftests producenten slechts bij uitzondering verplicht zijn om de resultaten van onderzoek met onervaren gebruikers te overleggen, terwijl dit belangrijke gevolgen kan hebben voor de foutenmarge van de testuitkomst. De belangrijkste uitzondering is gemaakt voor hiv-tests. Voor de meeste andere tests geldt dus dat als er al onderzoeksresultaten beschikbaar zijn, deze vaak gebaseerd zijn op gebruik door ervaren professionals.

Naast doe-het-zelftests zijn er andere vormen van zelftests: *home-collecting* en *street-corner tests*. Bij deze vormen gaat het, behalve om een product, ook om een dienst die wordt verleend. Uiteengezet wordt welke regelgeving hier van toepassing kan zijn naast het IVD-besluit. De kans bestaat dat de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) zijn kracht als toetsingskader verliest door de opkomst van zelftests – en dat terwijl doe-het-zelftests en screening veel

---

overeenkomsten vertonen. Naarmate meer mensen zelftests gaan gebruiken, zal de overeenkomst met vergunningplichtig bevolkingsonderzoek alleen maar groter worden. Juridisch gaat het echter om producten die vallen binnen het vrije handelsverkeer. Doe-het-zelftests op bijvoorbeeld prostaatkanker of darmkanker zijn daarom niet onder de vergunningplicht van de WBO te brengen: dat zou belemmering van de handel betekenen. Overigens worden andere zelftestvormen wel weer getoetst aan de wet. Dit geldt voor *home-collecting* en *street-corner testing* waarbij gezocht wordt naar kanker of een ernstige, onbehandelbare aandoening.

---

### **Wetenschappelijk bewijs is een belangrijke eis in de toetsing**

In de toetsing van zelftests in dit jaarbericht worden vier algemene criteria gehanteerd: bewezen diagnostische waarde, bewezen effectiviteit, gunstige nut-risicoverhouding, en gunstige verhouding tussen kosten en baten. Als daarover geen publicaties in vaktijdschrijften beschikbaar zijn, wordt niet voldaan aan de eis dat de kwaliteit van de test objectief getoetst is en dat de uitkomst openbaar is en geverifieerd kan worden.

Hoe verhouden deze criteria zich tot de eisen die in de wet- en regelgeving worden gesteld? Zij komen overeen met de ‘essentiële eisen’ uit de IVD-richtlijn. Deze moeten immers verzekeren dat duidelijk is waarvoor de test bedoeld is, dat de test ook werkt zoals dat is bedoeld (en dus goede testprestaties levert), en dat de risico’s voor de gezondheid van de gebruiker aanvaardbaar zijn, afgewogen tegen het nut.

Daarnaast wordt in de beoordeling in dit jaarbericht gewerkt met enkele specifiek op zelftests toegesneden eisen: de mogelijkheid van verantwoorde toepassing door onervaren gebruikers, adequate voorlichting/aanprijzing, en voldoen aan de wet.

---

### **Er zijn belangrijke aanwinsten, maar ook veel tests van onbewezen nut**

Er worden twintig tests beoordeeld die het zich uitbreidende terrein van de zelftest op lichaamsmateriaal zo goed mogelijk bestrijken. Ze variëren van doe-het-zelftests om het glucosegehalte in bloed of urine te bepalen tot tests op tumormarkers of erfelijke aanleg voor een ziekte of risicofactor, zoals osteoporose. De bevindingen per test zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1 Beoordeling van de kwaliteit van zelftests.

|                               | Bewezen diagnostische waarde | Bewezen effectiviteit | Gunstige nut-risicoverhouding | Doelmatig | Getest met onervaren gebruikers | Adequate informatie | CE-markering vermeld | Risicoklasse i.v.m. CE-beoordeling | Voldoet aan 'essentiële eisen' van het IVD-besluit | Kanalisatieregeling van toepassing | WBO-vergunningplichtig | Eventuele opmerkingen |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------|---------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| <i>Doe-het zelftests</i>      |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Bloedglucose:zelfdiagnostiek  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | ?                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Bloedglucose: monitoring      | J                            | J                     | J                             | ?         | J                               | J                   | J                    | M                                  | J  | N                                  | N                      | A                     |
| Protrombintijdtest            | J                            | J                     | J                             | ?         | -                               | J                   | J                    | L                                  | J  | N                                  | N                      | A                     |
| AMH-test op blaaskanker       | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | ?                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Albuminurie                   | N                            | N                     | ?                             | ?         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Prostaatcancer: PSA           | J                            | ?                     | ?                             | ?         | N                               |                     | ?                    | M                                  | N  | J                                  | N                      |                       |
| Darmkanker: FOBT              | J                            | J                     | ?                             | ?         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Doe-het-zelftest op coeliakie | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| <i>Tumormarkers</i>           |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Kanker: AMAS-test             | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Baarmoederhalskanker: HPV     | J                            | J                     | J                             | J         | J                               | J                   | J                    | L                                  | J  | NVT                                | J                      | A                     |
| Borstkanker: CA 15-3          | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Darmkanker: CEA               | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Darmk.: PreGen-Plus           | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| <i>Genetische zelftests</i>   |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Erf. aanleg voor coeliakie    | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Idem v. lactoseintolerantie   | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erfelijke tromboseneiging     | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erf. aanleg voor osteoporose  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erf. aanleg voor hypertensie  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | NVT                  | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |

A = aanwinst; J = ja; N = nee of niet; NVT = niet van toepassing; ? = onderzoek hiernaar loopt of onbekend; L = laag risico; M = midden risico; H = hoog risico

De conclusie is dat zelftests zeker een aanwinst kunnen zijn, maar dat, afgaand op wat uit onderzoek bekend is, slechts een klein deel van de beoordeelde tests op dit moment een welkome toevoeging blijkt. Van de in dit jaarbericht besproken tests geldt dit positieve oordeel voor de HPV-thuistest op baarmoederhalskanker en voor tests om het bloedglucosegehalte en de bloedstollingstijd te monitoren. Verder moet de test op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting (FOBT) worden genoemd, die in enkele proefregio's als *home-collecting test* wordt gebruikt voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

De overige zeventien zelftests kunnen niet aanbevolen worden, omdat ze geen wetenschappelijke basis hebben. Dit geldt overigens niet alleen voor nieuwe tests, maar ook voor de al decennialang ingeburgerde tests op eiwit, bloed of glucose in de urine.

---

### **De toetsing voor toelating tot de markt laat te wensen over**

De zeventien tests komen dus niet door de toetsing in dit jaarbericht en voldoen daarmee ook niet aan de essentiële eisen in het IVD-besluit. In sommige gevallen is niet goed na te gaan of ze daaraan voldoen, omdat dat besluit verschillende interpretaties toelaat.

Dit wekt de suggestie dat zelftests niet volledig getoetst worden aan de essentiële eisen, voordat ze op de markt worden gebracht. De voorgeschreven toetsing wordt niet volledig uitgevoerd, of de eisen worden minimalistisch geïnterpreteerd. Verder is het de vraag of de beoordelende instanties voldoende deskundigheid hebben op het vlak van de geneeskunde en de epidemiologie om dit soort toetsingen uit te voeren.

---

### **De informatievoorziening aan de consument schiet tekort**

Een andere conclusie is dat de informatie die de fabrikant of leverancier via internet verstrekt over een zelftest over het algemeen tekortschiet. Dat maakt het voor de consument lastig om een weloverwogen besluit te nemen over het nut van een zelftest. Dit wringt met het recht op zelfbeschikking. Een omschrijving van het precieze doel, het te verwachten nut en risico voor de gezondheid en de diagnostische waarde ontbreekt doorgaans. Bovendien is het vaak niet mogelijk om voorafgaand aan een aanschaf via internet te achterhalen of een zelftest is voorzien van een CE-markering.

Ook problematisch is het dat het IVD-besluit het aan de fabrikant overlaat hoe het doel van een zelftest wordt beschreven. Dit laat ruimte voor claims van uitmuntende testprestaties in termen van een 'betrouwbaarheidsindex' of

‘overeenkomst’ met een niet-gespecificeerde referentietest die weinig van doen hebben met het daadwerkelijke doel van de test. Steekhoudende informatie over de diagnostische waarde van de test ontbreekt dan. Dit verdoezelt de kans op foutpositieve en foutnegatieve testuitslagen. Waarborgen dat consumenten de uitslag van een zelftest goed kunnen interpreteren, ontbreken dan ook.

---

### **Aanbevelingen**

Voor de geconstateerde problemen wordt in het jaarbericht een pakket aanbevelingen gedaan. Zo is het nodig de essentiële eisen uit de huidige IVD-richtlijn te concretiseren, en de kwaliteit van de toetsing te verbeteren. De consument moet erop kunnen vertrouwen dat zelftests worden beoordeeld op hun diagnostische waarde en klinisch nut. Verder verdient de manier waarop de CE-markering wordt aangebracht aandacht.

Maar ook als een product wordt toegelaten tot de markt kan er nog het nodige verbeterd worden. Zo moeten er eisen gesteld worden aan de productinformatie, zodat consumenten een afgewogen keuze kunnen maken en toekomen aan hun recht op zelfbeschikking. Ook is aan te bevelen om na te gaan welke verkoopkanalen het meest geschikt zijn. En in reclame zouden alleen claims mogelijk moeten zijn die gestaafd kunnen worden met wetenschappelijk bewijs.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Annual report on screening for disease 2007 - The self-testing of body samples. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/26.

---

### **The value of medical self-test kits**

The market for so-called medical self-tests is expanding. An increasing number of products and services have become available which enable people to test or have tests done on their blood, urine, faeces or saliva to detect the presence of specific markers. The manufacturers claim that this will enable users to detect the presence of a disease or an increased risk of disease, and that this early detection will be beneficial to their health.

The question is whether this is true. This 2007 Annual Report on Population Screening focuses on the value of self-testing of body samples. Using the available research in this subject area, we have investigated the extent to which self-tests actually live up to their claim of high test accuracy and providing a health benefit through early detection. To this end, we have examined 20 self-tests which, as a group, provide a good overview of what is currently on offer.

This review is preceded by a discussion of the relevant legislation. There is an effective authorisation system in place in the Netherlands for population screening. This protects citizens against tests which may be detrimental to their health. The question now is whether the current legislation and regulations are also sufficient to protect the population in cases where early detection is undertaken on the initiative of the people themselves or individuals, or whether there are gaps in the legislation.

---

---

## Regulations are not yet adequate to regulate self-tests

In terms of legislation, the Decree on In-Vitro Diagnostic Devices (*Besluit in-vitrodiagnostica* (IVD)) covers self-tests on body samples. This decree is based on the European Directive 98/79/EC and covers recent regulations which will soon be evaluated. The European Commission is expected to make a proposal for this evaluation in 2009. The evaluation should focus on a number of gaps in the legislation.

Firstly, the 'essential requirements' of the IVD Directive are open to interpretation, making it difficult to clearly and consistently assess the tests in terms of diagnostic validity or clinical benefit.

Secondly, there is a lack of clarity about what actions manufacturers and notified bodies should undertake for the Conformity assessment required in order to affix the CE marking for a test. A CE marking should guarantee that a self-test fulfils the essential requirements listed in the IVD Directive. The files are not public, however, and can only be requested for viewing by the Netherlands Health Care Inspectorate. Furthermore, the assessment is generally left to the manufacturer, even for genetic tests or those which detect cancer. This calls into question the credibility of the CE marking system.

Thirdly, for the conformity assessment procedure of self-test kits manufacturers are only required in exceptional cases to provide results of studies with lay persons, even though this could have important implications in terms of reliability of test results. The main exception relates to HIV tests. Thus, for most other tests any available study results are usually based on use by experienced professionals.

Finally, the importance of the Population Screening Act (*Wet op het bevolkingsonderzoek* (WBO)) as an assessment framework may diminish through the increase in self-tests, even though self-tests and screening do share many similarities. As more people start using cancer self-test kits, the similarity to population screening (e.g. for colorectal cancer for which a permit is required) will become greater. Legally, however, the self-tests are products which fall in the free market category and therefore cannot be made subject to the WBO permit requirement as this would be considered an obstacle to trade. However, testing services (home-collecting and street-corner testing) which seek to detect cancer or a serious untreatable condition are subject to WBO evaluation.

---

## **Scientific evidence is an important requirement in the evaluation procedure**

To evaluate the self-tests, four general criteria have been applied in this Annual Report: diagnostic validity, clinical utility, favourable risk-benefit ratio, and favourable cost-benefit ratio. If no peer-reviewed publications are available for these points, the requirements of objective evaluation of the test's quality and of publicised and verifiable results are not considered to have been fulfilled.

How do these criteria relate to the legislative and regulatory requirements? They correspond to the essential requirements in the IVD Directive. These should ensure that the purpose of the test is clear, that the test actually works as it is supposed to (and that it therefore performs well in evaluations) and that the risks to the user's health are acceptable when weighed up against the benefit.

In addition, the assessment in this Annual Report focuses on a number of criteria specific to self-test kits: whether the test can be used responsibly by lay persons, the availability of adequate information/recommendations and whether the test meets the legal requirements.

---

## **A handful of tests do have added value, but for many the value is unproven**

Twenty tests, chosen to provide an adequate reflection of the growing field of self-tests, were evaluated. They range from self-tests to measure the glucose level in blood or urine to tests for cancer and genetic tests. The findings are summarised in table 1.

The conclusion is that self-test kits and services could have added value but, based on the present available evidence, only a small number of the evaluated tests currently represent a welcome addition. Of those tests discussed in the Annual Report, the HPV home-test for cervical cancer and tests which monitor blood glucose concentration and clotting time received a positive evaluation. The faecal occult blood test (FOBT) was also positively assessed. This has been used in a number of trial regions in the Netherlands as a home collecting test for colorectal cancer screening.

The remaining seventeen self-tests cannot be recommended due to a lack of scientific basis. It should be noted that this not only applies to new tests, but also to some which have been routinely used for decades.

Table 1 Quality of self-tests.

|                                      | Diagnostic validity | Clinical utility | Favourable benefit / risk ratio | Efficiency | Tested with lay persons | Adequate information | Mention of CE marking of conformity | Risk category for conformity assessment procedure | Fulfills the 'essential requirements' of the IVD Directive | Sales channelling | WBO permit required | Comments |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------------|------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|---|--|-------------------|---------------------|----------|
| <i>Self-test kits</i>                |                     |                  |                                 |            |                         |                      |                                     |   |  |                   |                     |          |
| Blood glucose: self diagnosis        | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | ?                                   | L   | N  | N                 | N                   |          |
| Blood glucose: monitoring            | Y                   | Y                | Y                               | ?          | Y                       | Y                    | Y                                   | M   | Y  | N                 | N                   | A        |
| Prothrombin time test                | Y                   | Y                | Y                               | ?          | -                       | Y                    | Y                                   | L   | Y  | N                 | N                   | A        |
| AMH test for bladder cancer          | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | ?                                   | L   | N  | N                 | N                   |          |
| Albuminuria test for renal damage    | N                   | N                | ?                               | ?          | N                       | N                    | Y                                   | L   | N  | N                 | N                   |          |
| PSA test for prostate cancer         | Y                   | ?                | ?                               | ?          | N                       |                      | ?                                   | M   | N  | Y                 | N                   |          |
| FOBT for colorectal cancer:          | Y                   | Y                | ?                               | ?          | N                       | N                    | Y                                   | L   | N  | N                 | N                   |          |
| Coeliac disease self-test            | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | Y                                   | L   | N  | N                 | N                   |          |
| <i>Tumour markers</i>                |                     |                  |                                 |            |                         |                      |                                     |   |  |                   |                     |          |
| AMAS test for (breast) cancer:       | N                   | N                | N                               | N          | N/A                     | N                    |                                     |   |  |                   | Y                   |          |
| HPV self sampling cervical cancer:   | Y                   | Y                | Y                               | Y          | Y                       | Y                    | Y                                   | L   | Y  | N/A               | Y                   | A        |
| CA 15-3 test for breast cancer:      | N                   | N                | N                               | N          | N/A                     | N                    | ?                                   | L   | N  | N/A               | Y                   |          |
| CEA test for colorectal cancer:      | N                   | N                | N                               | N          | N/A                     | N                    | ?                                   | L   | N  | N/A               | Y                   |          |
| PreGen-Plus for colorectal cancer:   | N                   | N                | N                               | N          | N/A                     | N                    | N                                   | L   | N  | N/A               | Y                   |          |
| <i>Genetic self-tests</i>            |                     |                  |                                 |            |                         |                      |                                     |   |  |                   |                     |          |
| Genetic predisp. to coeliac disease  | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | N                                   | L   |  | N/A               | N                   |          |
| Gen. predisp. to lactose intolerance | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | N                                   | L   | N  | N/A               | N                   |          |
| Hereditary risk of thrombosis        | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | N                                   | L   | N  | N/A               | N                   |          |
| Gen. predisp. to osteoporosis        | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | N                                   | L   | N  | N/A               | N                   |          |
| Gen. predisp. to hypertension        | N                   | N                | N                               | N          | N                       | N                    | N/A                                 | L   | N  | N/A               | N                   |          |

A = added-value; N = no; Y = yes; N/A = not applicable; ? = research into this is currently underway, or unknown; L = low-risk; M = moderate; H = high

---

### **The conformity assessment procedure before coming onto the market is unsatisfactory**

Seventeen tests did not pass the evaluation in this Annual Report, and therefore also fail to fulfil the essential requirements of the IVD Directive. In some cases it was not possible to properly investigate whether they met these criteria, since there is considerable scope for questioning current interpretations.

This strongly suggests that self-tests are not properly evaluated according to the essential criteria before being put on the market. Either the required evaluation is not carried out, or the requirements are interpreted in a minimal manner. It is also questionable whether the ‘notified bodies’ are adequately equipped to carry out this type of assessment, as their primary skills do not lie in the field of medicine and epidemiology.

---

### **Provision of information to the consumer is inadequate**

A further conclusion is that the information provided through the Internet by the manufacturer or supplier regarding a self-test kit is generally inadequate. This makes it difficult for the consumer to reach a well-considered decision about the value of a particular self-test. A description of the precise aim, the anticipated gain and health risk and the diagnostic value are often missing. Furthermore, it is often not possible to find out whether the self-test has the CE marking before purchasing it over the Internet.

A further problem is that the IVD decree often leaves it up to the manufacturer to describe the aim of a self-test. This leaves scope for claims of outstanding test performance, using terms such as ‘reliability index’ or ‘agreement’ with an unspecified reference test, which have little to do with the diagnostic validity and the actual aim of the test. Consequently, sound information on the diagnostic value of the test is lacking and the risk of false-positive and false-negative results is masked. In addition, there are no guarantees that consumers will be able to properly interpret the results of a self-test.

---

### **Recommendations**

The Annual Report contains a set of recommendations to deal with the identified problems. Some of these recommendations relate to regulatory issues. For example, it is necessary to define the current IVD essential requirements more clearly,

---

and to improve the quality of the conformity assessment. Furthermore, an investigation is necessary into how CE marking is assigned.

Even if a product is allowed to be introduced onto the market, the necessary changes can still be made. For example, product information requirements should be put in place to enable consumers to make a well-considered choice. An investigation into the most appropriate channel of sales is recommended, and advertising claims should only be permitted if backed up by scientific evidence.

---

# Inleiding

---

## 1.1 Doel van dit jaarbericht

Het eerste jaarbericht bevolkingsonderzoek verscheen in juni 2006. Het behelsde een overzicht van nieuwe ontwikkelingen in bestaande bevolkingsonderzoeken en van aandoeningen waarvoor bevolkingsonderzoek werd overwogen.<sup>1</sup> Dit tweede jaarbericht bevat geen actualisering van dit overzicht. Daarvoor leek het nog te vroeg. Dit keer wordt dieper ingegaan op één onderwerp: de kwaliteit van het aanbod aan diagnostische zelftests op lichaamsmateriaal en de regelgeving die hierop van toepassing is.

### Zelftests als keuze voor individuele burgers

De doe-het-zelfmarkt is volop in ontwikkeling. Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk wees uit dat er via internet inmiddels 104 verschillende zelftests worden aangeboden.<sup>2</sup> Hiermee kunnen naar zeggen 24 aandoeningen worden opgespoord of aangetoond, zoals darmkanker of hiv-infectie, en kan het beloop van een aandoening of de therapie worden gecontroleerd (met een monitoringtest), zoals bij suikerziekte of antistollingstherapie. Nederland doet in dit aanbod niet onder voor het Verenigd Koninkrijk.<sup>3,4</sup> Behalve via internet zijn zelftests verkrijgbaar bij apotheken en drogisterijketens. Daarbij komt nog de opkomst van *direct-access testing (DAT)* en van organisaties voor preventief medisch onderzoek (PMO). De Stichting ServiceLabs laat sinds eind 2004 consumenten kiezen uit

---

een zeer uitgebreid assortiment klinisch-chemische tests, uiteenlopend van alfa-1-antitrypsine- tot zink- en zwangerschapstests. Deze kunnen zonder verwijzing in een ziekenhuislaboratorium worden gedaan, na bloedafname op een van de aangesloten prikplaatsen.

Deze opmars van zelftests wordt met gemengde gevoelens gezien. 'Nederland lijdt aan collectieve hypochondrie' stelt de ene commentator. 'Meten zonder weten' concludeert de Consumentenbond na een bezoek aan vijftien klinieken ([www.consumentenbond.nl](http://www.consumentenbond.nl)). 'De tijd is rijp voor zelfdiagnostiek' vindt een ander. 'Want de consument kan zo beter bepalen wanneer hij wel of niet een arts moet raadplegen'.

In de media is de toon veelal kritisch, vooral als het gaat om de diagnostische waarde. Bij het publiek liggen zelftests echter goed in de markt. Zo ging najaar 2006 een op de elf volwassen Nederlanders in op het aanbod van een gratis 'niercheck' door Nierstichting Nederland.<sup>5</sup> Vanouds populair zijn zwangerschapstests. Er worden in Nederland ruim vier keer zo veel zwangerschapstests gedaan als er kinderen geboren worden.

In de discussie over zelftests komen verschillende waarden met elkaar in conflict. Mensen hebben het recht zelf te beslissen wat zij doen of laten. De toevloed van zelftests past in de ontwikkeling in de gezondheidszorg waarbij patiënten volop meedenken en waarbij het recht op zelfbeschikking van de mens het uitgangspunt is.<sup>6,7</sup> Voorwaarde is dan wel dat zij bewust kunnen kiezen en in staat zijn te overzien wat de gevolgen van hun keus kunnen zijn.<sup>6</sup> Goede voorlichting daarover aan de consument is dan ook essentieel.<sup>6</sup>

Is er echter wel voldoende bekend over de testkarakteristieken, de gebruikers en de gevolgen van gebruik om aan die voorwaarde te voldoen? Is de aanprijzing objectief en evenwichtig? Stellen apothekers, Arbo-diensten, collectebusfondsen, drogisten, farmaceutische industrie, leveranciers, postorderbedrijven, producenten, sportkledingzaken, verzekeraars en andere marktpartijen het gezondheidsbelang wel steeds voorop?<sup>8</sup> Dreigt er geen belangenverstrengeling bij initiatieven als het zogenoemde CADs-project (cholesterolbehandeling in de apotheek bij diabetespatiënten), met een fabrikant als initiatiefnemer? En bij internetapothekers die zowel zelftests als geneesmiddelen en voedingssupplementen afleveren? Juist omdat er van belangenverstrengeling sprake kan zijn, is het van belang dat er objectieve waarborgen zijn.

## Beschermende rol van de overheid

Daarin heeft de overheid bij uitstek een rol. Wanneer het uitoefenen van het recht op zelfbeschikking leidt tot gezondheidsschade, is het aan de overheid de burgers daartegen te beschermen.<sup>6</sup> Is daarvan sprake?

Het gebruik van zelftests kan voordelen hebben voor de consument en zou zelfs de (volks)gezondheid tot op zekere hoogte ten goede kunnen komen. Mensen zullen bij een beladen aandoening als hiv-infectie misschien eerder de test uitvoeren wanneer dat niet alleen anoniem kan, maar ook thuis. Een ander voorbeeld is de stollingstest. Orale antistollingstherapie werkt goed maar de dosis luistert nauw. Een te hoge dosis kan leiden tot bloedingen en te weinig tot trombose. Als de patiënt thuis de stoltijd kan meten en de dosis aanpassen, is dit ten minste even veilig als de standaardbehandeling en betekent dit grote vooruitgang voor de bewegingsvrijheid.<sup>9-11</sup>

Zelftests kunnen dus voordelen hebben, maar hebben ook nadelen. Zoals bij praktisch elke test kunnen er foutpositieve en foutnegatieve uitkomsten optreden, met alle gevolgen van dien. Bovendien kunnen de betrouwbaarheid en diagnostische waarde van een test sterk teruglopen als deze niet door een ervaren deskundige wordt uitgevoerd.<sup>12-14</sup> Zelfs bij duidelijke instructies in de bijsluiter kunnen onervaren gebruikers gemakkelijk cruciale fouten maken, bijvoorbeeld in de *timing* van het aflezen van de uitslag. Bovendien is de voorspellende waarde van een test per definitie lager bij gebruik buiten ziekenhuis, polikliniek of huisartspraktijk (zie ook 3.1).

Problemen hoeven echter niet beperkt te blijven tot de uitvoering van de test en de interpretatie van de uitslag. Hoe stevig zijn de claims van de leveranciers over het nut en de diagnostische waarde onderbouwd? Leken zullen niet verwachten dat bijvoorbeeld een zwangerschapstest minder gevoelig is dan de fabrikant claimt. Toch blijkt dit vaak het geval te zijn, ook al zijn ze al ruim 35 jaar op de markt.<sup>15</sup> In een Amerikaans onderzoek konden slechts 8 van de 18 verschillende zwangerschapstests een hCG-waarde van 100 IE per liter aantonen.<sup>16,17</sup> Zo'n test kan ongeveer 16 procent van de zwangerschappen aantonen op de dag waarop de te verwachten menstruatie uitblijft.<sup>16,17</sup> Dat is veel minder dan de claim van 99 procent zekerheid vanaf de eerste dag dat een vrouw overtijd is.

Naarmate de aandoening waarop getest wordt ernstiger is, zijn de gevolgen van foutpositieve en foutnegatieve uitslagen groter. Dit geldt eveneens als de screeningsuitkomst niet alleen betrekking heeft op de persoon die zich laat testen maar ook op diens verwanten. Het is dus van belang om te onderzoeken of de overheid haar beschermende taak goed kan uitvoeren als het gaat om zelftests, en of met het huidige aanbod geen gezondheidsschade wordt berokkend aan de

---

bevolking. In dit advies buigt de Commissie Jaarbericht bevolkingsonderzoek zich over deze materie.

---

## 1.2 Afbakening en vraagstelling

In principe hebben we een aantal instrumenten om screeningsmethoden te beoordelen op kwaliteit en zin, zoals het IVD-besluit en de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). In dit jaarbericht wordt nagegaan welke wet- en regelgeving in het geval van zelftests relevant is, en wordt een aantal tests beoordeeld.

### Selectie van de te bespreken zelftests

De selectie is daarbij als volgt tot stand gekomen. Ten eerste gaat het in dit jaarbericht over in-vitrotests, waarbij dus lichaamsmateriaal wordt afgenomen. Thuisbloeddrukmeting, zelfonderzoek van de borsten of de testikels en andere vormen van zelfdiagnostiek komen dus niet aan de orde, omdat de regelgeving hiervoor anders of niet van toepassing is. Zwangerschapstests, ovulatie-tests en vaderschapstests worden hier niet beoordeeld, omdat het geen ziekten betreft en volledigheid niet het doel was. *Point of care tests*, uitgevoerd in bijvoorbeeld de huisartspraktijk, en *direct-access testing* worden hier evenmin besproken. Monitoringtests, voor het volgen van het ziekteverloop, vallen strikt genomen buiten het domein van zelfdiagnostiek, maar kunnen daar wel voor worden gebruikt. Daarom worden die hier juist wel besproken.

Binnen deze afbakening wilde de commissie vooral verkennen wat voor soort problemen zich kunnen voordoen met het gebruik van zelftests. Het begrip zelftest is overigens niet eenduidig. In navolging van het RVZ-advies *Zelftests*<sup>6</sup> wordt vaak een onderscheid gemaakt in drie soorten: 1. doe-het-zelftests (bestemd voor thuisgebruik), 2. *home-collecting-testing* (het door een wel of niet commercieel laboratorium testen van lichaamsmateriaal dat iemand zelf heeft afgenomen of verzameld), en 3. *street-corner-testing* (het door een wel of niet commercieel laboratorium laten testen van lichaamsmateriaal dat een derde heeft afgenomen).

In dit jaarbericht komen alledrie deze typen zelftest aan bod. Bij het selecteren binnen deze domeinen hanteerde de commissie vervolgens twee criteria: de ernst van de aandoening waarop getest wordt, en – met het oog op verschillen in regelgeving – spreiding over ‘producten’, ‘diensten’ en ‘risicocategorieën’ volgens het IVD-besluit. Daarom zijn voorbeelden gekozen van doe-het-zelftests (hoofdstuk 4), tests op een tumormarker (hoofdstuk 5) en genetische zelftests

(hoofdstuk 6). Wie de leverancier of fabrikant was, speelde geen rol bij de keus van het merk van de zelftest.

### Vraagstelling

Met deze selectie als leidraad zijn de volgende vragen geformuleerd:

- 1 Wat is de huidige wet- en regelgeving voor zelftests?
- 2 Voldoet deze om de bevolking te beschermen of zijn er hiaten?
- 3 Aan welke criteria moeten zelftests voldoen?
- 4 Wat is het oordeel over een aantal veelgebruikte doe-het-zelftests, die thuis uitgevoerd kunnen worden?
- 5 Wat is het oordeel over *home-collecting* of *street-corner tests* op tumormarkers?
- 6 Wat is het oordeel over *home-collecting tests* op aanleg voor een bepaalde aandoening?
- 7 Welke verbeteringen zijn aan te bevelen om een juiste toepassing en zinvol gebruik van zelftests te bevorderen?

---

## 1.3 Relatie met andere adviezen over bevolkingsonderzoek

### Relatie met twee te verschijnen adviezen

Dit jaarbericht beperkt zich tot het huidige aanbod aan zelftests. In die zin onderscheidt het zich van de twee bredere adviezen die in 2008 zullen verschijnen: een van de Gezondheidsraad en een van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ). De raden zullen elk vanuit hun eigen invalshoek, respectievelijk wetenschappelijke advisering en beleidsadvisering, adviseren over de ontwikkelingen in het bevolkingsonderzoek op middellange termijn. Ook het toenemend aanbod van screening en de publieksvoorlichting zullen daar meer in het algemeen aan de orde komen, alsook de rol van de overheid en de grond- en mensenrechten die in het geding zijn. Hier spitsen we ons echter toe op de zelftest.

### Relatie met eerder verschenen adviezen en rapporten

Al in 1988 en 1989 signaleerde de Gezondheidsraad dat er, vooral in het buitenland, zelftests in de handel kwamen voor kanker, neuralebuisdefecten en erfelijke aandoeningen.<sup>18-20</sup> Omdat daarbij veel foutpositieve en foutnegatieve uitslagen optraden en onoordeelkundig gebruik voor de hand lag, werd aanbevolen om de regelgeving aan te passen en om zelftests voor erfelijke aandoeningen niet alge-

---

meen verkrijgbaar te stellen. In 1998 sprak de raad zijn voorkeur uit voor de Nederlandse aanpak van DNA-diagnostiek binnen de reguliere zorg, met zijn zorgvuldige indicatiestelling, voorlichting en advisering op basis van de testuitslag.<sup>21</sup>

Sinds 1998 geldt de Europese Richtlijn betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (hierna: IVD-richtlijn). Deze is in de Nederlandse wetgeving vastgelegd in het Besluit in-vitrodiagnostica (hierna: IVD-besluit) van 2001. RVZ zag in 1999 geen aanleiding om het gebruik van zelftests verder aan banden te leggen. Alleen als zelfdiagnostiek nadelig is, zou de overheid moeten ingrijpen.<sup>6</sup>

Hiermee leken de problemen die de Gezondheidsraad signaleerde, grotendeels opgelost. Inmiddels staan zelftests echter weer volop in de aandacht. In het *Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006* wees de Gezondheidsraad op het groeiend aanbod van screeningstests van onbewezen waarde.<sup>1</sup> Naar aanleiding hiervan heeft ook de minister van VWS gezegd zich zorgen te maken over de 'wildgroei aan gezondheidstests' die alom verkrijgbaar zijn (NRC Handelsblad, 20 juni 2006).

Volgens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) is de kwaliteit van de tests onduidelijk. In oktober 2006 pleitte de NVKC voor een onafhankelijk keurmerk voor zelftests. In november 2007 publiceerden NVKC en de verenigingen van openbaar apothekers (KNMP) en ziekenhuisapothekers (NVZA) een intentieverklaring over samenwerking op een aantal punten. Hierin werden afspraken toegezegd over advisering aan consumenten over de kwaliteit en het gebruik van zelftests, waaronder bloedglucosemeters.

In maart 2007 publiceerde KWF Kankerbestrijding een rapport over het gebruik van biomarkers bij screening, erfelijkheidsonderzoek, diagnostiek en behandeling.<sup>22,23</sup> Het rapport waarschuwde voor de wildgroei aan zelftests, waarvan de kwaliteit en de betrouwbaarheid van de testuitslag voor de gebruiker niet te verifiëren is. KWF Kankerbestrijding vindt dat de overheid voor zelftests even strenge regels moet gaan instellen als voor geneesmiddelen.<sup>2</sup>

In april 2007 verscheen een rapport over zelftests dat het onderzoeksinstituut Caphri van de Universiteit Maastricht had gemaakt op initiatief van het College voor Zorgverzekeringen ([www.cvz.nl/zorgpakket/preventie/diagnostischezelftests](http://www.cvz.nl/zorgpakket/preventie/diagnostischezelftests)).<sup>4</sup> Dit rapport concentreert zich grotendeels op de visie en achtergrond van de gebruiker van zelftests. Er bleken voor 28 aandoeningen of klachten zelftests beschikbaar te zijn voor de Nederlandse consument, ongeveer evenveel als in het eerder genoemde Engelse onderzoek.<sup>2</sup> Verder bleek dat zestien procent van de internetgebruikers ooit een of meer zelftests heeft gedaan. Het beeld dat vooral

---

de *worried well* zelftests doen, lijkt niet bijgesteld te moeten worden. Desgevraagd rapporteerden zelftesters vaker een als slechter ervaren gezondheid, overgewicht, en een groter gebruik van voedingssupplementen en homeopathische middelen dan niet-zelftesters. De Maastrichtse onderzoekers verwachtten geen verdere spectaculaire groei in het gebruik van zelftests, maar willen dit graag nader onderzoeken. Het bleek moeilijker dan verwacht om van leveranciers gegevens over testkarakteristieken te krijgen. Aanbevolen werd onder meer om de diagnostische waarde van zelftests verder te onderzoeken. In een vervolgonderzoek wordt nagegaan waarom mensen zelftests doen, of zij daarna de juiste stappen nemen, en aan welke aanvullende informatie zij behoefte hebben.

Het in mei 2007 verschenen rapport *Trendanalyse Biotechnologie 2007* gaf aan dat de toenemende mogelijkheden voor genetisch testen grote verwachtingen wekken bij de bevolking.<sup>24</sup> Op internet wordt hierop ingespeeld door bedrijfjes die zelftests aanbieden waarvan de kwaliteit en betrouwbaarheid aanvechtbaar zijn. De zorgvuldige inbedding van genetische tests in de erfelijkheidsadviesing komt, aldus het rapport, onder druk te staan.<sup>24</sup>

---

#### **1.4 Leeswijzer, beantwoording van de vragen**

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie wet- en regelgeving voor zelftests. Aan het eind daarvan zijn de eerste twee vragen beantwoord. Daarna worden in hoofdstuk 3 de criteria besproken waarmee zelftests beoordeeld kunnen worden. In de hoofdstukken 4, 5 en 6 worden de geselecteerde tests vervolgens beoordeeld. Met elkaar leveren die evaluaties een beeld op van de problemen die zich op dit terrein kunnen voordoen. Daarmee zijn dan de vragen 3 tot en met 6 beantwoord. In hoofdstuk 7 en 8 volgen conclusies en aanbevelingen.

Een lijst met begrippen en hun omschrijving is te vinden in bijlage C.



---

## Wet- en regelgeving voor zelftests

---

In dit hoofdstuk wordt in kaart gebracht welke wetten en regels er van toepassing zijn op zelftests. Daarbij komt ook aan de orde wat de zwakke punten in de regelgeving zijn.

---

### 2.1 Verschillende regelgeving voor producten en diensten

Onderscheid tussen zelftest als product en als dienst

Het begrip zelftest is niet eenduidig. In navolging van het RVZ-advies *Zelftests*<sup>6</sup> wordt vaak een onderscheid gemaakt in drie soorten: 1. doe-het-zelftests (bestemd voor thuisgebruik), 2. *home-collecting testing* (het door een wel of niet commercieel laboratorium testen van lichaamsmateriaal dat iemand zelf heeft afgenomen of verzameld), en 3. *street-corner testing* (het door een wel of niet commercieel laboratorium laten testen van lichaamsmateriaal dat een derde heeft afgenomen).

Voor een juridische bespreking is het onderscheid tussen enerzijds doe-het-zelftests en anderzijds *home-collecting* en *street-corner testing* relevant. Bij de laatste twee testvormen gaat het, behalve om een product, ook om een dienst die een derde (bijvoorbeeld een laboratorium) aan de betrokkene verleent. Dat onderscheid is van belang, omdat er voor producten respectievelijk diensten verschillende wettelijke regimes van toepassing zijn. In dit hoofdstuk wordt eerst de regelgeving voor het product zelftest besproken (2.2), daarna de regelgeving

---

voor diensten in het kader van *home-collecting testing* en *street-corner-testing* (2.3), en tot slot regelgeving die voor product en dienst van belang is (2.4).

### Belangrijke begrippen in de regelgeving

De Nederlandse wettelijke regeling voor het product in-vitrodiagnostische test is het Besluit In-vitrodiagnostica (hierna: IVD-besluit). Het IVD-besluit (Stb 2001, 385) is gebaseerd op een EU-richtlijn (zie 2.2.1) en kent onder meer de begrippen ‘in-vitrodiagnosticum’, ‘hoogrisicodiagnosticum’, en ‘voor zelftesten bestemd in-vitrodiagnosticum’. Volgens art. 1 lid 1 onder a IVD-besluit is een in-vitrodiagnosticum een medisch hulpmiddel voor diagnostiek met lichaamsmateriaal. In art. 1 lid 1 onder f IVD-besluit wordt het begrip ‘voor zelftesten bestemd in-vitrodiagnosticum’ gedefinieerd als: “een in-vitrodiagnosticum dat door de fabrikant is bestemd om door leken in een thuissituatie te kunnen worden gebruikt”. Kernelement van de definitie van zelftest in de zin van het IVD-besluit (hierna: doe-het-zelftest) is dus ‘bestemd voor gebruik door leken in de thuissituatie’.

Tot de ‘hoogrisicodiagnostica’ in de zin van artikel 1 lid 1 onder b IVD-besluit behoren onder andere tests op hiv en tumormarkers, tests voor de diagnose van erfelijke ziekten en voor voorspellend genetisch onderzoek (tabel 2). ‘Hoogrisico’ slaat kennelijk op de ernst van de ziekte en het risico dat verbonden is aan een foutnegatieve of foutpositieve uitslag van een test en moet niet worden verward met ‘hoogrisicogroepen’ van personen met een grote voorafkans op een bepaalde ziekte. De hier opgesomde producten mogen niet rechtstreeks, zonder tussenkomst van arts of apotheker, worden afgeleverd aan de gebruiker (kanalisatieregeling). Een doe-het-zelftest kan tevens een hoogrisicodiagnosticum zijn, dat dus alleen door arts of apotheker mag worden afgeleverd.

Daarnaast kent het IVD-besluit een indeling van in-vitrodiagnostica in klassen, namelijk hoog risico (A-lijst), midden risico (B- lijst), en overige tests (laag risico). Zie tabel 2. Deze indeling bepaalt welke ‘conformiteitsbeoordelingsprocedure’ – hierna: CE-beoordeling (CE staat voor Conformité Européenne) – moet worden doorlopen voordat de test op de markt mag worden gebracht. Een doe-het-zelftest kan behoren tot elk van de genoemde risicoklassen (hoog, midden of laag). De indeling in risicoklassen is overgenomen uit de Europese Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (hierna: IVD-richtlijn).

Tabel 2 Tests naar risicocategorie voor CE-beoordeling en doe-het-zelftests die onder de kanalisatieregeling vallen.

|                 | CE-beoordeling  | Kanalisatieregeling   |
|-----------------|---|---|
| 'Hoog risico'   | lijst A:<br>- tests op de bloedgroepen ABO Rhesus (C, c, D, E, e) anti-Kell<br>- tests op hiv 1 en 2, HTLV I en II, hepatitis B, C en D   | doe-het-zelftests op hiv, HTLV I en II, hepatitis B, C en D, op tumormarkers, voor de diagnose van erfelijke ziekten en voor voorspellend genetisch onderzoek |
| 'Midden risico' | lijst B:<br>- tests op de bloedgroepen anti-Duffy en anti-Kidd en op onregelmatige abt-erythrocytaire antilichamen<br>- tests op roedehond, toxoplasmose, fenyketonurie, cytomegalovirus, chlamydia, HLA-weefselgroepen DR, A, B, PSA, op trisomie 21 en bloedglucosemeters |   |
| 'Laag risico'   | Niet vermeld op lijst A of B  |   |

Let wel, de definitie van een hoogrisicodiagnosticum in de zin van de kanalisatieregeling uit het IVD-besluit is dus anders dan die van een hoogrisicodiagnosticum in de zin van de zojuist genoemde A-lijst.

Diverse zorgwetten zijn van belang voor de te verlenen diensten in het kader van *home-collecting* en *street-corner testing*. Steeds moet worden nagegaan in hoeverre de te verlenen dienst onder de werkingssfeer van een bepaalde wet valt. Daarbij speelt het begrip zelftest of doe-het-zelftest geen rol.

## 2.2 Regelgeving voor de zelftest als product

### 2.2.1 Inhoud van de IVD-richtlijn

Voor de zelftest als product is de IVD-richtlijn van belang. De definities van in-vitrodiagnosticum en 'self-testing' art. 1 lid 2 onder b) en d) van de richtlijn komen overeen met die van het IVD-besluit (zie paragraaf 2.1). De richtlijn is niet van toepassing op zogenoemde *homebrew tests*.\*

Europese richtlijnen zijn met name gericht op het garanderen van het vrije verkeer van goederen, personen, diensten en kapitaal op de interne markt. Zij hebben het harmoniseren van de regelgeving van de EU-lidstaten en het uit de

\* *Homebrew tests* zijn tests die uitsluitend worden gebruikt in een en dezelfde instelling voor gezondheidszorg, zonder dat er sprake is van overdracht naar een ander juridisch lichaam (art. 1 lid 5 IVD-richtlijn). Deze tests nemen dus geen deel aan het handelsverkeer.

weg ruimen van handelsbelemmeringen tot doel. Een essentiële doelstelling van de IVD-richtlijn is tevens instandhouding of verbetering van het in de lidstaten bereikte gezondheidsbeschermingsniveau (overweging 5 van de richtlijn).

### Essentiële eisen in de IVD-richtlijn

Kern van de IVD-richtlijn vormen de ‘essentiële eisen’ waaraan in-vitrodiagnostica moeten voldoen (Bijlage I bij de richtlijn). Deze zijn onderverdeeld in Algemene eisen en Eisen betreffende ontwerp en fabricage. De Algemene eisen beogen te verzekeren dat duidelijk is waarvoor het hulpmiddel is bedoeld, dat het werkt zoals bedoeld en dat het de gezondheid en veiligheid van patiënten en gebruikers niet in gevaar brengt. De Algemene essentiële eisen omvatten vijf punten, waarvan hier vooral het eerste en derde punt van belang zijn:

#### Eerste punt.

De hulpmiddelen moeten zo zijn ontworpen en vervaardigd dat het gebruik ervan noch direct, noch indirect gevaar oplevert voor de klinische toestand of de veiligheid van de patiënten, noch voor de veiligheid en de gezondheid van de gebruikers of, in voorkomend geval, van andere personen, noch voor de veiligheid van hun bezittingen, wanneer ze op de voorgeschreven wijze en overeenkomstig hun beoogde doel worden gebruikt. Eventuele risico's die aan het gebruik ervan kunnen zijn verbonden, moeten, afgewogen tegen het nut van het hulpmiddel voor de patiënt, aanvaardbaar zijn en verenigbaar zijn met een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en veiligheid.

#### Derde punt.

De hulpmiddelen moeten zo zijn ontworpen en vervaardigd dat zij in het licht van de algemeen erkende stand van de techniek geschikt zijn voor de in artikel 1, lid 2, onder b), genoemde en door de fabrikant gespecificeerde doeleinden. Zij moeten de door de fabrikant aangegeven prestaties leveren, met name, in voorkomend geval wat betreft analytische sensitiviteit, diagnostische sensitiviteit, analytische specificiteit, diagnostische specificiteit, herhaalbaarheid, ...

Een belangrijke vraag is of de essentiële eisen alleen op de analytische validiteit betrekking hebben of ook op de diagnostische validiteit en het klinisch nut van in-vitrodiagnostica.<sup>25</sup> De meest gangbare interpretatie is de eerste, de commissie vindt echter dat er overtuigende argumenten zijn voor het laatste.

In de eerste plaats kan een fabrikant niet aan de essentiële eis onder punt 1 tegemoet komen met uitsluitend laboratoriumgegevens (over de analytische validiteit).<sup>25</sup> Aan punt 1 van de essentiële eisen kan immers alleen worden voldaan op basis van klinische gegevens over ‘het nut voor de patiënt’, afgewogen tegen de risico's voor de gebruiker. Tot de (indirecte) risico's voor de gebruiker horen de

---

kansen op foutpositieve en foutnegatieve resultaten, die rechtstreeks samenhangen met de diagnostische validiteit van de test.

Een tweede argument voor haar interpretatie ontleent de commissie aan het feit dat de regulering van de IVD-richtlijn is ‘opgehangen’ aan risico’s voor de gebruiker/patiënt. De indeling in klassen voor de ‘conformiteitsbeoordeling’ (zie hierna) houdt immers nauw verband met de risico’s van het gebruik. Dat blijkt duidelijk uit de criteria voor het onderbrengen van een diagnosticum in een bepaalde klasse, zoals die in art. 14 lid 2 onder b van de richtlijn worden opgesomd. Toepassing van deze criteria veronderstelt het ter beschikking hebben van gegevens over het klinisch nut en de diagnostische validiteit van een test.<sup>25</sup> Overigens is de IVD-richtlijn, blijkens artikel 1 lid 1 en lid 2 onder a, van toepassing op medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, die bestemd zijn om te worden aangewend voor diagnose van ziekten. Dit is een bij uitstek klinische aangelegenheid.

### Aanvullende eisen in de IVD-richtlijn voor doe-het-zelftests

Naast de essentiële eisen zijn er aanvullende eisen opgenomen in de IVD-richtlijn voor doe-het-zelftests. Die moeten

zodanig zijn ontworpen en vervaardigd dat hun prestaties in verhouding staan tot hun beoogde doel, rekening houdend met de vaardigheid van de gebruiker, de middelen die hem ter beschikking staan en de invloed van de redelijkerwijs te voorziene verschillen qua techniek en omgeving van de gebruiker. De door de fabrikant verstrekte gegevens en aanwijzingen moeten voor de gebruiker begrijpelijk en gemakkelijk toepasbaar zijn.

Aanvullende eisen voor doe-het-zelftests betreffen:

- een eenvoudig gebruik
- zoveel mogelijk beperken van het risico van foutief gebruik en foutieve interpretatie van de resultaten
- een controlemogelijkheid op het juist functioneren van de test.

Ook aan de gebruiksinstructies van doe-het-zelftests worden aanvullende eisen gesteld:

De resultaten moeten worden uitgedrukt en gepresenteerd op een wijze die voor leken gemakkelijk te begrijpen is; de gebruiker dient te worden geïnformeerd en geadviseerd over de te nemen maatregelen (in geval van een positieve, negatieve of onduidelijke uitslag) en over de mogelijkheid van een foutpositieve of foutnegatieve uitslag.

---

In het verstrekte informatiemateriaal moet duidelijk worden gesteld dat de gebruiker geen besluit van medische aard mag nemen zonder eerst een arts te raadplegen.

### Toetsing aan essentiële eisen voorafgaand aan marktintroductie

Voordat het product op de markt mag worden gebracht moet de fabrikant, als bewijs dat het aan de essentiële eisen van de richtlijn voldoet, een conformiteitsbeoordelingsprocedure (CE-beoordeling) volgen, om de CE-markering aan te mogen brengen (zie hierna).

### Bepalen van de risicoklasse

In de IVD-richtlijn zijn hiervoor verschillende risicoklassen onderscheiden, een onderscheid dat verband lijkt te houden zowel met de ernst van de op te sporen ziekte of aandoening als met het risico dat verbonden is aan een foutnegatieve of foutpositieve uitslag van een test (tabel 2). De IVD-richtlijn (bijlage II) onderscheidt:

- hoogrisicoproducten, zoals hiv-tests (producten op lijst A)
- middenrisicoproducten, zoals tests op rubella, toxoplasmose, chlamydia, fenyktonurie, downsyndroom, de tumormarker PSA en bloedglucosemeters (producten op lijst B)
- laagrisicoproducten, dat zijn alle tests die niet op lijst A of lijst B staan
- tests bestemd voor gebruik door de leek in de thuissituatie. Zulke doe-het-zelftests kunnen in elk van de genoemde risicoklassen (hoog, midden of laag) vallen.

Deze risicoclassificatie is in zoverre specifiek, dat de op te sporen markers of aandoeningen uit een bepaalde risicoklasse limitatief worden opgesomd. Nadeel daarvan is dat nieuwe producten die eigenlijk als hoogrisico aangemerkt zouden moeten worden, als laagrisicotest moeten worden beschouwd, simpelweg omdat ze niet in die lijst staan genoemd. Dit geldt bijvoorbeeld voor doe-het-zelftests op darmkanker (zie paragraaf 4.6 van dit jaarbericht) en voor genetische zelftests (zie hoofdstuk 6). In het kader van de evaluatie van de IVD-richtlijn – waarvoor een voorstel van de Europese Commissie in 2009 kan worden verwacht – pleit Nederland ervoor om de risicoclassificatie generiek te maken, zodat het bijvoorbeeld niet alleen om tests op een specifieke tumormarker gaat, maar om tests op kanker. Om de risicoclassificatie *up to date* te houden zullen dan niet steeds tekstaanpassingen nodig zijn.

---

## Beoordelen afhankelijk van de klasse

Afhankelijk van de risicoklasse moet een andere beoordelingsprocedure worden doorlopen. Naarmate de op te sporen ziekte of aandoening ernstiger is en het risico dat met een bepaalde test samenhangt hoger wordt ingeschat, gaat het om een zwaardere beoordelingsprocedure.

Voor de tests op lijst A gelden de zwaarste procedures, voor de de tests opgesomd in lijst B gelden iets minder zware. Producten van de A- en de B-lijst worden beoordeeld door een zogenoemde aangemelde instantie (*notified body*, in Nederland KEMA Quality).

Laagrisicodiagnostica beoordeelt de fabrikant zelf, zonder interventie van een aangemelde instantie. Als het gaat om een doe-het-zelftest moet de fabrikant deze door de aangemelde instantie laten beoordelen op de aanvullende eisen voor doe-het-zelftests (zoals de informatie op het etiket en in de gebruiksaanwijzing)\*. Welke beoordeling een doe-het-zelftest verder moet ondergaan, hangt af van de risicoklasse waarin het betreffende hulpmiddel valt (hoog-, midden- of laagrisico).

De Nederlandse aangemelde instantie die een beoordeling uitvoert, is voor deze werkzaamheden een bestuursorgaan; haar beslissingen zijn beschikkingen in de zin van de Algemene wet bestuursrecht. Ingevolge art. 10e van de Wet op de medische hulpmiddelen kan een belanghebbende tegen een beschikking inzake goedkeuring beroep instellen bij de minister.

Hoe aangemelde instanties en fabrikanten bij de CE-beoordeling te werk gaan, onttrekt zich aan het zicht. De desbetreffende dossiers zijn niet openbaar en alleen opvraagbaar door de Inspectie. De commissie heeft daarom niet kunnen achterhalen welke rol de algemene 'essentiële eisen' bij de beoordeling spelen.

Voor de producten genoemd in lijst A zijn op basis van art. 5 lid 3 IVD-richtlijn zogenoemde Common Technical Specifications (CTS) opgesteld (beschikking van 7 mei 2002, PbEG L 131/17). Dit zijn bindende specificaties waaraan de bedoelde producten en het doeltreffendheidsonderzoek ervan moeten voldoen. Zo'n eis ten aanzien van doe-het-zelftests voorkomend op de A-lijst is bijvoorbeeld dat deze aan dezelfde eisen inzake gevoeligheid en specificiteit moeten voldoen als de desbetreffende hulpmiddelen voor professioneel gebruik. Verwar-

---

\* Op basis van de IVD-richtlijn hoeft de aangemelde instantie bij de beoordeling van de informatie over doe-het-zelftests alleen te letten op het etiket en de gebruiksaanwijzing, niet op de informatie die een consument nodig heeft om te kunnen beslissen of hij het hulpmiddel zal aanschaffen of niet. Uit de formulering van Bijlage III EG-conformiteitsverklaring onder punt 6.1 eerste aandachtsstreepje ('eventueel', Engels: 'where appropriate') blijkt bovendien dat de fabrikant bij zijn aanvraag niet per se de resultaten van studies met onervaren gebruikers hoeft over te leggen.

---

rend hierbij is echter dat bijvoorbeeld de diagnostische sensitiviteit wordt gedefinieerd in termen van analytische sensitiviteit, namelijk als: *the probability that the device gives a positive result in the presence of the target marker*. Het doeltreffendheidsonderzoek moet door onervaren gebruikers worden uitgevoerd of herhaald\*, om de werking van het hulpmiddel en de gebruiksaanwijzing te valideren. Een nieuwe versie van de in de Bijlage bij de CTS-beschikking vermelde specificaties zal waarschijnlijk in 2008 worden gepubliceerd. In art. 5 lid 3 IVD-richtlijn is er bovendien rekening mee gehouden dat ook ten aanzien van de B-lijst dergelijke technische specificaties worden opgesteld, een mogelijkheid die (nog) niet is benut.

### Aanbrengen van CE-markering

CE-markering is geen keurmerk maar moet waarborgen dat het product voldoet aan de essentiële eisen van de IVD-richtlijn. Als de fabrikant de voorgeschreven CE-beoordeling heeft doorlopen, mag hij zelf CE-markering aanbrengen op het product.

Zonder CE-markering mag een in-vitrodiagnosticum niet op de EU-markt worden gebracht. Als het product CE-markering draagt, is toegang tot de Europese markt verzekerd: lidstaten mogen die toegang dan op geen enkele manier verhinderen (art. 4 lid 1 IVD-richtlijn). Als een fabrikant buiten Europa gevestigd is en producten binnen Europa in de handel wil brengen, moet hij een in Europa gevestigde ‘gemachtigde’ aanwijzen die al zijn rechten en plichten waarnaemt, ook ten aanzien van CE-markering. Deze voorschriften gelden ook voor fabrikanten die hun producten via internet aan de Europese consument aanbieden.

### Ruimte in IVD-richtlijn voor EU-lidstaten

Lidstaten mogen op geen enkele manier het in de handel brengen en in gebruik nemen van CE-gemarkeerde producten op hun grondgebied verhinderen (art. 4 onder lid 1 IVD-richtlijn). Daaruit blijkt dat de voorschriften van de richtlijn voor zover die betrekking hebben op de ‘essentiële eisen’ geen minimumnormen, maar absolute normen zijn. Aanscherping van deze eisen in de nationale wetgeving is dus verboden. Indien een lidstaat van mening is dat de ‘essentiële eisen’ moeten worden aangescherpt, zal deze zich daar in EU-verband sterk voor moe-

---

\* De eis van doeltreffendheidsonderzoek met onervaren gebruikers geldt alleen voor doe-het-zelftests van de A-lijst en voor zelftests waarvoor doeltreffendheidsonderzoek is gedaan.

---

ten maken, waarbij hij de procedure moet volgen die daarvoor in het leven is geroepen. Dat kan jaren in beslag nemen. Wél heeft een lidstaat de vrijheid om de handelspraktijk rond de producten binnen de grenzen van de richtlijn zelf te reguleren (aflevering, aanprijzing). Van die vrijheid heeft Nederland in de kanalisatieregeling gebruik gemaakt (zie 2.2.2).

Artikel 13 van de IVD-richtlijn geeft een lidstaat de mogelijkheid om in het belang van de volksgezondheid in te grijpen en tijdelijke maatregelen te nemen. Dit artikel heeft het karakter van een uitzonderingsbepaling. Het luidt:

Wanneer een lidstaat ten aanzien van een bepaald product of een bepaalde groep producten van mening is dat de beschikbaarheid van dergelijke producten omwille van de bescherming van de gezondheid en de veiligheid en/of om de naleving van de vereisten van de volksgezondheid te waarborgen, overeenkomstig artikel 36 van het Verdrag verboden, beperkt of aan bepaalde eisen onderworpen moet zijn, kan hij alle nodige en gerechtvaardigde overgangsmaatregelen nemen.

Grondslag voor deze tijdelijke maatregelen vormt dus de bescherming van de gezondheid en de veiligheid en/of het waarborgen van de vereisten van volksgezondheid. Het artikel vervolgt:

Hij [lees: De lidstaat] brengt de Commissie en de andere lidstaten daarvan op de hoogte en vermeldt de redenen voor zijn beslissing. Waar mogelijk raadpleegt de Commissie de belanghebbende partijen en de lidstaten en, indien de nationale maatregelen gerechtvaardigd zijn, neemt zij overeenkomstig de procedure van artikel 7, lid 2, de nodige communautaire maatregelen.

De gerechtvaardigheid van de tijdelijke maatregel is dus onderworpen aan het oordeel van de Europese Commissie. Indien de Commissie na afwikkeling van de voorgeschreven procedure van oordeel is dat de maatregel gerechtvaardigd is, zal zij zorgen dat de nodige communautaire maatregelen worden getroffen. Deze maatregelen gelden dan voor de gehele EU.

---

### 2.2.2 *Implementatie van de IVD-richtlijn in Nederland: IVD-besluit*

De Nederlandse wetgever heeft de IVD-richtlijn in 2001 geïmplementeerd met het IVD-besluit. Daarin zijn de voorschriften van de IVD-richtlijn geïncorporeerd. In art. 5 lid 2 van het IVD-besluit worden de door de minister aan te wijzen Gemeenschappelijke Technische Specificaties (GTS) genoemd die gelden voor de producten van de A-lijst. Als zodanig zijn bij Ministeriële Regeling van 4 september 2002 (Kenmerk: GMT/MT2311237) de in (de bijlage bij) de

---

beschikking van de Commissie van 7 mei 2002 vermelde technische specificaties aangewezen (PbEG L 131/17).

Het IVD-besluit is een Algemene Maatregel van Bestuur (AMvB), gebaseerd op de Wet op de medische hulpmiddelen. Deze wet kent in art. 3 lid 1 de mogelijkheid om bepaalde soorten medische hulpmiddelen bij AMvB aan te wijzen waarvan het invoeren, voorhanden hebben en afleveren verboden is, tenzij aan bepaalde voorwaarden of eisen is voldaan. Voor de medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek is dit in het IVD-besluit gebeurd. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt toezicht op de naleving van het IVD-besluit.

### Taaleis, kanalisatie

Hierboven kwam al aan de orde dat de IVD-richtlijn de mogelijkheid om de handelspraktijk rond de bedoelde producten zelf te regelen, voor een lidstaat onverlet laat. Van die vrijheid heeft Nederland op twee punten gebruikgemaakt, namelijk inzake de taaleis en de kanalisatie van doe-het-zelftests. Het IVD-besluit schrijft in art. 6 lid 1 voor dat de informatie die aan de gebruiker moet worden verstrekt, Nederlandstalig moet zijn. Verder heeft de Nederlandse wetgever, op basis van art. 4 Wet op de medische hulpmiddelen, besloten dat het onwenselijk is om bepaalde doe-het-zelftests zonder tussenkomst van een professionele hulpverlener rechtstreeks aan de gebruiker af te leveren. In art. 3 lid 4 van het IVD-besluit staat dat het aan anderen dan artsen en apothekers verboden is de in art. 1 lid 1 onder b opgesomde hoogrisicodiagnostica (waaronder tests voor het opsporen van hiv-infectie en tumormerkstoffen, voor de diagnose van erfelijke ziekten en voor voorspellend genetisch onderzoek) aan gebruikers af te leveren. Deze regeling betreft dus uitsluitend producten, geen diensten. Zij staat bekend als kanalisatieregeling, omdat de verkoop van in-vitrodiagnostica erdoor wordt gekanaliseerd.

Onderdeel van de kanalisatieregeling is artikel 13a. Dit artikel stelt eisen aan de aflevering van hoogrisicodiagnostica door apothekers. Deze eisen betreffen de inhoud van de bijsluiter (lid 2) en de voorlichting voorafgaand aan de aflevering (lid 3). De bijsluiter bevat de volgende aanvullende gegevens:

- een adequate voorlichting over de ernst van de mogelijke aandoening en over het belang van medische begeleiding bij het gebruik van het hoog-risicodiagnosticum
- een gebruiksaanwijzing, voldoende toegankelijk voor de niet-professionele gebruiker om het hoog-risicodiagnosticum op de juiste wijze te gebruiken en de testresultaten op de juiste wijze te interpreteren

- een presentatie van de testresultaten op een voor de niet-professionele gebruiker gemakkelijk te begrijpen wijze
- informatie over de mogelijkheid van een foutpositieve of foutnegatieve uitslag
- een advies over te nemen maatregelen in geval van een positieve, negatieve of onduidelijke uitslag
- een advies dat de gebruiker geen medische beslissing neemt zonder een arts te raadplegen onder vermelding van de relevante professionele hulpverlenende instanties.

De te geven voorlichting voorafgaand aan aflevering van het product (lid 3) omvat de volgende punten:

- de mogelijkheid om zich in het kader van medische begeleiding anoniem te laten testen
- het belang van medische begeleiding ingeval de test een positieve uitslag oplevert
- het juiste gebruik van het hoog-risicodiagnosticum
- de juiste interpretatie van de testresultaten.

Verkoop van doe-het-zelftests op bijvoorbeeld hiv of PSA zonder tussenkomst van een arts of apotheker is in Nederland dus verboden. De kanalisatievoorschriften hebben echter geen betrekking op bijvoorbeeld een doe-het-zelftest op darmkanker (FOBT), omdat bloed geen tumormerkstof is. Dit betekent dat een FOBT wel zonder tussenkomst van arts of apotheker mag worden verkocht. Een andere zwakte van de regeling is dat de meeste informatie (via de bijsluiter) pas komt na aanschaf van de test.

Een enkele andere EU-lidstaat heeft een soortgelijke verkooprestrictie als Nederland voor bijvoorbeeld hiv-zelftests. Veel lidstaten kennen een dergelijke regeling echter niet. Daarom kunnen fabrikanten uit EU-landen die geen kanalisatieregeling kennen, in de praktijk via internet CE-gemarkeerde hoogrisicotests aanbieden aan Nederlandse consumenten zonder tussenkomst van arts of apotheker, al staat dit op gespannen voet met het IVD-besluit. Het toenemende aanbod van tests via internet, ook van bedrijven buiten Nederland, beperkt de reikwijdte van de kanalisatieregeling en maakt deze moeilijk te handhaven. Naar aanleiding van Kamervragen over internetverkoop van biomarkertests heeft de minister van VWS aangekondigd de RVZ te zullen vragen of er redenen zijn om de risicoclassificering voor beperking van de vrije verkoop van diagnostische tests uit het IVD-besluit te herzien, nu steeds meer zelftests op kanker worden aangeboden.<sup>22</sup> Een dergelijke herziening kan het fundamentele probleem van de beperkte strek-

---

king en de moeilijke handhaafbaarheid van de kanalisatieregeling echter niet oplossen.

Het kan voorkomen dat een fabrikant van buiten Europa via een website Nederlandse consumenten in-vitrodiagnostica zonder de vereiste CE-markering aanbiedt. Op grond van artikel 3 lid 1 IVD-besluit is aflevering van een dergelijk product echter verboden. Op grond van lid 3 van dit artikel is het eveneens verboden zo'n in-vitrodiagnosticum toe te passen. Ook de Nederlandse consument die een dergelijke test thuis gebruikt, is dus strikt genomen in overtreding, al zal een dergelijke overtreding niet gemakkelijk zijn te constateren.

---

### 2.2.3 Analyse na toelating tot de markt

Nadat de fabrikant het in-vitrodiagnosticum op de markt heeft gebracht, heeft hij op grond van IVD-richtlijn en IVD-besluit (Bijlage Onderdeel 3 onder punt 5) de plicht om in het kader van de zogenoemde post marketing surveillance (PMS) een systeem op te zetten en in een procedure vast te leggen hoe hij ervaringen met het product verzamelt en analyseert. Dit heeft tot doel vast te stellen of aanpassingen in het ontwerp van het product inclusief handleiding en toepassing noodzakelijk zijn. De Inspectie verwacht van fabrikanten dat zij PMS zowel passief als actief invullen. Meestal vult de fabrikant PMS vooral passief (reactief) in door incidenten en klachten van gebruikers af te wachten (via een klachtenprocedure). De Inspectie hamert er bij de fabrikanten op dat zij PMS ook proactief moeten vormgeven, bijvoorbeeld door klanttevredenheidsonderzoek, koopsatisfactieformulieren en bijeenkomsten met gebruikers.

Onderdeel van PMS is de zogenoemde vigilantie (waakzaamheid). De fabrikant heeft op grond van genoemde bijlage de plicht om de Inspectie in kennis te stellen van:

- 1 elke slechte werking, storing of achteruitgang van de kenmerken of prestaties van een in-vitrodiagnosticum, alsmede elke onvolkomenheid in de etikettering of in de gebruiksaanwijzing die, direct of indirect, de dood of een ernstige achteruitgang van de gezondheidstoestand van een patiënt of een gebruiker of van andere personen kan of had kunnen veroorzaken;
- 2 elke technische of medische reden in verband met de kenmerken of de prestaties van een in-vitrodiagnosticum die, als gevolg van de onder 1 genoemde omstandigheden, ertoe heeft geleid dat de fabrikant in-vitrodiagnostica van hetzelfde type systematisch heeft teruggenomen (*recall*).

Afspraken tussen industrie en overheden over de invulling van deze meldingen zijn te vinden in de Guideline on Medical Devices (afgekort: MEDDEV) 2.12-1 (rev 5) April 2007. IGZ verzoekt de fabrikant bij de meldingen gebruik te maken van de bij deze MEDDEV gevoegde standaardformulieren. Gebruikers blijken in

---

de praktijk echter niet te klagen over zelftests en de Inspectie heeft vrijwel geen meldingen van incidenten of *recalls* ontvangen. Hieruit valt zeker niet af te leiden dat het om kwalitatief goede producten gaat. In geval van een lekenpubliek heeft registratie van gemelde incidenten waarschijnlijk maar beperkt zin.

---

#### 2.2.4 Andere regelgeving dan IVD-richtlijn en IVD-besluit

Naast de specifieke regels van de IVD-richtlijn en het IVD-besluit is voor het aanbod en de verkoop van doe-het-zelftest het algemene recht van belang. Hierbij valt te denken aan de regels uit boek 7 van het Burgerlijk Wetboek (BW) voor de consumentenkoop en de koop op afstand (waarbij het contact met de verkoper via telefoon, post, fax of internet verloopt).

Bij de consumentenkoop moet de verkoper kwalitatief goede spullen leveren. Wat hij bij een product aanprijst, moet het product ook bezitten; de verkoper moet aangeven of het product geschikt is voor datgene waarvoor de koper het wil gebruiken en de verkoper is gebonden aan de verwachtingen die de fabrikant over het product wekt. Voordat een overeenkomst op afstand wordt afgesloten, moet de consument tijdig beschikken over voldoende, duidelijke en begrijpelijke informatie, waarbij het onder meer gaat om de belangrijkste kenmerken van het product of de dienst.

Verder zijn van belang de regels inzake de onrechtmatigheid van misleidende reclame (artt.6:194-196 BW) en de regels inzake de productaansprakelijkheid (artt. 6:185-193 BW). Bij dit laatste gaat het niet om de kwaliteit van het product in het algemeen, maar om de veiligheid die men ervan mag verwachten. Op basis van deze regels kan de consument die zich misleid of bekocht voelt, geleden schade op de verkoper of de fabrikant verhalen.

Voor doe-het-zelftests hebben deze civielrechtelijke regels slechts beperkte betekenis. Het zijn de consumenten die deze regels 'handen en voeten' moeten geven door op basis ervan actie te ondernemen, als zij zich bekocht of misleid voelen. Zo'n claim tegen een producent of leverancier heeft alleen kans van slagen, als een consument kan aantonen dat hij schade heeft geleden.

---

### 2.3 Regelgeving voor de zelftest als dienst

Bij *home-collecting* en *street-corner tests* gaat het niet alleen om een product waarop het IVD-besluit van toepassing is, maar ook om een dienst. Deze wordt door een laboratorium of een persoon aan het algemene publiek aangeboden. Deze dienst is wel degelijk een verrichting op het gebied van de geneeskunde, namelijk het beoordelen van iemands gezondheidstoestand. Daarom moet wor-

---

den nagegaan in hoeverre dit soort diensten valt onder het regime van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Ook de Kwaliteitswet zorginstellingen (hierna: Kwaliteitswet) zou erop van toepassing kunnen zijn. Deze wet geldt in elk geval niet voor solistisch werkende personen. Hieronder lopen we de relevante wettelijke regelingen langs.

---

### 2.3.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

Bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO is “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 van of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren” (art. 1 onder c WBO).

Onderzoek in het kader van *home-collecting* of *street-corner testing* valt onder deze definitie. Vergunningplichtig is dit onderzoek als er gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, als het gaat om onderzoek naar kanker of om onderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (art. 2 lid 1 WBO). Als het bij *home-collecting testing* of *street-corner testing* dus bijvoorbeeld gaat om het opsporen van kanker (PSA-test, FOBT, AMAS-test) of van aanleg voor kanker, is dit onderzoek vergunningplichtig krachtens deze wet en dus verboden zonder de vereiste vergunning (art. 3 lid 1 WBO). Op de naleving van de WBO houdt IGZ toezicht (art. 10, 11 WBO). Wie in strijd met de WBO handelt, is strafbaar (art. 13 WBO).

Op doe-het-zelftests is de WBO niet van toepassing: zo’n test is een voor het handelsverkeer bestemd product en dat is geen bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Dit geldt dus ook voor doe-het-zelftests op prostaatkanker (PSA) of darmkanker (FOBT). CE-gemarkeerde producten moeten aan het handelsverkeer kunnen deelnemen. Als voor het op de markt brengen ervan ook een vergunning krachtens de WBO vereist zou zijn, zou dit in strijd met het IVD-besluit de handel belemmeren.

Als een FOBT of PSA-test echter in de vorm van een *dienst* wordt aangeboden, is de WBO op deze dienst van toepassing en is dit onderzoek krachtens de WBO vergunningplichtig. Op het *product* waarmee een *homecollecting-* of *streetcorner-test* wordt uitgevoerd is het IVD-besluit van toepassing, tenzij er sprake is van een zogenoemde *homebrew test*, toegepast in één en dezelfde instelling in de zin van de Kwaliteitswet, zonder dat er sprake is van aflevering aan een andere rechtspersoon (art. 2 lid 2 IVD-besluit; zie ook paragraaf 2.2.1).

---

---

### 2.3.2 *Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg*

Iedereen mag handelingen uitvoeren op het gebied van de individuele gezondheidszorg, tenzij het ‘voorbehouden handelingen’ betreft, zoals injecties, puncties en catheterisaties (art. 35, 36 BIG). Voorbehouden handelingen mogen alleen worden verricht door of in opdracht van een arts of verloskundige. Het verbod op het zelfstandig uitvoeren van voorbehouden handelingen geldt slechts voor degenen die beroepsmatig werkzaam zijn in de gezondheidszorg (strekking Wet BIG).

Bij *home-collecting testing* verzamelt of neemt iemand bij zichzelf lichaamsmateriaal af voor een test. Dat is niet het uitvoeren van een (voorbehouden) handeling in het kader van beroepsuitoefening in de gezondheidszorg. Bij *street-corner testing* is meestal geen medisch beroepsbeoefenaar betrokken, maar is wél sprake van beroepsmatig handelen in de gezondheidszorg. Daarom zal lichaamsmateriaal bij dit soort tests doorgaans niet door middel van een voorbehouden handeling, zoals een punctie, mogen worden verkregen. Hierbij moet worden aangetekend dat een vingerprik geen punctie is in de zin van de wet is en dus geen voorbehouden handeling.

De Wet BIG is verder van belang vanwege titelbescherming. Alleen degenen die in een BIG-register staan ingeschreven, zijn gerechtigd de titel van arts, tandarts, apotheker, gezondheidszorgpsycholoog, psychotherapeut, fysiotherapeut, verloskundige of verpleegkundige te voeren (art. 4 lid 1 BIG). Zo kan de patiënt/consument nagaan of hij met een gekwalificeerd beroepsbeoefenaar te maken heeft. Zij die in een BIG-register staan ingeschreven, zijn bovendien onderworpen aan het wettelijk tuchtrecht (art. 47 BIG). Degene die beroepsmatig buiten de grenzen van zijn deskundigheid treedt en daarbij zonder noodzaak schade of een aanmerkelijke kans op schade veroorzaakt aan de gezondheid van een ander, is strafbaar, ook als hij niet in een BIG-register staat ingeschreven (art. 96 BIG). Ook het verrichten van voorbehouden handelingen in strijd met de voorschriften van de Wet BIG, is strafbaar (art. 97 BIG). Bovendien is het gewone strafrecht van toepassing op iemand die (niet beroepsmatig) ernstige schade aan personen heeft toegebracht (art. 307, 308 Sr).

---

### 2.3.3 *Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst*

De geneeskundige behandelingsovereenkomst is de overeenkomst waarbij een natuurlijk persoon of een rechtspersoon, de hulpverlener, zich in de uitoefening van een geneeskundig beroep of bedrijf tegenover een ander, de opdrachtgever,

---

verbindt tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst bij hemzelf of een derde (art. 7:446 BW). Bij *home-collecting testing* en *street-corner testing* is zonder twijfel sprake a. van een (rechts)persoon die een geneeskundig beroep of bedrijf uitoefent (een laboratorium dat geneeskundige tests uitvoert) en b. van handelingen op het gebied van de geneeskunst (het beoordelen van iemands gezondheidstoestand). Er komt dus een overeenkomst in de zin van de WGBO tot stand, als de hulpverlener, het laboratorium, zich tegenover de opdrachtgever, de consument, verbindt om diens gezondheidstoestand door middel van een test te beoordelen. De werknemers van de rechtspersoon, het laboratorium, zijn te beschouwen als uitvoerders van de overeenkomst namens de rechtspersoon.

Kortom, de rechtspositie van de consument tegenover het laboratorium c.q. de laboratoriummedewerkers wordt door de regels van de WGBO beheerst. Dit betekent bijvoorbeeld dat het laboratorium gehouden is de consument alle informatie te verstrekken die deze nodig heeft om te kunnen beslissen of hij de test zal laten doen. Een andere consequentie is dat het laboratorium bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht moet nemen en daarbij moet handelen in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiend uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard (art. 7:453 BW). Dit veronderstelt uiteraard wél de aanwezigheid van zo'n standaard.

Niet alle WGBO-regels zijn bij *home-collecting*- en *street-corner testing* van toepassing. De regeling van de centrale aansprakelijkheid (art. 7: 462 lid 1 BW) is niet van toepassing als het laboratorium dat de diensten verleent, geen deel uitmaakt van een ziekenhuis, omdat zo'n laboratorium geen ziekenhuis is in de zin van de wet.

---

#### 2.3.4 *Kwaliteitswet zorginstellingen*

De Kwaliteitswet is een kaderwet die door globale normstelling (leveren van 'verantwoorde zorg') de verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van zorg bij de instellingen zelf legt. Onder verantwoorde zorg wordt verstaan zorg van goed niveau, die in elk geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en die is afgestemd op de reële behoefte van de patiënt (art. 2 Kwaliteitswet). In principe moeten alle zorginstellingen aan de Kwaliteitswet voldoen, ongeacht financieringswijze.

Zijn aanbieders van *home-collecting* en *street-corner testing* zorgaanbieders in de zin van de Kwaliteitswet? Onder zorgaanbieder verstaat de Kwaliteitswet: "1e de natuurlijke persoon of de rechtspersoon die een instelling in stand houdt; 2e de natuurlijke personen of rechtspersonen die gezamenlijk een instelling vor-

---

men” (art. 1 lid 1 onder c). Onder instelling wordt verstaan: het organisatorisch verband dat strekt tot de verlening van zorg (art. 1 lid 1 onder b). Zorg in de zin van de Kwaliteitswet is: “zorg als omschreven bij of krachtens de Zorgverzekeringswet en de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten” (art. 1 lid 1 onder a Kwaliteitswet).

De wetgever heeft daarmee niet bedoeld te zeggen dat het moet gaan om zorg die krachtens een van de genoemde wetten wordt vergoed. Bedoeld is zorg die gelijksoortig is aan de zorg die in de genoemde wetten wordt bedoeld.<sup>26</sup> Waar het om draait is dus of de bedoelde diensten kunnen worden aangemerkt als dit soort zorg. Over het antwoord op die vraag kan men twisten. Er is dus twijfel over de reikwijdte van de Kwaliteitswet.

Deze onduidelijkheid zou de wetgever kunnen wegnemen door *home-collecting* en *street-corner testing* aan te merken als zorg in de zin van de Kwaliteitswet. Art. 1 lid 2 Kwaliteitswet luidt: “Bij algemene maatregel van bestuur kan, indien het belang van de bevordering van de kwaliteit van zorg dit vereist, een vorm van hulp worden aangewezen als zorg in de zin van deze wet”. Er bestaat sinds 1996 een Uitvoeringsbesluit art 1 tweede lid Kwaliteitswet, waarbij bepaalde vormen van hulp als zorg in de zin van de Kwaliteitswet zijn aangemerkt. Het besluit zou op dit punt kunnen worden aangevuld. Dan zouden instellingen/laboratoria een kwaliteitsbeleid moeten gaan ontwikkelen, dat IGZ kan toetsen.

De twijfel geldt overigens niet voor reguliere zorginstellingen, of laboratoria die daarvan deel uitmaken, die diensten in de vorm van *home-collecting* of *street-corner testing* aanbieden. Zij zijn zonder twijfel gebonden aan de bepalingen van de Kwaliteitswet.

---

## 2.4 Regelgeving voor de zelftest als product en als dienst

Artikel 38 van de Wet marktordening gezondheidszorg (WMG) bevat een verplichting voor zorgaanbieders die ook geldt voor aanbieders van zelftests, tenminste als we ervan mogen uitgaan dat ook zij ‘zorgaanbieder’ zijn (zie ook 2.3.4). Deze verplichting houdt in dat zorgaanbieders informatie openbaar moeten maken over de eigenschappen van aangeboden producten en diensten op zo’n manier dat deze gegevens voor consumenten gemakkelijk vergelijkbaar zijn. Deze informatie moet ook betrekking hebben op de kwaliteit van de aangeboden producten en diensten. De bedoelde bepaling kan door de zorgautoriteit worden gehandhaafd met bestuursdwang dan wel met het opleggen van een last onder dwangsom (artikel 82 WMG).

---

## 2.5 Conclusies

In dit hoofdstuk is de commissie nagelopen welke wetten en regels van toepassing zijn op de zelftest. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen de regelgeving voor de test als product en de regelgeving voor de test als dienst (zich laten testen). Die verschilt namelijk. Wat zijn nu de belangrijkste bevindingen inzake de wet- en regelgeving waarmee de overheid op het gebied van zelftests vorm kan geven aan haar beschermende taak?

### Nederland is gebonden aan de IVD-richtlijn

- Als het gaat om de producteisen die aan de zelftest moeten worden gesteld, is Nederland gebonden aan de Europese IVD-richtlijn. Een lidstaat mag deze eisen niet eigenmachtig aanscherpen, omdat dit handelsbelemmering zou betekenen. Wél hebben lidstaten een zekere vrijheid om de handelspraktijk rond dit soort producten te regelen (bijvoorbeeld aflevering en aanprijzing).

### De IVD-richtlijn moet verhelderd worden

- De algemene ‘essentiële eisen’ van IVD-richtlijn en IVD-besluit zijn voor meer dan één uitleg vatbaar. De commissie draagt argumenten aan om ze zó te interpreteren dat ze niet alleen betrekking hebben op de analytische validiteit, maar ook op de diagnostische validiteit en het klinisch nut van een test.

### Beoordelingsprocedures zijn ondoorzichtig

- Hoe aangemelde instanties en fabrikanten bij CE-beoordeling te werk gaan, onttrekt zich aan het zicht, omdat de desbetreffende dossiers niet openbaar zijn. Zij zijn alleen opvraagbaar door de Inspectie.

### De IVD-richtlijn geeft weinig richting aan de voorlichting van de consument

- IVD-richtlijn en IVD-besluit stellen nauwelijks eisen aan de informatieverstrekking aan de consument voorafgaand aan de aanschaf van een zelftest.
- Een specifieke regeling van reclame voor zelftests, zoals de geneesmiddelenwetgeving die kent, ontbreekt, afgezien van de gedragscode van de branchevereniging ([www.diagned.nl](http://www.diagned.nl)).

Veel tests vallen voor de CE-beoordeling in de laagrisicoklasse, al zijn er wel degelijk risico's aan verbonden

- Veel tests vallen voor CE-beoordeling in de laagrisicoklasse. Dit geldt bijvoorbeeld voor tests op kanker (afgezien van PSA-tests) en voor genetische tests (afgezien van tests op fenylketonurie en downsyndroom en voor weefseltypering). Dan mag de fabrikant (grotendeels) zelf bepalen of de test voldoet aan de essentiële eisen.
- IVD-richtlijn en IVD-besluit verplichten de fabrikant niet om bij de CE-beoordeling van doe-het-zelftests altijd de resultaten van onderzoek met onervaren gebruikers over te leggen. Een dergelijke verplichting geldt nu alleen voor de hoogrisicotests van de A-lijst en voor zelftests waarvoor doeltreffendheidsonderzoek is gedaan.

Er is geen eenduidige omschrijving in de regelgeving van wat een hoogrisicodiagnosticum is

- De omschrijving van hoogrisicodiagnostica die onder de kanalisatieregeling vallen stemt niet overeen met de producten op de A- en/of de B-lijst. Dit is verwarrend.

Sommige testvormen lijken buiten de huidige wet- en regelgeving te vallen

- Sommige vormen van *home-collecting*- en *street-corner testing* worden niet bestreken door publiekrechtelijke wetten als de WBO en de Kwaliteitswet, althans aan de toepasselijkheid ervan op dit soort diensten kan worden getwijfeld. Dat valt slechts met een wetswijziging te verhelpen.



## **Criteria voor het beoordelen van zelftests**

---

Het wettelijk kader dat in het vorige hoofdstuk is geschetst geeft de marges weer waarbinnen de overheid vorm kan geven aan haar taak om burgers te beschermen tegen zelftests die de gezondheid niet bevorderen en wellicht zelfs schaden. Maar wanneer is dat het geval? Op welke gronden wordt een dergelijk oordeel geveld? En hoe verhouden die zich tot de wettelijke vereisten? In dit hoofdstuk geeft de commissie weer welke criteria ze aanlegt bij toetsing van de kwaliteit van zelftests.

---

### **3.1 Bewezen diagnostische waarde**

Een eerste voorwaarde voor een goede test is dat herhaling van de test dezelfde uitkomst geeft. Deze eigenschap (herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid, betrouwbaarheid) is belangrijk maar niet voldoende. Duidelijk mag zijn dat bijvoorbeeld iemand die met kruisboogschieten systematisch op een bepaalde plaats naast de roos schiet, erg zijn best doet maar geen doel treft. Een test moet dus ook valide (accuraat) zijn. Het is belangrijk hierbij de analytische validiteit te onderscheiden van de diagnostische validiteit. De analytische validiteit geeft de prestaties in een proefopstelling in het laboratorium weer, bijvoorbeeld hoe vaak een test positief is bij aanwezigheid van de genmutatie waarnaar gezocht wordt (het genotype). De diagnostische validiteit gaat een stap verder: hoe vaak is de test positief bij personen die de betreffende aandoening (het fenotype) hebben of krijgen en hoe vaak negatief bij personen zonder dat fenotype. Een test kan wel

---

accuraat de aanwezigheid of afwezigheid van bijvoorbeeld een genmutatie aangeven, maar als mensen met die mutatie vrijwel nooit die ziekte krijgen, is de test niet bruikbaar.

De validiteit van een test wordt bepaald door de testkarakteristieken sensitiviteit en specificiteit. De (diagnostische) sensitiviteit of gevoeligheid van een test is het vermogen om *alle* personen met de betrokken ziekte te identificeren, oftewel het aantal terecht positieve testuitslagen gedeeld door het totale aantal personen met de betrokken ziekte (terecht positieven plus foutnegatieven). Een test met een grote gevoeligheid leidt tot weinig foutnegatieve uitkomsten. De (diagnostische) specificiteit is het vermogen van een test om *uitsluitend* personen met de betrokken ziekte te identificeren, oftewel het aantal terecht negatieve testuitslagen gedeeld door het aantal personen zonder de betrokken ziekte (terecht negatieven plus foutpositieven). Een test met een grote specificiteit leidt tot weinig foutpositieve uitkomsten.

Anders dan vaak gedacht wordt, hangt de mate van sensitiviteit en specificiteit niet alleen van de test af. De sensitiviteit hangt ook af van het klinisch spectrum van de ziekte onder de personen die getest worden.<sup>27</sup> Een test wordt doorgaans eerst 'geijkt' bij een reeks patiënten die naar een ziekenhuis zijn verwezen. Zij zullen de ziekte al vaak in een ernstige, uitgesproken vorm hebben. In de algemene bevolking zullen mensen met de ziekte nog in een vroeg ziektestadium verkeren en zijn zieken en niet-zieken dan ook veel moeilijker van elkaar te onderscheiden. Door het verschil in klinisch spectrum zal een test met een grote sensitiviteit in het ziekenhuis slechter presteren bij toepassing in de algemene bevolking.

Voor gebruikers van zelftests is vooral de voorspellende waarde van de testuitslag van belang. De positief voorspellende waarde geeft aan hoe groot de kans is dat personen met een positieve testuitslag inderdaad de ziekte hebben. Deze kans hangt af van de validiteit van de test, maar bovendien van het percentage ziektegevallen onder de geteste personen (de prevalentie van de ziekte). Een test die goed uit de bus komt in een groep met veel ziektegevallen kan ongeschikt zijn bij toepassing in de algemene bevolking. De kans op een foutpositieve testuitslag is per definitie groter bij zelftesters dan bijvoorbeeld onder bezoekers van een polikliniek. Door de voorselectie van de huisarts zijn er immers meer ziektegevallen onder polikliniekbezoekers en is de kans op een juiste testuitslag al bij voorbaat groter dan bij min of meer lukraak testen.<sup>28</sup> Een arts zal het wel of niet doen van een test laten afhangen van iemands klachten en voorgeschiedenis (anamnese) en zo nodig ook van de uitkomst van lichamelijk onderzoek.

Net als deelnemers aan georganiseerd bevolkingsonderzoek hebben zelftesters waarschijnlijk vooral als motief om gerustgesteld te worden dat zij een

---

bepaalde aandoening niet hebben. Dit betekent dat de test in elk geval moet voldoen aan de eis dat de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag groot moet zijn. Een test die vaak foutnegatieve uitkomsten heeft, is weinig informatief en stelt mensen ten onrechte gerust. Iemand die ter geruststelling een zelftest doet, terwijl het bijna zeker is dat hij de ziekte niet heeft, verkleint daarmee de onzekerheid nauwelijks maar loopt wel een relatief grote kans op een onjuiste testuitslag.<sup>29</sup>

Nu worden zelftests niet alleen gebruikt door mensen zonder klachten, als screeningstest, maar ook wel als er klachten zijn. Dit doet niets af van de eis van bewezen diagnostische waarde. Overigens behoeven serieuze klachten serieuze medische aandacht binnen de reguliere zorg. Als iemand bijvoorbeeld bloed bij de ontlasting of in de urine ziet, is het riskant te vertrouwen op een zelftest.

---

### 3.2 Bewezen effectiviteit

Een test moet dus allereerst meer zekerheid geven over het hebben of krijgen van de aandoening. Bovendien moet het gebruik van de test de gebruiker van nut zijn. Over het algemeen wordt met nut bedoeld gezondheidswinst. In bepaalde situaties (zwangerschapstest, prenatale screening, test op een onbehandelbare ziekte) gaat het echter niet om gezondheidswinst, maar om het bieden van zinvolle handelingsopties. Als het gezondheidswinst betreft, moet het beoogde effect overtuigend zijn aangetoond in termen van sterfte, ziektelast of kwaliteit van leven. Een testaanbod houdt immers, wel of niet in expliciete bewoordingen, een belofte van gezondheidswinst in. Dan moet de gebruiker van een test ervan op aan kunnen dat die belofte bewaarheid wordt.

Deze eis past in de algemene ontwikkeling dat marktpartijen zich maatschappelijk verantwoord voor hun producten. Zo moeten de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen goed worden gedocumenteerd voordat zij mogen worden geïntroduceerd. Dit gebeurt op basis van *trials* die *peer review* van wetenschappelijke tijdschriften kunnen of hebben doorstaan. Inmiddels zijn de eisen verzaamd en worden ook gegevens over doelmatigheid gevraagd. Transparantie in de zorg betekent onder meer dat medisch-specialisten openheid moeten geven over hun medisch-inhoudelijke prestaties. Voor voedingsmiddelen en -supplementen met claims over gezondheidseffecten geldt steeds meer dat deze onderbouwd moeten zijn én dat deze onderbouwing onafhankelijk getoetst is.<sup>30</sup>

Om overtuigend te zijn is openbaar toegankelijke informatie over de onderbouwing van de effectiviteit nodig. Dit past binnen de informatieplicht van het consumentenrecht (zie 2.2.4) en geldt niet alleen voor de consument, maar ook

voor de (huis)arts die geraadpleegd wordt naar aanleiding van de testuitkomst, en voor de zorgverzekeraar.

---

### **3.3 Gunstige nut-risicoverhouding**

Nu kan het gebruik van een test gewenste effecten hebben, maar ook ongewenste. Een test is uiteindelijk pas van waarde als de gewenste effecten ruimschoots opwegen tegen de ongewenste effecten (de gezondheidsschade, het risico), voor de gebruikers zelf en voor anderen. Testen heeft geen zin als het nut tenietgedaan wordt door het risico. Van een niet-bewezen effectieve test zijn slechts de nadelen zeker. Omdat er geen feilloze tests bestaan, zijn er altijd fout-positieve en foutnegatieve uitkomsten te verwachten, met alle gevolgen van dien.

Van het toepassen van zelftests valt geen direct gevaar voor de veiligheid van de gebruiker te verwachten, maar wel indirect gevaar voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid. Gezondheidsschade kan zich in allerlei vormen voordoen, zoals tijdelijke bezorgdheid over de uitslag en achteraf bezien onnodige angst bij een foutpositief gebleken uitslag. Het vervolgonderzoek of de behandeling kan belastend en riskant zijn. Testen kan leiden tot overdiagnose en overbehandeling of juist tot onterechte geruststelling en te late behandeling na een foutnegatieve uitslag. Testen kan gederfde levensvreugde geven doordat het alleen het detectiemoment vervroegt zonder dat de gebruiker er langer door leeft.

Vaak wordt voetstoots aangenomen dat de nut-risicoverhouding gunstig is of althans niet ongunstig. 'Baat het niet, dan schaadt het niet' gaat echter bij zelf testen of screenen niet op. Gebruikers van zelftests zijn over het algemeen mensen zonder duidelijke klachten met weinig kans op aanwezigheid van ziekte. Dit betekent dat veel personen de test moeten gebruiken wil iemand er baat bij kunnen hebben. Verreweg de meesten hebben dan ook geen baat bij de test. Het risico van testen (voor velen) moet dan wel heel erg klein zijn om in gunstige verhouding te kunnen staan tot de baten (voor enkelen). Deze fundamentele wet van een precaire, niet vanzelfsprekend gunstige nut-risicoverhouding geldt voor alle vormen van vroege opsporing.

Als iemand daarentegen wel klachten heeft, bijvoorbeeld darmklachten en vermagering, is het zeer de vraag of zelf testen baat en niet schaadt.

---

### **3.4 Gunstige verhouding tussen kosten en baten**

Doelmatigheid (efficiëntie) heeft te maken met de kosten van de test en kosten van alle mogelijke gevolgen van het gebruik van de test. Hoe verhoudt de inzet van middelen zich tot de mogelijke netto gezondheidswinst? Doelmatigheid kan

---

men bezien vanuit het perspectief van de consument of vanuit maatschappelijk oogpunt. Voor de consument kunnen het gemak van een zelftest, het vermijden van doktersbezoek of de geruststelling van een negatieve testuitslag ruimschoots opwegen tegen de aanschafkosten van de test. Maatschappelijk gaat het bijvoorbeeld om de vraag of zelf testen de kans op riskant uitstel van doktersbezoek verkleint of door foutnegatieve testuitslagen juist vergroot. Remt zelf testen onnodig gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen af of heeft het juist een aanjagend effect?

Doelmatigheid kan idealiter worden uitgedrukt in termen van kosten per gewonnen levensjaar (kosteneffectiviteit) of van kosten per kwaliteitsgewogen levensjaar (kostenutiliteit). De doelmatigheid en nut-risicoverhouding van een niet-bewezen effectieve test zijn per definitie onbekend. Een zeer doelmatige test heeft een lage (gunstige) kosteneffectiviteitsverhouding.

Onderzoek naar de doelmatigheid van diagnostiek in het algemeen en van zelftests in het bijzonder is schaars. Als hierover niets wordt vermeld in de volgende hoofdstukken, is er niets bekend over de doelmatigheid van de besproken zelftest.

---

### 3.5 Goede testprestaties bij onervaren gebruikers

Een specifiek criterium voor doe-het-zelftests is dat ook onervaren gebruikers de test zo kunnen uitvoeren dat de diagnostische waarde gehandhaafd blijft. Die kan immers sterk teruglopen als hij niet juist wordt toegepast.<sup>12-14</sup> Zelfs bij duidelijke instructies in de bijsluiters kunnen onervaren gebruikers gemakkelijk cruciale fouten maken, bijvoorbeeld in de *timing* van het aflezen van de uitslag. De campagne *Stop beginnende nierziekte* van Nierstichting Nederland leverde najaar 2006 onverwacht veel foutpositieve testuitslagen: bij naar schatting een op de vijf deelnemers. Een deel van de verklaring was dat de test (in de eerste ochtendurine) alleen goed af te lezen is bij daglicht. Bij kunstlicht (de campagne viel in het najaar) lijken de testresultaten eerder positief.<sup>5</sup>

---

### 3.6 Adequate informatie aan gebruikers

Gekwantificeerde informatie over kansen en risico's is een dagelijks onderdeel van de patiëntenvoorlichting in de spreekkamer. Het spreekt volgens de commissie vanzelf dat juist informatie over zelftests aan hoge eisen moet voldoen. Om zelftests naar waarde te kunnen schatten, moet de consument evenwichtige en toereikende informatie krijgen. Dat is een voorwaarde om het recht van zelfbe-

schikking te kunnen uitoefenen. Kan de consument daar tijdig over beschikken of pas na het aanschaffen van de zelftest?

De gedragscode van de branchevereniging van fabrikanten en importeurs in Nederland, Diagned, stelt onder meer als regel dat het aanprijzen van zelftests zo gebeurt dat dit het rationele gebruik van de test bevordert, dat de consument niet wordt misleid over de werking, veiligheid en toepasbaarheid van het product, en dat de informatie waarheidsgetrouw en controleerbaar is ([www.diagned.nl](http://www.diagned.nl)).

---

### 3.7 Passend binnen het wettelijk regime

Een laatste criterium is of het gaat om wel of niet vergunningplichtig bevolkingsonderzoek, of de test CE-gemarkeerd is en of, volgens de commissie, de uitkomst van de CE-beoordeling strookt met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit.

De commissie heeft zich gericht op openbaar toegankelijke bronnen, zoals het internet en publicaties in *peer reviewed* vaktijdschriften. Zij heeft geen kennis genomen van de niet-openbare gegevens waarover producenten, aangewezen instantie en Inspectie beschikken. Bij het evalueren van het testaanbod in de volgende hoofdstukken verkeerde de commissie dus in dezelfde positie als een consument die overweegt om een zelftest te kopen.

---

### 3.8 Conclusie

Zelftests verdienen evenzeer toetsing als tests in screeningsprogramma's

Er zijn volgens de commissie geen redenen om een zelftest minder kritisch te beoordelen dan een test die deel uitmaakt van een screeningsprogramma. Zowel het gebruik van zelftests als het meedoen aan bevolkingsonderzoek wordt immers, expliciet of impliciet, aangeprezen om gezondheidswinst te behalen. Gebruikers hebben er recht op te weten of er goede gronden zijn voor die belofte en wat de keerzijde is.

Een tweede reden is dat de kwaliteit van zelf testen kwetsbaar is. In een screeningsprogramma waarborgt een professionele organisatie alle belangrijke schakels in de keten van voorlichting, keus van de doelgroep en het screeningsinterval, bij- en nascholing van screeningsmedewerkers, kwaliteitsbewaking van de screening, registratie en proces- en effectevaluatie. Voor zelftests ligt dat anders.

## Vier algemene criteria zijn van toepassing op zelftests

Er is geen kant-en-klaar beoordelingskader beschikbaar, alleen aanzetten daartoe.<sup>31</sup> In de toetsing van zelftests in dit jaarbericht hanteert de commissie de volgende criteria: diagnostische waarde, effectiviteit, nut-risicoverhouding en doelmatigheid. Als daarover geen publicaties in vaktijdschriften beschikbaar zijn, wordt niet voldaan aan de eis dat de kwaliteit van de test objectief getoetst is en dat de uitkomst daarvan openbaar en te verifiëren is. Dit klemt des te meer, omdat niet-gepubliceerd onderzoek doorgaans minder van kwaliteit is en vaak de resultaten overschat.<sup>32</sup>

Hoe verhouden deze criteria zich tot de eisen die in de wet- en regelgeving worden gesteld? Zij komen, volgens de commissie, overeen met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit. Deze eisen moeten immers verzekeren dat duidelijk is waarvoor de test bedoeld is, dat de test werkt zoals bedoeld (en de aangegeven testprestaties levert in termen van onder meer betrouwbaarheid en diagnostische validiteit) en dat de risico's voor de gezondheid, afgewogen tegen het nut voor de gebruiker, aanvaardbaar zijn.

Deze eisen gelden in het algemeen voor diagnostiek. In de reguliere zorg loopt de evaluatie van nieuwe diagnostiek achter op het onderzoek naar de effecten van therapieën. De noodzaak van kritische evaluatie van nieuwe diagnostiek wordt de laatste decennia steeds meer beseft.<sup>28,33</sup>

## Drie aanvullende eisen zijn van belang voor zelftests

Naast de vier al genoemde criteria behelst de beoordeling enkele meer specifiek op zelftests toegesneden eisen: een verantwoorde toepassing door onervaren gebruikers, adequate voorlichting en voldoen aan wettelijke eisen.



---

## Beoordeling van doe-het-zelftests

---

De commissie begint de evaluatie van zelftests in dit hoofdstuk met doe-het-zelftests: tests die consumenten thuis geheel in eigen beheer kunnen uitvoeren, zonder tussenkomst van wie dan ook bij het afnemen of verzamelen van het benodigde lichaamsmateriaal én bij het aflezen van de testuitkomst.

---

### 4.1 Doe-het-zelftests op glucose in urine of bloed

Er zijn doe-het-zelftests om diabetes mee op het spoor te komen in urine of bloed en meters waarmee diabetespatiënten zelf hun bloedsuikergehalte kunnen monitoren. Diabetes is een ernstige ziekte die veel voorkomt. Op basis van huisartsregistraties werd geschat dat in Nederland ruim 600 000 mensen diabetes hadden in 2003, van wie 90 procent type 2 (<http://www.nationaalkompas.nl>). De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg in dat jaar voor diabetes en diabetesspecifieke complicaties, zoals oogaandoeningen en nierproblemen, werden geraamd op 735 miljoen euro.<sup>34</sup> De totale kosten, met inbegrip van complicaties als hart- en vaatziekten, kwamen uit op 1,2 miljard euro.

---

#### 4.1.1 Effectiviteit van screening

De effectiviteit van screenen op diabetes is niet aangetoond.<sup>35,36</sup> Onderzoek hiernaar is gaande. In de regio Rijnmond is rond de jaarwisseling 2005/2006 een screenings-*trial* begonnen met als belangrijkste doel na te gaan of systematisch

---

screenen op diabetes de kans op hart- en vaatziekten en sterfte daaraan verkleint. Conform de aanbevelingen van de Gezondheidsraad bestaat de onderzoeksgroep uit mannen en vrouwen tussen 40 en 75 jaar met een grote buikomvang. Deze vorm van overgewicht voorspelt de kans beter dan overgewicht vastgesteld volgens de *body mass index*. Met een meetlint en een vragenlijst wordt het risico van de respondenten geschat. De groep met een vergroot risico wordt willekeurig verdeeld in een screeningsgroep en een controlegroep. De screeningsgroep krijgt een uitnodiging om nuchter de glucose- en lipidenwaarden in het bloed te laten meten. Deelnemers die vermoedelijk diabetes blijken te hebben worden verwezen naar hun huisarts voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling. De controlegroep krijgt alleen leefstijladviezen. Het onderzoek duurt tien jaar, met inbegrip van een haalbaarheidsonderzoek, en zal uiteindelijk 62 000 personen omvatten, gelijk verdeeld over de screeningsgroep en de controlegroep.

Dit proefbevolkingsonderzoek is in het kader van de WBO niet vergunningplichtig.

Vooruitlopend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek hebben de Diabetes Vereniging Nederland, de Nederlandse Diabetes Federatie, de apothekersorganisatie KNMP en andere instanties initiatieven genomen voor publiekscampagnes met gratis diabetestests. Najaar 2007 werd in de filialen van een sportkledingketen een landelijke prikactie gehouden. Binnen een minuut konden men gratis de bloedglucosewaarde laten meten door een vrijwilliger van de Diabetesvereniging.

---

#### 4.1.2 Oordeel over glucosetests voor doe-het-zelfdiagnostiek

Al veel langer zijn er doe-het-zelftests beschikbaar, zoals de Meditest glucose urineteststrook. Urinetests zijn weinig gevoelig voor het opsporen van diabetes. De sensitiviteit ligt tussen 21 en 64 procent.<sup>35</sup> Bloedglucosetests zijn de meest gekochte zelftest volgens de top-tien van het Maastrichtse onderzoek.<sup>4</sup> Een voorbeeld is de Glucose visual thuistest ([www.kwaliteitsapoheek.nl](http://www.kwaliteitsapoheek.nl), ongeveer 9 tot 13 euro). Dit is een semikwantitatieve test op capillair volbloed: een druppel vingerprikbloed. Het testresultaat moet 50 tot 75 seconden na het aanbrengen van een bloeddruuppel op de teststrook worden afgelezen door de kleur van het testgedeelte te vergelijken met een kleurenschaal.

Er is vergelijkend onderzoek gedaan naar een capillaire glucosebepaling in het laboratorium met als referentietest de orale glucosetolerantietest, de gouden standaard voor diabetes. De sensitiviteit lag tussen 40 en 84 procent en de specificiteit tussen 66 en 98 procent.<sup>37-40</sup> Dit kan betekenen dat de test de meeste gevallen van diabetes niet onderkent en dat een positieve uitslag in negen van de tien

---

gevallen foutpositief is (uitgaande van een prevalentie van 3,8 procent en een specificiteit van 66 procent).

Aangenomen moet worden dat deze tests bij toepassing als doe-het-zelftests niet beter uit de bus komen. Hierover is echter op de website geen informatie te vinden. Ook is daar niet aangegeven of de test CE-markering heeft ([www.kwaliteitsapotheek.nl](http://www.kwaliteitsapotheek.nl)). De commissie kon via internet niet achterhalen welke testprestaties de fabrikanten zelf claimen. Resultaten van studies met onervaren gebruikers hoeft de fabrikant niet per se te overleggen aan de 'aangemelde instantie'. Publicaties over dergelijke studies kon de commissie niet achterhalen in de vakliteratuur.

Doe-het-zelftests op glucose worden gerekend tot de laagrisicocategorie. Daarbij wordt de CE-beoordeling aan de fabrikant zelf overgelaten. Doe-het-zelftests vallen buiten de reikwijdte van de WBO.

De commissie concludeert dat de effectiviteit en kosteneffectiviteit van screening op diabetes nog in onderzoek zijn. Glucosebepalingen in vingerprikbloed met teststroken hebben onder laboratoriumomstandigheden sterk uiteenlopende testprestaties. Dit klemt des te meer, omdat er geen publicaties zijn over de diagnostische waarde van teststroken bij toepassing door onervaren gebruikers. Omdat de diagnostische waarde niet te achterhalen valt, is de testuitslag niet te interpreteren. De commissie vindt het aanbod van teststroken op glucose in strijd met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit.

Om zichzelf op diabetes te testen, wordt ook weleens een draagbare glucosemeter van een familielid of kennis met diabetes gebruikt. Glucosemeters meten alle in capillair volbloed (verkregen door een vingerprik). Zij zijn niet geschikt voor het zelf stellen van de diagnose 'diabetes mellitus'.<sup>41</sup> Daar zijn zij ook niet voor bedoeld. Glucosebepalingen (in veneus plasma) in laboratoria zijn veel nauwkeuriger. Het gebruik van draagbare meters (die voor de helft op volbloed gecalibreerd zijn en voor de andere helft op plasma) kan leiden tot verwarring bij diagnostiek.

---

#### 4.1.3 *Oordeel over bloedglucosemeters voor monitoring*

In de jaren tachtig van de vorige eeuw is er veel vooruitgang geboekt in het zelf bepalen van het bloedsuikergehalte: namelijk van handmatige visuele meting naar elektronische meting.<sup>42</sup> Vervolgens werden veel meters voorzien van software. Urineteststrips worden nauwelijks meer gebruikt. De zoektocht naar een ambulant terugkoppelingssysteem waarbij een niet-invasieve glucosemeter gekoppeld is aan geautomatiseerde toediening van insuline is nog gaande.<sup>43</sup>

---

TNO ontwikkelde een richtlijn met kwaliteitscriteria voor (draagbare) glucometers. Deze richtlijn was een vrijwillige afspraak tussen de fabrikanten en het beroepsveld, voordat het Besluit in-vitrodiagnostica, in 2001, van kracht werd. Met behandelaren en zorgverzekeraars werd afgesproken dat alleen door TNO goedgekeurde meters voor vergoeding in aanmerking kwamen. De keuring is geen momentopname maar houdt blijvende controle in. De toelatingshouder verplicht zich zijn goedgekeurde product jaarlijks opnieuw ter keuring aan te bieden. Daarnaast is het van belang periodiek te controleren of de meting correct wordt uitgevoerd. Dit kwaliteitsbewakingsprogramma behelst dat de deelnemer ieder kwartaal twee monsters met onbekende glucoseconcentraties krijgt toegestuurd, die elk twee keer gemeten moeten worden. Na het terugsturen van de meetwaarden ontvangt de deelnemer een rapport met uitgebreide toelichting. Met de komst van CE-markering verviel de centrale rol van TNO.

Glucometers zijn, onder voorwaarden, geschikt voor monitoring. Een goede glucose-instelling verkleint de kans op complicaties. Zelfcontrole verbetert de instelling van diabeten die insuline gebruiken. Mogelijk geldt dit ook voor type 2-diabetepatiënten die geen insuline gebruiken,<sup>44</sup> maar dit is niet overtuigend aangetoond.<sup>45</sup> Zelfcontrole is waarschijnlijk vooral waardevol als die is ingebed in structurele diabeteszorg, waarbij educatie een belangrijk onderdeel vormt. Een systematische controle spoorde bij een kwart van de 'zelfmeters' gebruikersfouten op.<sup>46</sup> Dit betrof vooral het gebruik van verlopen of verkeerde glucosestrips. Vrijwel alle patiënten hadden vragen over het gebruik van de glucometer.

Glucozewaarden die meer dan 7 procent afwijken van de referentiewaarden kunnen leiden tot een verkeerde insulinedosis.<sup>47</sup> Bij de ISO-norm mag de glucozewaarde van een meter niet meer dan 20 procent afwijken van een door de fabrikant zelf uitgekozen referentiebepaling. Dit houdt in dat twee verschillende meters onderling 40 procent kunnen verschillen. Dus iemand met een glucozewaarde van 10 mmol/l op de ijkmeter kan uitkomen op een waarde van 8 mmol/l op de ene goedgekeurde meter en op 12 mmol/l op de andere meter. In de praktijk zijn nog grotere afwijkingen te verwachten als de voorschriften niet worden opgevolgd, als er ongemerkt een afwijking in de loop van de tijd in de stripbereiding is ontstaan of als de zelf gekozen referentiebepaling meer afwijkt van de gouden standaard voor het bepalen van glucose (hexokinasmethode geijkt op de ID-GCMS-methode).

Bloedglucometers worden in de IVD-richtlijn gerekend tot de middenrisicocategorie. Dit houdt in dat voor CE-markering een relatief zware beoordelingsprocedure gevolgd moet worden. De commissie vindt glucometers slechts geschikt voor monitoring als zij niet alleen bij eenmalige keuring voldoen, maar

---

ook bij periodieke controle van meter, teststrips en wijze waarop de meting wordt uitgevoerd met bloed afkomstig van de patiënt zelf. Hierdoor kunnen nieuwe patiëntafhankelijke stoorfactoren voor het meten van glucose opgespoord worden. De noodzaak van periodieke controle is onvoldoende gewaarborgd in de huidige systematiek van CE-markering. De commissie beveelt aan dit vereiste in te brengen in thans lopende voorbereidingen voor herziening van de systematiek van de CE-markering. Publicaties over de doelmatigheid van het gebruik van bloedglucosemeters voor monitoring trof de commissie niet aan.

---

## 4.2 Monitoringtests voor de stollingstijd van het bloed

Testapparatuur om te bepalen hoe snel het bloed stolt, is bedoeld voor mensen die behandeld worden met orale ontstollingstherapie. Omdat de dosis nauw luis-tert, kan informatie over de stoltijd van het bloed helpen een juiste hoeveelheid in te nemen.

---

### 4.2.1 Trombose

De poliklinische antistollingsbehandeling wordt in Nederland begeleid door de trombosediensten. In 2002 waren er 63 diensten. Zij behandelden toen in totaal ruim 326 000 patiënten: 73 procent voor een arteriële indicatie (hart- en vaatziekten als boezemfibrilleren, hartinfarct met complicaties, hartkleprothese) en 27 procent met een veneuze indicatie.<sup>48</sup>

Diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie veroorzaken veel ziektelast en sterfte. Hoe vaak DVT in de algemene bevolking voorkomt, is niet bekend. Afgaande op een oud Amerikaans vragenlijstonderzoek zou 5 procent van de mannen boven de 70 jaar en 10 procent van de vrouwen in die leeftijd ooit DVT hebben gehad. Een Zweeds onderzoek kwam uit op 15 procent van de bevolking.<sup>49</sup> Door het vaak specifieke klachtenpatroon geven sterftecijfers geen betrouwbaar beeld. De kans om binnen 30 dagen na het optreden van DVT te overlijden is 5 procent. Voor longembolie is dat 10 procent.<sup>50</sup> Cijfers over de kosten van de zorg zijn niet specifiek voor DVT en longembolie beschikbaar.

De nieuwe CBO-consensus *Behandeling diepe veneuze trombose en embolie* geeft aan dat er belangrijke vorderingen zijn in diagnostiek en behandeling ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). Voor DVT is ziekenhuisopname meestal niet meer nodig. Behandeling met orale ontstollingsmiddelen met controle door de trombosediensten is belastend. Onderzoek naar nieuwe ontstollingsmiddelen die geen laboratoriumcontrole behoeven, is gaande. Deze nieuwe middelen zijn de komende jaren echter nog niet beschikbaar voor behandeling.

---

Orale ontstollingstherapie werkt goed maar de dosis luistert nauw. Een te hoge dosis kan leiden tot bloedingen, een te lage tot trombose. Met de INR-test (die de protrombinetijd meet, uitgedrukt in de *International Normalized Ratio*) is het bloedstollingsniveau te meten en de therapie te controleren. De test bestaat uit het toevoegen van een stof aan bloed die het laat stollen, en het meten van de stoltijd.

---

#### 4.2.2 Oordeel over de INR-test

Met een eenvoudig apparaat kan de patiënt thuis de stoltijd meten. Dit betekent grote vooruitgang voor de bewegingsvrijheid. Stollingsmeters kunnen in de handbagage op reis meegenomen worden. Nog belangrijker is dat zelfregulatie, onder voorwaarden, ten minste even veilig is als de standaardbehandeling, afgemeten aan het optreden van trombose, embolie of een ernstige bloeding, dan wel de zogenoemde INR-waarde.<sup>9-11,51</sup> INR is de standaard die gebruikt wordt om de verschillen op te vangen van protrombinetijdbepalingen in verschillende laboratoria aan de hand van verschillende reagentia.

Stollingsmeters worden in de IVD-richtlijn gerekend tot de laagrisicocategorie. Zij bepalen de INR in een druppel vingerprikbloed op een teststrip na een minuut (met de CoaguChek XS) of na twee minuten (met het HemoSense INRatio systeem). Van de laatstgenoemde stollingsmeter wordt op de website vermeld dat deze CE-markering heeft. Patiënten die voor zelftesten in aanmerking komen, kunnen sinds 2002 training en begeleiding van de trombosedienst krijgen en leren zelf de dosering vast te stellen binnen bepaalde INR-waarden.<sup>48</sup>

De commissie concludeert op basis van gepubliceerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid dat zelfcontrole een aanwinst kan zijn. Zij ziet geen reden om stollingsmeters ('laag risico') in een lagere risicocategorie te plaatsen dan bloedglucosemeters ('middenrisico').

---

### 4.3 Doe-het-zelftests op onzichtbaar bloed in urine

Er zijn testsstroken waarmee bloed op te sporen is dat zich in de urine bevindt, maar dat niet met het blote oog te zien is. Dat zou een indicatie kunnen zijn voor blaaskanker.

---

#### 4.3.1 Blaaskanker

In 2003 werden in Nederland 2 350 nieuwe patiënten met invasieve blaaskanker geregistreerd en bijna evenveel met een niet-invasieve vorm ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)).

---

Jaarlijks overlijden 1 150 patiënten aan blaaskanker (www.cbs.nl). De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor blaas- en nierkanker samen (niet verder uitgesplitst) in 2003 werden geraamd op 100 miljoen euro.<sup>34</sup> De ziekte komt vaak aan het licht naar aanleiding van pijnloos, zichtbaar bloedverlies in de urine (macroscopische hematurie).

Jaren geleden is al verondersteld dat de ziekte vroeg op te sporen is met een test op onzichtbare sporen bloed in de urine bij mensen die nog geen klachten hebben, anders gezegd: bij asymptomatische microhematurie (AMH). Er werden teststroken ontwikkeld – *dipsticks* – die in de zorg worden gebruikt maar ook als doe-het-zelftest. Wordt met zo'n hematurietest blaaskanker daadwerkelijk eerder ontdekt en is de ziekte dan beter te behandelen?

---

#### 4.3.2 Effectiviteit van screening

Wil screening effect hebben, dan moeten er in elk geval onder personen met een positieve testuitslag aanzienlijk meer ziektegevallen vastgesteld worden dan bij een negatieve uitkomst. Drie studies (van het type patiënt-controleonderzoek) hadden echter als uitkomst dat blaaskanker bij personen met AMH niet vaker werd vastgesteld dan bij personen zónder AMH.<sup>52-54</sup> Verder wordt blaaskanker – anders dan bijvoorbeeld prostaatkanker – bij lijkschouwing niet vaak in een vroeg stadium vastgesteld. Dit duidt op een beperkte kans om de ziekte vroeg op te sporen.<sup>55</sup> Een berekening van de lead time (de duur waarmee screening het moment van diagnosestelling vervroegt) kwam voor AMH uit op slechts drie maanden.<sup>56</sup> In overeenstemming daarmee zijn er geen duidelijke aanwijzingen gevonden dat gevallen van blaaskanker die via screening op AMH ontdekt zijn, in een vroeger (gunstiger) stadium verkeren dan het geval zou zijn als de diagnose naar aanleiding van klachten gesteld was.<sup>57,58</sup>

Hieruit valt op te maken dat AMH-screening een lage gevoeligheid voor vroege blaaskanker heeft en frequent herhaald zou moeten worden om enig effect te kunnen hebben. Volgens een onderzoek in Japan had een eenmalige hematurietest een gevoeligheid van slechts 28 procent voor blaaskanker.<sup>59</sup>

Daarbij komt het bezwaar van een lage specificiteit. De testuitslag is vaak positief en deze blijkt bij de beslissende test (cystoscopie) meestal foutpositief te zijn. Hoe vaak dit het geval is, hangt af van de doelgroep en de vraag of de screening één teststrook behelst of een serie van tien of veertien *dipsticks* op opeenvolgende dagen. Tussen de 2 tot 24 procent van de deelnemers heeft dan een positieve screeningsuitslag. De voorspellende waarde daarvan voor blaaskanker is in de orde van 0,5 tot 3 procent<sup>53,59-61</sup> of iets hoger.<sup>55,57,62-64</sup> In patiënten die

wegens AMH verwezen zijn voor urologisch onderzoek, zijn de testprestaties niet beter dan in de algemene bevolking.<sup>65</sup>

De wetenschappelijke literatuur vermeldt slechts twee kleine, niet-gerandomiseerde onderzoeken naar de doeltreffendheid van AMH-screening op blaaskanker. Een Brits onderzoek onder mannen van zestig jaar en ouder liet geen gunstig effect van screening op sterfte aan blaaskanker zien na een observatieperiode van zeven jaar.<sup>63</sup> Een Amerikaans onderzoek onder mannen boven de vijftig leek daar wél op te wijzen na verloop van veertien jaar.<sup>55</sup>

Teststroken op AMH voor thuisgebruik worden in het IVD-besluit tot de laagrisicocategorie gerekend. Zij zijn verkrijgbaar als bijvoorbeeld Bayer Multistix 5 (€17 per flacon met 50 teststroken) op verschillende websites, zoals [www.daxtrio.nl](http://www.daxtrio.nl), met Webshop keurmerk, zonder vermelding of het product CE-markering heeft. Deze teststroken kunnen wel gebruikt worden voor screening op (blaas- of nier)kanker, maar hemoglobine, de kleurstof van rode bloedcellen, is niet aan te merken als tumormarker. Dit heeft tot gevolg dat de kanalisatieregelgeving niet van toepassing is.

---

#### 4.3.3 *Oordeel over doe-het-zelftests op onzichtbaar bloed in urine*

De commissie concludeert dat de effectiviteit van screenen op blaaskanker, met teststroken of welke andere methode dan ook, niet aangetoond is. Leveranciers van doe-het-zelftests op AMH waarschuwen er niet voor dat deze effectiviteit niet vaststaat. Zij geven evenmin informatie over de (slechte) testprestaties. Door de grote kans op foutpositieve en foutnegatieve resultaten zijn de testuitslagen niet te interpreteren. De effectiviteit van het gebruik van deze teststroken voor vroege opsporing van andere ziekten dan blaaskanker is evenmin aangetoond.

---

#### 4.4 **Doe-het-zelftests op albumine in urine**

Een volgend type test dat zelf thuis uitgevoerd kan worden, screent op albumine in urine. Albumineverlies via de urine (albuminurie) kan wijzen op nierschade.

---

##### 4.4.1 *Nierschade*

Nederland telt ongeveer 11 000 patiënten met een nierfunctievervangende therapie (dialyse en transplantatie; [www.renine.nl](http://www.renine.nl)). De jaarlijkse kosten daarvan bedragen ongeveer 400 miljoen euro. Nierfunctiestoornissen kunnen lang onopgemerkt blijven, totdat de nieren ernstig beschadigd zijn. Diabetes mellitus (type 1 en 2) en hypertensie zijn de belangrijkste oorzaken van het eindstadium van

---

nierfalen. In Nederland en andere Europese landen liggen deze aandoeningen ten grondslag aan een op de drie nieuwe gevallen van het eindstadium van nierfalen en in de VS aan twee op de drie.<sup>55,66,67</sup> Een Noors onderzoek wees uit dat mensen met diabetes mellitus type 1 een kans op nefropathie (persisterende macroalbuminurie) hebben van 8 procent bij een observatieperiode van gemiddeld 24 jaar na diagnosestelling.<sup>68</sup> In Finland werd voor mensen bij wie diabetes voor het dertigste levensjaar vastgesteld was, de kans op het eindstadium van nierfalen berekend op 2 procent binnen 20 jaar en op 8 procent binnen 30 jaar.<sup>69</sup> Deze landelijke cijfers liggen overigens aanzienlijk lager dan die uit eerder onderzoek op kleine schaal in verwijscentra.

Albuminurie en een verminderde nierfunctie – geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml per minuut – vergroten de kans op achteruitgang van de nierfunctie en op hart- en vaatziekten bij diabetes of hypertensie.<sup>70-72</sup> Twintig tot dertig procent van de mensen met diabetes of hypertensie heeft albuminurie (albumineconcentratie  $\geq$  20 milligram per liter in ochtendurine of een willekeurig monster) of een verminderde nierfunctie.<sup>14,70,73-76</sup>

Achteruitgang van de nierfunctie kan worden geremd of voorkomen door goede regulatie van de bloedglucosewaarden en vooral van de bloeddruk.<sup>77-79</sup> NHG-Standaarden adviseren de huisarts om jaarlijks de nierfunctie te bepalen bij diabeten en mensen die diuretica of ACE-remmers gebruiken.<sup>78</sup> In de praktijk komt daar weinig van terecht. Een landelijk representatief onderzoek wees uit dat bij nog geen 40 procent van de patiënten met diabetes en een kwart van de mensen met hypertensie jaarlijks de nierfunctie werd getest. Minder dan 25 procent van de patiënten met diabetes en 10 procent van de mensen met hypertensie werd onderzocht op albuminurie.<sup>80</sup>

---

#### 4.4.2 Effectiviteit van screening op macroalbuminurie

Er gaan stemmen op om ook de algemene bevolking te screenen op verborgen nierschade.<sup>81,82</sup> Najaar 2006 voerde Nierstichting Nederland de landelijke campagne *Stop beginnende nierziekte* ([www.nierstichting.nl](http://www.nierstichting.nl)).<sup>83</sup> Voor de gratis aangeboden ‘niercheck’ op macroalbuminurie was grote belangstelling. Er meldden zich meer dan 1,1 miljoen personen (8,7 procent van de volwassen Nederlanders).<sup>81,5</sup> Belangstellenden kregen drie klassieke teststrookjes (*dipsticks*) toegestuurd met een kleurenkaart om ze semikwantitatief af te lezen. Geadviseerd werd de huisarts te raadplegen als twee of drie teststroken positief bleken te zijn, neerkomend op een eiwituitscheiding van > 300 mg/l urine. De actie stond nadrukkelijk in het teken van doelmatige preventie van het eindstadium van nierfalen.<sup>83</sup> Wat is er echter bekend over de effecten en kosten van screening?

---

Tien jaar geleden had in de stad Groningen de eerste ronde plaats van het PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease)-onderzoek. Bijna de helft van de ruim 85 000 inwoners van tussen de 28 en 75 jaar deed hieraan mee. Bij 0,6 procent van de deelnemers werd macroalbuminurie (> 300 mg per dag) vastgesteld. In 75 procent van de gevallen was dit hun huisarts niet bekend.<sup>84</sup> Mensen met macroalbuminurie hebben een vergrote kans op chronische nierinsufficiëntie en het krijgen van hart- en vaatziekten of het eindstadium van nierfalen.<sup>74,85-89</sup> De kans op het eindstadium van nierfalen is volgens grote Amerikaanse en Japanse studies 12 tot 15 keer verhoogd bij een sterk positieve uitslag (2+ of meer).<sup>85,87</sup>

Dit laatste betekent echter nog niet dat er op populatieniveau een groot effect van screening te verwachten is. Mensen met een positieve uitslag (1+ of meer) vormen namelijk slechts een minderheid van degenen die later het eindstadium van nierfalen bereiken.<sup>85</sup> Volgens gegevens uit de Amerikaanse MRFIT-studie (1973-1975, bijna 13 000 mannen van middelbare leeftijd met een vergrote kans op hart- en vaatziekten, observatieperiode 25 jaar) ging het om 19 procent. Japans onderzoek met een observatieperiode van 17 jaar kwam uit op 45 procent.<sup>90</sup> Dit zou betekenen dat maximaal 19 of 45 procent van de gevallen van het eindstadium van nierfalen te vermijden is met screening op macroalbuminurie.<sup>85</sup> En dan nog op voorwaarde van een perfect screeningsprogramma waaraan iedereen uit de doelgroep meedoet, dat er bij een positieve uitkomst bij iedereen diagnostiek plaatsheeft en zo nodig behandeling wordt ingesteld en dat behandeling altijd het eindstadium van nierfalen voorkomt.

In de praktijk is dit een onmogelijke combinatie. Bij evaluatie van de campagne *Stop beginnende nierziekte* bleek dat ongeveer 25 procent van de deelnemers met een positieve uitslag van de niercheck de huisarts had bezocht.<sup>5</sup> De ‘therapietrouw’ is over het algemeen slechts ongeveer 50 procent bij behandeling van personen met risicofactoren of chronische aandoeningen die geen of weinig klachten geven, zoals hoge bloeddruk en osteoporose.<sup>91-94</sup> Deze percentages kunnen uiteraard hoger uitvallen bij minder vrijblijvende acties.

Er is geen onderzoek gepubliceerd waarin de effectiviteit van screening werd aangetoond. Wel staat vast dat screenen nadelen heeft. De gebruikelijke teststroken hebben een lage specificiteit, in de orde van 70 tot 90 procent. Dit geldt ook voor nieuwe *dipstick*-tests die lagere albumineconcentraties (microalbuminurie) meten.<sup>73,95-97</sup> Dit leidt bij bevolkingsonderzoek onvermijdelijk tot een lage voorspellende waarde van een positieve testuitkomst, met andere woorden: veel fout-positieve uitslagen, die een belasting voor de deelnemers en de gezondheidszorg zouden betekenen. Of herhaling van de test het aantal fout-positieve uitslagen vermindert zonder de gevoeligheid verder te verminderen, is niet goed onderzocht.

---

In een niet-gepubliceerde pilotstudie voor de ‘niercheck’ was de specificiteit 85 procent.<sup>81</sup> Uit de evaluatie van de Nierstichting-campagne bleek dat 20 procent van de deelnemers een positieve uitkomst van de ‘niercheck’ had.<sup>5</sup> Dit percentage was veel hoger dan verwacht, omdat macroalbuminurie voorkomt bij 0,6 procent van de bevolking.

De *dipsticks* die in de ‘niercheck’ worden gebruikt, zijn commercieel verkrijgbaar als Meditest, in combinatie met een tot tien andere bepalingen ([www.macherey-nagel.com](http://www.macherey-nagel.com)). Een modelberekening kwam uit op een ongunstige kosteneffectiviteitsverhouding van *dipstick*-screening.<sup>98</sup> Overigens wordt de kosteneffectiviteit pas interessant bij gebleken effectiviteit.

---

#### 4.4.3 Effectiviteit van screening op microalbuminurie

Zou screening op microalbuminurie wél doeltreffend en doelmatig kunnen zijn? De ‘opbrengst’ zou dan groter kunnen zijn omdat microalbuminurie veel vaker voorkomt (bij 7 procent van de volwassen bevolking) dan macroalbuminurie (0,6 procent) en eveneens een risico-indicator voor hart- en vaatziekten is.<sup>72,89,99-102</sup> Er zijn echter nog belangrijke vragen, bijvoorbeeld over de testprestaties van *dipsticks* bij screening. Die zijn in hoogrisicogroepen onderzocht, maar nog nauwelijks in de algemene bevolking. Een uitzondering vormt een Japanse studie bij ruim 2300 mensen, 15 procent van de plaatselijke bevolking van boven de 40 jaar.<sup>103</sup> Hoe deze onderzoeksgroep werd geworven, wordt echter niet vermeld. Bij een positieve *dipstick* (een spoor of meer) waren de analytische sensitiviteit en specificiteit om macroalbuminurie op te sporen 80 respectievelijk 93 procent. Voor het opsporen van micro- én macroalbuminurie daalde de gevoeligheid naar 15 procent bij een gelijkblijvende specificiteit.<sup>103</sup>

Onderzoek naar het gebruik van *dipsticks* als doe-het-zelftest ontbreekt. Dit is des te opmerkelijker omdat er aanwijzingen zijn dat de testprestaties afhangen van de gebruiker. In een onderzoek werden ruim duizend urinemonsters van diabetespatiënten, met een albumineconcentratie tussen 20 en 200 milligram per liter, onderzocht in verschillende settings. Micral-teststroken hadden in handen van een laborant een sensitiviteit van 91 procent voor het aantonen van verhoogde albuminewaarden (> 30 mg) en in de huisartspraktijk een sensitiviteit 66 procent.<sup>12</sup> Per huisartspraktijk liep de sensitiviteit uiteen van 58 tot 81 procent.<sup>14</sup> Dan valt niet te verwachten dat onervaren gebruikers ver boven de 58 procent uitkomen. Een ‘plasje per post’ zou een beter alternatief kunnen zijn. Kwantitatieve bepaling van de albumineconcentratie in een laboratorium is immers betrouwbaarder dan een semikwantitatieve teststrook thuis, geeft minder foutpositieve

uitslagen en is daardoor uiteindelijk goedkoper.<sup>95</sup> Bovendien zijn er goede ervaringen met het verzenden van urinemonsters per post.

Een andere vraag betreft het natuurlijk beloop van microalbuminurie en nierfunctiestoornissen. Uit bevolkingsonderzoeken komt naar voren dat de kans op het eindstadium van nierfalen kleiner is dan werd aangenomen. In de Noorse HUNT II-studie had vijf procent van de deelnemers boven de twintig jaar een verlaagde nierfunctie (GFR < 60 ml per minuut per 1,73 m<sup>2</sup>). In een (mediane) observatieperiode van acht jaar ontstond eindstadium nierfalen bij 1,2 procent van de deelnemers met een verlaagde nierfunctie. Deze progressiekans was vooral laag bij een verlaagde nierfunctie zonder aanwezigheid van diabetes of hypertensie.<sup>104</sup> Er is ook nog onvoldoende bewijs dat mensen met microalbuminurie die geen diabetes of hypertensie hebben, behandeld moeten worden.

Tot slot moet worden bedacht dat bij microalbuminurie de kans aanzienlijk groter is om te overlijden aan hart- en vaatziekten dan aan het eindstadium van nierfalen. Screening op microalbuminurie zou dan ook gunstig kunnen zijn vanuit het perspectief van preventie van hart- en vaatziekten. Een aanwijzing in deze richting gaf een recente therapie-*trial* bij mensen uit de algemene bevolking met microalbuminurie zonder diabetes of hypertensie.<sup>105,106</sup> De uitkomst was echter statistisch niet significant. De kosteneffectiviteit van screening kwam in een studie gunstig uit de bus, maar dit berustte op aannames over de effectiviteit.<sup>105,106</sup> Aanbevelingen voor screening op microalbuminurie zijn, ook vanuit het oogpunt van preventie van hart- en vaatziekten, (nog) niet aan de orde.

---

#### 4.4.4 Oordeel over doe-het-zelftests op albuminurie

De commissie concludeert dat over de diagnostische waarde en doelmatigheid van teststroken veel onzeker is. De effectiviteit van screening van de algemene bevolking op macro- of microalbuminurie voor de vroege opsporing en behandeling van verborgen nierschade, is niet aangetoond. Of het gebruik van teststroken op macro- of microalbuminurie toegevoegde waarde heeft voor preventie van hart- en vaatziekten, staat niet vast. Gebruik van zo'n test voor risicoschatting wordt dan ook in de richtlijnen niet aanbevolen voor personen zonder diabetes of verhoogde bloeddruk.<sup>107</sup>

---

#### 4.5 Doe-het-zelftests op prostaatanker

Twintig jaar geleden werd een bloedtest op prostaatspecifiek antigeen (PSA) geïntroduceerd waarmee prostaatanker op te sporen is. Van de PSA-test zijn sinds kort ook doe-hetzelfvarianten beschikbaar.

---

---

#### 4.5.1 Prostaatkanker

Prostaatkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen, met een aandeel van 21 procent in het totale aantal nieuwe gevallen. In 2003 werd bij 7 900 mannen prostaatkanker vastgesteld ([www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)). Jaarlijks overlijden ongeveer 2400 mannen aan deze ziekte ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). De kosten van de zorg in 2003 voor prostaatkanker in Nederland werden geraamd op 92 miljoen euro.<sup>34</sup> Het natuurlijk beloop van prostaatkanker is grillig en niet goed te voorspellen. Veel mannen worden er oud mee en sterven aan iets anders. Anderen overlijden al korte tijd nadat de ziekte werd vastgesteld. De vijfjaarsoverleving is gemiddeld ongeveer 80 procent ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)).

Prostaatspecifiek antigeen (PSA) is een eiwit dat in het bloed wordt uitgescheiden door cellen van de prostaat. Als de PSA-concentratie verhoogd is kan dit wijzen op prostaatkanker. PSA is mondiaal geaccepteerd als tumormarker. Maar vaak gaat er bij oudere mannen iets anders schuil achter een verhoogde PSA-waarde, zoals een goedaardige vergroting van de prostaat.

---

#### 4.5.2 Effectiviteit van screening

##### Screenen van de algemene bevolking

Kan via screening sterfte aan prostaatkanker en de ziektelast worden vermindert? Volgens een literatuuronderzoek zijn er twee afgeronde *trials* beschikbaar, uitgevoerd in Quebec en Nörrköping (Zweden), met in totaal ruim 55 500 deelnemers.<sup>108</sup> Een meta-analyse van de resultaten wees uit dat screening geen effect had op prostaatkankersterfte.<sup>108</sup> Omdat er veel aan te merken was op de kwaliteit van de *trials* is hiermee het laatste woord nog niet gezegd. Uitsluitel wordt verwacht van twee gerandomiseerde *trials* die nog gaande zijn. De *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) trial* van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten omvat 74 000 mannen van 60 tot 75 jaar van wie de helft jaarlijks screening met de PSA-test en een rectaal toucher krijgt aangeboden en de andere helft alleen de gebruikelijke gezondheidszorg krijgt. Begin 2005 werden bevindingen bij de eerste screeningsronde gepubliceerd.<sup>109</sup> Acht procent van de gescreende mannen had een PSA-waarde groter dan 4 nanogram per milliliter (ng/ml) en 7,5 procent had voor prostaatkanker verdachte bevindingen bij rectaal toucher. Bij 1,4 procent van de gescreende mannen werd prostaatkanker vastgesteld, meestal in een vroeg stadium (83 procent klinisch beperkt tot de prostaat). Het was nog te vroeg om een effect op sterfte te kunnen vaststellen.

---

De eveneens in 1994 begonnen *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* wordt uitgevoerd in acht Europese landen en gecoördineerd vanuit Rotterdam.<sup>110,111</sup> ERSPC omvat bijna 200 000 mannen, voornamelijk in de leeftijdsgroep 55 tot 70 jaar. De mannen in de experimentele groep krijgen eens per vier jaar een PSA-test aangeboden. Bij een PSA-waarde van 3 ng/ml of hoger volgt een verwijzingsadvies. In de meeste centra zijn twee of drie screeningsronden voltooid. De onderzoekers verwachten dat ERSPC groot genoeg is om een eventueel gunstig effect van ten minste 25 procent van screenen op sterfte aan prostaatkanker aan te tonen.<sup>111</sup> Behalve het effect van screenen op sterfte worden de gevolgen voor kwaliteit van leven onderzocht om de kostenutiliteit van screening te kunnen schatten.<sup>112,113</sup> De uitkomsten van de *trial* worden verwacht in 2010 of 2011.

Het is dus nog niet bekend of screening baat, doelmatig is en een gunstige nut-risicoverhouding heeft. Nadelige effecten staan wel vast. In de eerste plaats is er een aanzienlijke kans op foutpositieve resultaten. Bijna 20 procent van de ERSPC-deelnemers in Nederland had een verhoogde PSA-waarde en bij een op de vier (4,7 procent van alle deelnemers) bleek er bij de beslissende test (prostaatbiopsie) inderdaad sprake te zijn van prostaatkanker. Dit betekent dat de PSA-test bij 15 procent van de deelnemers een foutpositieve uitslag had.<sup>114</sup> Screening leidt dus tot veel, achteraf gezien meestal nodeloos vervolgonderzoek.

Een tweede nadeel van kankerscreening in het algemeen, en van screening op prostaatkanker in het bijzonder is overdiagnose. Het aantal prostaatkankerpatiënten stijgt sterk in landen waar gescreend wordt. In Nederland is de afgelopen vijftien jaar het aantal nieuwe gevallen per jaar bijna 50 procent gestegen, na correctie voor veroudering en groei van de bevolking. Vooral gelokaliseerde prostaatkanker wordt steeds vaker vastgesteld.<sup>23</sup> Door screening wordt de diagnose 'prostaatkanker' eerder gesteld dan het geval zou zijn in een situatie zonder screening.<sup>115</sup> De lengte van deze zogenoemde *lead time* hangt af van de leeftijd en bedraagt ruim twaalf jaar voor een man van 55 jaar bij eenmalige screening. Frequentie herhaling van de test vergroot de *lead time* nog meer. De Amerikaanse gewoonte om jaarlijks te screenen is niet doelmatig, als screening al zinvol is. ERSPC heeft uitgewezen dat het niet nodig is om vaker dan eens per vier jaar te screenen.<sup>115,116</sup> Mannen met een lage PSA-waarde (< 1 ng/ml) zouden gedurende acht jaar niet gescreend hoeven te worden. Als screening de diagnose vervroegt maar het leven niet verlengt, is men alleen maar langer bekend met de ziekte.

Screening kan de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden. Tijdelijk, door een ongunstige uitslag van de screening en door onbedoelde effecten van diagnostiek. Prostaatbiopsie kan leiden tot bloedverlies in urine of sperma of tot koorts, maar zelden tot ernstige complicaties. Wegens de kans op bloedvergifti-

---

ging krijgt de man een antibioticakuur. De verschillende therapieën voor prostaat­kanker (operatie, bestraling) leiden in een aanzienlijk deel van de mannen tot incontinentie, impotentie of darmproblemen.<sup>112,117</sup> De kans op overbehandeling is niet te verwaarlozen en stijgt bij herhaalde screening. In de eerste en tweede screeningsronde van de ERSPC-Rotterdam bleek 32 respectievelijk 43 procent van de kankers die gevonden werden, slapend (indolent, *minimal cancer*) te zijn.<sup>118</sup> Zij veroorzaken vrijwel zeker gedurende tien jaar geen last. Er hoeft dan dus ook voorlopig niet geopereerd of bestraald te worden. Regelmatige controle volstaat. Onderzocht wordt hoe nodeloze behandeling voorkomen kan worden door agressieve en niet-agressieve kankers beter te onderscheiden. Hiertoe is een formule ontwikkeld waarin de hoogte van de PSA-waarde, het volume van de prostaat en de hoeveelheid gezond weefsel in een biopsie zijn verwerkt.<sup>119,120</sup>

Intussen heeft ongeorganiseerde screening op prostaat­kanker een hoge vlucht genomen. Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten laat 75 procent van de mannen boven de vijftig jaar zich wel eens testen en 54 procent laat dit regelmatig doen.<sup>121</sup> Ook in Nederland bestaat wildgroei.<sup>122</sup> Een op de vijf mannen van 40 jaar of ouder heeft zich in de afgelopen vijf jaar een of meer keer laten testen. Boven de 70 jaar is dit bijna 40 procent, blijkt een vragenlijst­onderzoek in 2005. In alle leeftijdsgroepen was er een stijging vergeleken met 2001. ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). PSA-tests en varianten daarvan zijn ruim verkrijgbaar. In verschillende plaatsen bieden mannen­klinieken of zelfs centra voor sportkeuringen en Arbo-diensten, als onderdeel van het zogenoemde Preventief Medisch Onderzoek (PMO), PSA-sch­ree­ning aan. Screening op prostaat­kanker is vergunning­plichtig bevolkingsonderzoek.

### Screenen met een doe-het-zelftest

Via internet, bij apotheken en drogisterijketens zijn sinds kort ook doe-het-zelftests verkrijgbaar voor 6,5 tot 20 euro. Het gaat om een semikwantitatieve test op PSA in vingerprik­bloed. De uitslag is af te lezen aan een test­lijn door de kleurreactie te vergelijken met een referentielijn. Een controle­lijn geeft aan of er voldoende bloed was voor een goede kleurreactie.

Goede informatie over de betrouwbaarheid en diagnostische waarde van de doe-het-zelftest ontbreekt of is niet te verifiëren. Volgens de leverancier van de MiraTes Prostaat (PSA) ZelfTest is de ‘overeenkomst’ tussen deze doe-het-zelftest en een referentietest meer dan 98 procent ([www.mirates.nl](http://www.mirates.nl)). Deze maat zegt echter weinig over de diagnostische waarde van de test. Elke test op een ziekte die weinig voorkomt, heeft namelijk een hoog percentage terecht negatieve uitslagen en lijkt daardoor erg ‘betrouwbaar’. Bovendien is niet aangegeven welke

---

referentietest gebruikt werd. Informatie ontbreekt over de kans op foutpositieve en foutnegatieve uitslagen van de doe-het-zelftest. Onderzoeksresultaten daarover zijn niet te vinden in de vakliteratuur.

De informatie op de website oogt op het eerste gezicht evenwichtig ([www.mirates.nl](http://www.mirates.nl)). Er worden voordelen en nadelen van het doen van de test genoemd. Ook wordt op de website gewaarschuwd dat het niet bewezen is dat vroege opsporing van prostaatkanker sterfte aan deze ziekte daadwerkelijk vermindert. Toch vindt de commissie dat er geen sprake is van evenwichtige informatie. Aan de ene kant wordt de ziekte als erger voorgesteld dan het geval is. Een voorstelling van zaken als zou prostaatkanker slechts in weinig gevallen in een behandelbaar stadium worden vastgesteld, strookt niet met het feitelijke vijfjaarsoverlevingscijfer van ruim 80 procent ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)). Aan de andere kant wordt het voordeel van vroege opsporing overtrokken. De consument die '98 procent betrouwbaar' leest zal niet verwachten dat zo'n 80 procent van de afwijkende resultaten foutpositief is, en wellicht nog meer dan 80 procent buiten de setting van een wetenschappelijk onderzoek.<sup>114</sup> Verder wordt op de website aanbevolen om al vanaf een leeftijd van 45 of 50 jaar te gaan screenen en niet vermeld wat daarmee te winnen zou zijn. Slechts een procent van de sterfgevallen aan prostaatkanker in Nederland doet zich vóór het 55ste jaar voor. De aanbeveling op de website om jaarlijks de screening te herhalen is ondeugdelijk, alleen al gezien de *lead time* van zo'n twaalf jaar.<sup>115</sup> Ook is het niet zinvol om screening aan te bevelen in geval van plasklachten. Dergelijke klachten zijn geen reden om te screenen op prostaatkanker. Een op de vier mannen op deze leeftijd heeft er last van. De kans prostaatkanker te hebben is gelijk voor mannen met en zonder plasklachten.<sup>123</sup>

De Cobeco Bodytest PSA test kit is voor nog geen 16 euro verkrijgbaar via [www.kwaliteitsapotheek.nl](http://www.kwaliteitsapotheek.nl). De op de website verstrekte informatie is minimaal. Geclaimd wordt dat testen de kans op succesvolle behandeling 'vele malen groter' maakt. Het woord 'kanker' komt hier niet in voor. Kruidvat heeft voor 6,5 euro een doe-het-zelftest vrij verkrijgbaar.

---

#### 4.5.3 Oordeel over doe-het-zelftests op prostaatkanker

De commissie kon de diagnostische waarde van de PSA ZelfTest, de Cobeco Bodytest PSA test kit en de Kruidvat-test niet achterhalen. Of deze producten CE-markering hebben, is niet aangegeven. Als test op een tumormarker vallen zij onder de kanalisatieregeling. Voor CE-beoordeling horen tests op de tumormarker PSA tot de 'middenrisico'-categorie.

---

De commissie vindt dat de informatie die de leveranciers op de websites verstrekken, niet voldoet aan de voor de hand liggende eis van evenwichtigheid en toereikendheid. Door het ontbreken van informatie over de grootte van de kans op foutpositieve en foutnegatieve uitkomsten zijn de testuitslagen niet te interpreteren. De kanalisatieregeling kan hier niets aan veranderen, zolang er geen resultaten bekend zijn van onderzoek met onervaren gebruikers. De commissie vindt het aanbod van doe-het-zelftests op prostaatkanker in strijd met de algemene ‘essentiële eisen’ van het IVD-besluit, omdat de effectiviteit van vroege opsporing van prostaatkanker niet bewezen is, en dus ook de nut-risicoverhouding en doelmatigheid niet bekend zijn, terwijl de diagnostische waarde van doe-het-zelftests niet te achterhalen is.

---

## 4.6 Doe-het-zelftests op darmkanker

Al decennialang bestaan er tests op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting om in een vroeg stadium darmkanker te kunnen constateren. Er zijn sinds kort ook doe-het-zelfvarianten van deze test verkrijgbaar.

---

### 4.6.1 *Darmkanker*

Kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – werd in 2003 bij 10 000 mensen vastgesteld in Nederland ([www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)). In 2006 stierven 4 700 mensen aan darmkanker ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). De vijfjaarsoverleving is 50 tot 60 procent ([www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)). De kosten van de gezondheidszorg voor darmkanker in 2003 werden geraamd op 232 miljoen euro.<sup>34</sup>

---

### 4.6.2 *Effectiviteit van screening*

Screenen van de algemene bevolking

Met experimenteel bevolkingsonderzoek op basis van randomisatie is in het buitenland aangetoond dat sterfte aan darmkanker met vijftien tot twintig procent kan worden vermindert door screening op onzichtbare sporen bloed in ontlasting met een feces-occultbloedtest: de zogenoemde FOBT-screening. Het ging daarbij om een tweejaarlijks screeningsaanbod waarvan de helft van de doelgroep gebruikmaakte. Op basis van de screenings-*trials* in Engeland en Denemarken werden de kosten van tweejaarlijks bevolkingsonderzoek becijferd op 1600 pond sterling per gewonnen levensjaar.<sup>124,125</sup>

Andere screeningsmethoden, zoals immunochemische FOBT-varianten, zijn gevoeliger voor darmkanker en poliepen. Aan de andere kant kunnen immunochemische tests een groter aantal foutpositieve uitkomsten hebben dan de standaardtest. De sinds 2006 lopende haalbaarheidsonderzoeken in de regio's Maastricht, Nijmegen, Amsterdam en Groot-Rijnmond moeten in 2008 meer zicht geven op de haalbaarheid van een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker en op de voor- en nadelen en de optimale grenswaarde van OC-Sensor, een immunochemische test, vergeleken met de standaardtest.

Bij de FOBT-screening in deze experimentele screenings-*trials* en haalbaarheidsonderzoeken gaat het om *home-collecting testing*: de ontlastingmonsters worden wel zelf verzameld, maar de test wordt afgelezen in een laboratorium.

### Screenen met een doe-het-zelftest

Kort geleden kwamen in Nederland immunochemische FOBTs als doe-het-zelftest beschikbaar, voor elf euro. Hierbij kan men dus thuis zelf de test aflezen. Welke diagnostische waarde hebben de doe-het-zelftests?

Er is een doe-het-zelftestvariant van ImmoCare-C, een semi-kwantitatieve test die in 1996 werd geïntroduceerd en in 2004 CE-markering kreeg. Er is echter nog nauwelijks ervaring met ImmoCare-C gerapporteerd. Dit betreft alleen kleine groepen patiënten die in aanmerking kwamen voor colonoscopie. De test wordt gebruikt in een screeningsproject in het Oostenrijkse Burgenland. Hiervan zijn alleen nog enkele voorlopige resultaten gemeld in een posterpresentatie op een congres. Over de doe-het-zelftestvariant kon de commissie geen publicaties vinden. Het is niet duidelijk of deze doe-het-zelftest CE-markering heeft.

Van een tweede, CE-gecertificeerde doe-het-zelftest, de MiraTes Darm (FOB) ZelfTest (€11) claimt het bedrijf dat deze een 'betrouwbaarheid' heeft van 99 procent voor het aantonen van bloed in ontlasting ([www.mirates.nl](http://www.mirates.nl)). Hieruit is niet op te maken wat bedoeld wordt met 'betrouwbaarheid'. Wordt de reproduceerbaarheid van de doe-het-zelftest bedoeld? Bij toepassing door onervaren gebruikers? De commissie denkt eerder dat het gaat om de 'overeenkomst' met een andere immunochemische FOBT (welke?) als referentietest. Hoe dan ook, de vermelde 99 procent zegt niets over de (diagnostische) validiteit van de test.

Een tweede probleem is, volgens de commissie, dat het precieze doel van deze doe-het-zelftest niet duidelijk is. Een aparte paragraaf met een doelomschrijving ontbreekt ([www.mirates.nl](http://www.mirates.nl)). De consument kan niet uitmaken of het gaat om het opsporen van 1) 'bloed in ontlasting', van 2) 'eventuele darmaandoeningen' (genoemd worden: ontstekingen in de dikke darm, de ziekte van Crohn,

---

darmpoliepen en darmkanker) of alleen van 3) darmpoliepen en darmkanker. Over het doel mag geen twijfel bestaan. Het geeft ook verwarring. Voor het in het in voorbereiding zijnde landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker lopen haalbaarheidsstudies in Maastricht, Nijmegen, Amsterdam en Groot-Rijnmond, met FOBT-screening gericht op doelstelling 3). Bovendien is het verwarrend, omdat de testeigenschappen gekoppeld zijn aan het doel van de test. Gesteld dat de test het opsporen van bloed tot doel had (doelstelling 1), dan zou een positief testresultaat terecht-positief zijn, als er inderdaad sprake is van bloed in de ontlasting, ongeacht de oorzaak (bloedend tandvlees, aambeien, enzovoort). Vasthoudend aan doelstelling 3) is een positieve testuitslag echter alleen terecht-positief als er bij verder onderzoek (met colonoscopie, een kijkonderzoek van de dikke darm) sprake blijkt te zijn van een darmpoliep of darmkanker.

Een derde probleem is dat de informatie over de MiraTes Darm (FOB) Zelf-Test onvolledig is. De belangrijkste informatie, over de de accuraatheid van de test ten opzichte van de gouden standaard (colonoscopie) in het opsporen van poliepen en/of darmkanker, ontbreekt. Een test met een perfecte betrouwbaarheid, in de gebruikelijke betekenis van reproduceerbaarheid, is waardeloos als de (diagnostische) sensitiviteit en specificiteit niet groot zijn. Hoe groot die zijn en wat de positief voorspellende waarde is voor iemand zonder klachten, wordt niet vermeld en valt ook niet op een andere manier te verifiëren. Uit de toelichting blijkt niet om welke test het precies gaat en bij welke grenswaarde de testuitslag positief is. Omdat de verschillende immunochemische FOBTs sterk uiteenlopen in testprestaties, valt de screeningsuitkomst niet te interpreteren. Bovendien is de commissie geen onderzoek bekend naar de diagnostische waarde van FOBTs bij toepassing als doe-het-zelftest.

FOBT-doe-het-zelftests worden voor de CE-beoordeling gerekend tot de 'laagrisico'-categorie. Ze vallen niet onder de kanalisatieregeling. Het gaat weliswaar om (darm)kanker maar bloed of hemoglobine is geen tumormarker. De commissie concludeert dat de beoordelingsprocedure aanzienlijk minder streng is, en grotendeels aan de fabrikant wordt overgelaten, als het gaat om een doe-het-zelftest, dan het WBO-regime dat geldt voor dezelfde test toegepast als *home-collecting test*.

---

#### 4.6.3 Oordeel over doe-het-zelftests op darmkanker

De commissie concludeert dat de effectiviteit van vroege opsporing van darmkanker via FOBT-screening in vier *trials* angetoond is. Zij kon echter niet achterhalen hoe goed FOBTs presteren als doe-het-zelftest in onervaren handen. Door het ontbreken van informatie over de grootte van de kans op foutpositieve en

---

foutnegatieve uitkomsten kan de gebruiker niet beoordelen wat hij aan zo'n test zou kunnen hebben en zijn de testuitslagen niet te interpreteren. De commissie vindt het aanbod van FOBT-doe-het-zelftests (dit zijn dus andere tests dan, of varianten van de *home-collecting tests* die gebruikt worden in het in voorbereiding zijnde landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker) dan ook in strijd met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit.

---

## 4.7 Doe-het-zelftests op coeliakie (glutenintolerantie)

Om een eventuele glutenintolerantie op te sporen zijn doe-het-zelftests op antistoffen tegen coeliakie beschikbaar.

---

### 4.7.1 *Coeliakie*

Coeliakie of glutengevoelige darmspruw is een chronische spijsverteringsstoornis. De oorzaak is een intolerantie voor zogenoemde gluten: eiwitten die voorkomen in tarwe, rogge, gerst en mogelijk haver. Coeliakie is een autoimmuunziekte met een belangrijke erfelijke component.<sup>126</sup> Een Nederlands onderzoek onder personen tussen 20 en 60 jaar uit de algemene bevolking wees uit dat bij 0,016 procent de diagnose 'coeliakie' (glutenintolerantie) was gesteld.<sup>127</sup> Dit zou landelijk neerkomen op ruim 2 500 patiënten. Veel vaker, namelijk bij 0,35 procent, was er sprake van ongediagnosticeerde coeliakie.<sup>127</sup> Dit komt uit op 55 000 personen. Zo'n ijsbergfenomeen doet zich ook in andere landen voor.

Serologische diagnostiek van coeliakie werd mogelijk door een bloedtest op IgA-anti-endomysiumantistoffen (EmA). Bepaling van IgA-antiweefseltransglutaminaseantistoffen (tTG) heeft met een gevoeligheid van ongeveer 94 procent en een specificiteit van 99 procent mogelijk wat betere testeigenschappen dan EmA.<sup>128,129</sup> De testgevoeligheid vermindert echter sterk naarmate er minder uitgebreide vlokatrofie is.<sup>130,131</sup> Als de uitslag van de EmA- of de tTG-test positief uitvalt, wordt aanbevolen biopsen van de dunne darm te nemen om met weefselonderzoek te kunnen uitmaken of er wel of niet sprake is van coeliakie.

---

### 4.7.2 *Effectiviteit van screening*

Screenen van de algemene bevolking

Gezien het ijsbergfenomeen ligt de veronderstelling voor de hand dat screening op coeliakie zinvol is. Immers als mensen met coeliakie bij wie deze diagnose niet gesteld is dezelfde ziektelast hebben als degenen bij wie dat wél het geval is,

zou er met screening veel te winnen zijn. Onderzoek wijst hier echter niet op.<sup>132,133</sup> Het is dan ook de vraag of screening gezondheidswinst biedt. Daarbij komt dat het volgen van een glutenvrij dieet een forse belasting is. Dit betekent dat er onvoldoende argumenten zijn om screening op coeliakie te overwegen.<sup>134</sup>

### Screenen met een doe-het-zelftest

Via internet zijn er voor ongeveer 20 euro doe-het-zelftests op coeliakie beschikbaar onder verschillende namen, zoals CoeliaTest (www.glutentest.nl) en Gluten Allergie Test. Het gaat om een immunochromatografische test op IgA-antiweefseltransglutaminaseantistoffen (tTG) in vingerprikbloed die in vijf minuten is af te lezen. Er zijn goede testprestaties beschreven bij gebruik als *point-of-care test* bij kleine groepen patiënten die wegens klachten in aanmerking kwamen voor biopsie van de dunne darm.<sup>135,136</sup> Er zijn de commissie echter geen publicaties bekend over de diagnostische waarde als doe-het-zelftest in de algemene bevolking.

De informatie op de website van de leverancier is vrij uitgebreid. De test zou geschikt zijn voor diagnose en *family screening* en heeft CE-markering. Coeliakie wordt een erfelijke ziekte genoemd, zonder evenwel het belang van de erfelijke factor aan te geven. Er wordt geen informatie gegeven over het ontbreken van onderzoek naar de effectiviteit van screening op coeliakie en naar de prestaties van doe-het-zelftests in de algemene bevolking.

---

#### 4.7.3 Oordeel over doe-het-zelftests op coeliakie

De commissie stelt vast dat doe-het-zelftests op coeliakie voor de CE-beoordeling hoort tot de 'laagrisico'-categorie en niet onder de kanalisatieregeling vallen. Zij concludeert dat de effectiviteit van screening op coeliakie niet aangetoond is. De testeigenschappen ervan bij toepassing door onervaren gebruikers zijn de commissie niet bekend. Zij vindt het aanbod van doe-het-zelftests op coeliakie in strijd met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit.



---

## **Beoordeling van tests op een tumormarker**

---

In dit hoofdstuk worden tests op tumormarkers besproken, omdat deze om onduidelijke redenen een bijzondere plaats innemen in de IVD-richtlijn en het IVD-besluit. In het vorige hoofdstuk kwam al een doe-het-zelftest op een tumormarker (PSA) aan de orde. Nu gaat het om andere typen zelftests.

---

### **5.1 Achtergrondinformatie over biomarkers**

Biomarkers zijn karakteristieke afwijkingen vastgelegd in DNA, RNA en eiwitten, die toe te passen zijn bij het vaststellen van de kans op ziekte, de aard van de ziekte, de keuze van de therapie en de reactie daarop, het volgen van het ziektebeloop en het vaststellen van erfelijkheid. Het gaat hierbij om kiembaanspecifieke of tumorspecifieke karakteristieken zoals vermeerdering, verlies of translocaties van chromosomen of chromosoomgebieden, mutaties, polymorfismen of modificaties van genen, alsook van expressieniveaus van individuele genen of groepen genen gemeten aan RNA of eiwit. Biomarkers kunnen ook functionele eiwitten zijn die in een afwijkende concentratie in lichaamsvloeistoffen als plasma, hersenvocht of urine worden aangetroffen.<sup>23</sup>

Tests op biomarkers voor kanker (tumormarkers) kunnen verschillende doeleinden hebben.<sup>23</sup> Ze kunnen in het kader van preventie de kans op het krijgen van kanker aangeven, of de kans op het hebben ervan. In het eerste geval gaat het om mutaties en variaties in het DNA. Als vermoed wordt dat er sprake is van een erfelijke vorm van bijvoorbeeld borstkanker of dikkedarmkanker kan worden

---

onderzocht of iemand drager is van zo'n mutatie en kunnen preventieve maatregelen besproken worden. Een andere toepassing is HPV-screening op baarmoederhalskanker. Tumormarkers van de tweede categorie zijn meestal eiwitten. Het bekendste voorbeeld is het prostaatspecifiek antigeen (PSA).

In het kader van diagnostiek en behandeling kunnen tumormarkers informatie geven over aard en ernst van een bepaalde soort kanker, of over het ziekteverloop en het succes van behandeling (monitoring). Zo zal bij succesvolle behandeling van patiënten met dikkedarmkanker of prostaatkanker de hoeveelheid carcino-embryonaal antigeen (CEA) respectievelijk PSA afnemen. De diagnostische waarde en doelmatigheid van een biomarkertests hangen af van het doel van het gebruik.

Gezien de explosie van kennis over biomarkers wordt de komende jaren een flinke toename van commercieel verkrijgbare tests verwacht.<sup>23</sup> Voor patiënten die zelf hun ziekte willen monitoren kan dit een gunstige ontwikkeling zijn. Als het meten van de biomarker snel aangeeft of een bepaalde behandeling wel of niet aanslaat, kan dit de patiënt onnodige behandeling besparen.<sup>23</sup>

Tumormarkers hebben een specifieke plaats in de regelgeving. De tumormarker PSA staat vermeld op lijst B van bijlage II van de IVD-richtlijn. Dit houdt in dat doe-het-zelftests op PSA voor de CE-beoordeling tot de 'middenrisico'-categorie hoort. Op het leveren van 'diensten' is de kanalisatieregeling niet van toepassing.

---

## **5.2 Test op een biomarker voor kanker**

---

### **5.2.1 Kanker**

In 2006 werden in Nederland 40 563 sterfgevallen, 30 procent van het totale aantal, toegeschreven aan de diagnosegroep 'nieuwvormingen' (kanker, [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). In 2003 werden ruim 73 000 nieuwe gevallen van kanker geregistreerd, 37 500 bij mannen en 35 500 bij vrouwen. Het totale aantal stijgt met 1,5 tot 2 procent per jaar, vooral door bevolkingsgroei en vergrijzing. Als hiervoor gecorrigeerd wordt, is er géén sprake van een stijging ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)). Sterfte aan kanker is sinds eind jaren tachtig gedaald, vooral bij mannen. Bij vrouwen is die daling gestagneerd, vooral door de stijgende sterfte aan longkanker onder vrouwen.

In 2003 werd 2,4 miljard euro, ofwel 4,1 procent van de totale zorgkosten in Nederland, besteed aan de diagnosegroep 'nieuwvormingen' ([www.kostenvanziekten.nl](http://www.kostenvanziekten.nl)). Voor deze groep was er in de periode 1994-1999 een uitgavengroei van bijna 5 procent per jaar, terwijl in de periode 1999-2003 deze groei bijna 11

---

procent was. De uitgavengroei was in beide perioden groter dan gemiddeld in de zorg (4,3 respectievelijk 9,6 procent).<sup>137</sup>

---

### 5.2.2 Effectiviteit van screening met de AMAS-test

Vijfentwintig jaar geleden introduceerde een Amerikaans echtpaar de AMAS (anti-malignin antibody serum)-test. Met een sensitiviteit en specificiteit van naar zeggen 95 procent zouden daarmee mensen met kanker kunnen worden onderscheiden van mensen zonder kanker.<sup>138</sup> De test wordt op internet door Nederlandse bedrijven aangeprezen voor screening, diagnostiek en monitoring. Geclaimd wordt dat mensen met klachten of symptomen die kunnen berusten op kanker (ongeacht het type), geen uitgebreid onderzoek nodig hebben zolang de uitslag van de AMAS-test onder de 135 microgram per milliliter blijft ([www.kanker-aktueel.nl](http://www.kanker-aktueel.nl)). Voor de test (135 dollar) moet een serummonster worden opgestuurd naar het laboratorium van de uitvinders van de test in Boston, VS.

In 1991 meldden zij dat er in het Verenigd Koninkrijk en elders *trials* gaande waren om de waarde van de AMAS-test aan te tonen voor vroege opsporing van borstkanker, longkanker en eierstokkanker.<sup>138</sup> De uitkomsten daarvan zijn echter nooit in wetenschappelijke tijdschriften vermeld. Er zijn ook nauwelijks publicaties verschenen die de andere claims wetenschappelijk onderbouwen. Zij betreffen vooral vrouwen die wegens verdenking op borstkanker werden verwezen voor biopsie (weefselonderzoek).<sup>139,140</sup> De onderzoekers concludeerden dat de AMAS-test niet gevoelig genoeg is om daarmee vrouwen biopsie te kunnen besparen als klachten op borstkanker wijzen en bovendien te veel foutpositieve uitkomsten heeft om voor screening bruikbaar te kunnen zijn.<sup>139</sup> De specificiteit was rond de 65 procent.<sup>139,140</sup> Dit houdt in dat bij AMAS-screening 99 van de 100 positieve uitkomsten foutpositief zou zijn, gelet op de betrekkelijk kleine kans op borstkanker voor vrouwen boven de 50 jaar uit de algemene bevolking (ongeveer 5 per 1000).<sup>141</sup> Hoe gevoelig de test is voor kanker in de algemene bevolking is niet onderzocht.

---

### 5.2.3 Oordeel over de AMAS-test

De commissie concludeert dat de geclaimde prestaties van de AMAS-test voor screening op kanker ongefundeerd zijn. Deze street-corner test hoort tot de 'laag-risico'-categorie voor de CE-beoordeling, zolang de test, of tests op kanker, niet vermeld staat op de A- of de B-lijst van de IVD-richtlijn. De AMAS-test is geen doe-het-zelftest en valt dan ook niet onder de kanalisatieregeling. Of de AMAS-

---

test CE-markering heeft, valt via internet niet te achterhalen. Aanbieden van deze test voor screeningsdoeleinden is verboden zonder WBO-vergunning.

---

### 5.3 Testen op biomarkers voor baarmoederhalskanker

Tot nog toe is screening op baarmoederhalskanker gebaseerd op celonderzoek (cytologie) in een uitstrijk van de baarmoederhals. Sinds enige tijd zijn er ook tests op tumormarkers: DNA van de hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus (hrHPV).

---

#### 5.3.1 *Baarmoederhalskanker*

Jaarlijks wordt bij ongeveer 600 vrouwen baarmoederhalskanker vastgesteld in Nederland en sterven er ruim 200 vrouwen aan deze ziekte ([www.ikc.nl](http://www.ikc.nl), [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). Hiermee neemt Nederland in Europa naar verhouding een bijzonder gunstige positie in.<sup>142</sup> De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor baarmoederhalskanker in 2003 worden geraamd op 52 miljoen euro.<sup>34</sup> Sterfte aan baarmoederhalskanker is in Nederland al vanaf 1962 gaan dalen.<sup>143</sup> De sterftedaling bedraagt ruim 60 procent en is waarschijnlijk voor de helft toe te schrijven aan screening.<sup>144</sup> Voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker worden sinds 1996 vrouwen tussen de 30 en 60 jaar eens per vijf jaar uitgenodigd.

---

#### 5.3.2 *Effectiviteit van cytologische screening*

De effectiviteit van screening op baarmoederhalskanker is nergens nagegaan met gerandomiseerd proefbevolkingsonderzoek. Besluitvorming is gebaseerd op onder meer modellering van effectiviteit en doelmatigheid. Er zijn sterke aanwijzingen voor de effectiviteit van screenen op baarmoederhalskanker uit allerlei vormen van onderzoek, zoals patiënt-controleonderzoek, cohortanalyses, prospectief onderzoek naar het optreden van baarmoederhalskanker na een negatieve uitstrijk en onderzoek naar de cytologische voorgeschiedenis van vrouwen die deze ziekte kregen of daaraan overleden zijn.<sup>143,145-152</sup> Uit studies van het laatstgenoemde type bijvoorbeeld blijkt dat sterfte aan baarmoederhalskanker meestal samenhangt met niet deelnemen aan screening (ongeveer 60 procent) en veel minder vaak met een foutnegatieve screeningsuitslag.<sup>153-157</sup> Met de conventionele screening wordt een bepaald type baarmoederhalskanker, het adenocarcinoom, niet ontdekt.<sup>151</sup>

---

### 5.3.3 Effectiviteit van screening op humaan papillomavirus

DNA van een hoogrisicotype van het humaan papillomavirus (hrHPV) is vrijwel altijd aantoonbaar in baarmoederhalskanker en ook vaak in CIN.<sup>158</sup> Algemeen wordt hrHPV beschouwd als noodzakelijke maar niet voldoende oorzaak van baarmoederhalskanker.<sup>159</sup> De meeste jonge mensen lopen ooit een infectie met HPV op. Meestal leidt de infectie niet tot celafwijkingen en ruimt het afweersysteem het virus op. Bij 96 tot 98 procent van de vrouwen boven de 30 is hrHPV dan ook niet meer aantoonbaar.<sup>160,161</sup> Soms persisteert het virus. De kans op weefselafwijkingen (CIN) is dan vergroot.<sup>162</sup> De meeste afwijkingen verdwijnen spontaan. Het duurt meestal ten minste vijftien jaar voordat een infectie ontaardt in kanker.<sup>159</sup>

#### Screenen in de algemene bevolking

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van screening op hrHPV. In 1998 is een proefbevolkingsonderzoek onder 44 000 vrouwen begonnen in de regio's Amstelland/De Meerlanden en Midden- en Zuidkennemerland. De tweede ronde van deze zogeheten POBASCAM *trial* (Population Based Screening Amsterdam) wordt binnenkort afgesloten.<sup>163,164 165</sup> Begin 2008 zal de Gezondheidsraad apart adviseren over de nieuwe ontwikkelingen in de screening op baarmoederhalskanker en over de eventuele opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma.

#### Screenen van thuisblijvers

Een belangrijk probleem is het bereiken van de doelgroep.<sup>157</sup> In 2003 nam 66 procent deel aan het landelijk bevolkingsonderzoek. Met inbegrip van opportunistische screening, buiten het bevolkingsonderzoek om, wordt in totaal 77 procent van de doelgroep eens per vijf jaar bereikt.<sup>166</sup> De opkomst is lager onder niet-westerse allochtone vrouwen, vrouwen onder de 40 jaar en vrouwen in stedelijke gebieden of met een lage sociaal-economische status, terwijl sommige van deze groepen (zoals vrouwen geboren in Suriname of Marokko) juist een vergrote kans op baarmoederhalskanker hebben.<sup>167,168</sup>

In het landelijk bevolkingsonderzoek worden vrouwen in de doelgroep ofwel uitgenodigd door de GGD ofwel door de eigen huisarts. In het laatste geval is de opkomst acht tot dertien procent groter dan bij uitnodiging door de GGD. Dit verschil kan oplopen tot ruim twintig procent als de huisarts vrouwen die niet

---

hebben gereageerd op de uitnodiging een herinnering stuurt.<sup>169</sup> Het effect van een uitnodiging door de eigen huisarts op de participatie is groter dan gemiddeld bij beperkt deelnemende subgroepen, vooral bij niet-westerse vrouwen die tevens tot een andere subgroep behoren.<sup>170</sup>

De kabinetsnota *Langer gezond leven* geeft als doelstelling aan om de opkomst in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker te vergroten tot 75 procent.<sup>171</sup> Vrouwen die niet meedoen aan het bevolkingsonderzoek hebben een verhoogde kans op baarmoederhalskanker maar zijn moeilijk alsnog te bereiken. Alternatieven voor de gebruikelijke uitnodigingsbrief, zoals opbellen of een publiekscampagne, hebben doorgaans weinig effect.<sup>172,173</sup> Toepassen van persoonlijke uitnodigingen waarin wordt ingespeeld op de motieven om niet deel te nemen (*computer tailoring*) werkt niet beter dan een standaarduitnodiging. Het in een antwoordvelop toesturen van materiaal waarmee vrouwen zelf een vaginale uitstrijk kunnen afnemen, heeft weinig zin als de uitstrijk op de gebruikelijke wijze (cytologisch) beoordeeld wordt. Met zo'n test worden veel afwijkingen over het hoofd gezien.

Wél succes valt te verwachten van *self-sampling* als het daarmee verkregen monster getest wordt op hrHPV. De (relatieve) gevoeligheid van een hrHPV-thuistest is vrijwel even groot als die van een hrHPV-test op door een arts afgenomen materiaal en ten minste even groot als die van een conventionele cervixuitstrijk.<sup>174-178</sup> Bovendien kan een thuistest een welkom alternatief zijn voor inwendig onderzoek met een eendebekspeculum.<sup>174,175,179,180</sup>

In 2006 is in Noord-Holland en Flevoland een proef met de thuistest begonnen bij 44 500 vrouwen die eerder niet reageerden op een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek.<sup>181</sup> Een voorstudie had uitgewezen dat 34 procent gebruikmaakte van de thuistest.<sup>176,182</sup> Bovendien bleken zij tot de risicogroep te behoren. Er werd bijna drie keer zo vaak hooggradige CIN vastgesteld als bij reguliere deelneemsters aan het bevolkingsonderzoek.

---

#### 5.3.4 Oordeel over de HPV-thuistest

Als deze bevindingen worden bevestigd in het hoofdonderzoek kan landelijke invoering van *home-collecting testing* voor thuisblijvers de effectiviteit en doelmatigheid van het landelijk screeningsprogramma belangrijk verbeteren. Er zijn verschillende *home-collecting tests* op hrHPV met CE-markering. Het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek, want de test is gericht op kanker. Begin 2008 zal de Gezondheidsraad apart adviseren over de nieuwe ontwikkelingen in de screening op baarmoederhalskanker en over de eventuele opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma.

---

---

## 5.4 Testen op nieuwe biomarkers voor prostaatkanker

---

### 5.4.1 Prostaatkanker

Informatie over prostaatkanker is te vinden in 4.5.1.

---

### 5.4.2 Effectiviteit van screening

Wanneer bij screening op prostaatkanker de PSA-waarde verhoogd blijkt te zijn, wordt met prostaatpuncties (sextantbiopsie) vastgesteld of er wel of niet sprake is van kanker. Door de lage specificiteit van de PSA-test blijken drie van de vier prostaatpuncties, een vervelende ingreep, achteraf gezien onnodig.<sup>114,119</sup> Een tweede beperking van PSA als tumormarker is dat het niet kan worden gebruikt om tumoren die latent blijven te onderscheiden van tumoren met een biologisch agressief karakter.

Er wordt veel onderzoek gedaan met andere bloedtests gericht op eiwitten om dit te verbeteren.<sup>183</sup> Ook van deze tests blijkt de specificiteit tekort te schieten. De laatste jaren zijn markers op DNA- en RNA-niveau in beeld gekomen. Een veelbelovende kandidaat is de door een Nijmeegs/Amerikaanse onderzoeksgroep ontdekte marker PCA3, een prostaatkanker-specifiek gen.<sup>184,185</sup> PCA3 is sterk verhoogd in prostaatkankercellen en komt in meer dan 95 procent van de prostaat-tumoren tot overexpressie. PCA3-messenger-RNA (mRNA) komt niet of nauwelijks tot overexpressie in normaal prostaatweefsel en weefsel van een goedaardige prostaatvergroting.

PCA3 codeert niet voor een eiwit. Het is dus niet mogelijk een eiwit-antili-chaaamtest te ontwikkelen. Wel kan men de hoeveelheid mRNA-kopieën van PCA3 bepalen. Daar is een urinetest op gebaseerd. De PCA3-score wordt bepaald in de eerste urine die geloosd wordt na lichte prostaatmassage (rectaal toucher). Bij onderzoek onder mannen die wegens een verhoogde PSA-waarde in aanmerking kwamen voor prostaatbiopsie, bleek de PCA3-score beter te presteren dan de PSA-test.<sup>184,186-188</sup> Tot op heden is er echter nog niets beschreven over de waarde van de PCA3-score als screeningstest. Augustus 2007 verleende de minister vergunning voor een wetenschappelijk onderzoek hiernaar, gekoppeld aan de ERSPC.<sup>189</sup>

---

#### 5.4.3 Oordeel over testen op nieuwe biomarkers voor prostaatkanker

De commissie stelt vast dat er, naast de PSA-test, nog geen nieuwe biomarkertest voor prostaatkanker beschikbaar is als *home-collecting test*. De PCA3-test is nog in onderzoek, heeft CE-markering en is verkrijgbaar als Progens PCA3-test.

---

### 5.5 Testen op biomarkers voor blaaskanker

---

#### 5.5.1 Blaaskanker

Informatie over blaaskanker is te vinden in 4.3.1.

---

#### 5.5.2 Effectiviteit van screening

Er wordt veel onderzoek gedaan naar chromosomen en genen die betrokken zijn bij het ontstaan en het beloop van blaaskanker. Het kunnen aantonen van markers in urine is belangrijk omdat dit niet belastend is en zou kunnen leiden tot een screeningsmogelijkheid.<sup>23</sup>

In urine van blaaskankerpatiënten zijn verschillende tumormarkers aan te tonen. De minister van VWS heeft onlangs vergunning verleend voor een proefbevolkingsonderzoek in de regio Rotterdam.<sup>190</sup> Hiervoor worden 22 500 mannen tussen de 50 en 75 jaar uitgenodigd. Deelnemers dienen thuis gedurende veertien dagen een *dipstick*-test te doen die bloed in de urine kan aantonen. Bij een positieve uitkomst volgen tests op tumormarkers. Als een van deze tests positief is volgt cystoscopie (kijkonderzoek van de blaas) om uit te maken of er inderdaad sprake is van blaaskanker. Met de uitkomst van cystoscopie als gouden standaard zullen de testeigenschappen van de tumormarkers worden bepaald.

---

#### 5.5.3 Oordeel over testen op biomarkers voor blaaskanker

De commissie stelt vast dat biomarkertests voor blaaskanker in ontwikkeling zijn en nog niet beschikbaar zijn als zelftest.

---

## 5.6 Testen op biomarkers voor borstkanker

---

### 5.6.1 *Borstkanker*

In Nederland is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Een op de drie nieuwe gevallen van kanker is borstkanker. In 2003 ging het om ruim 11 700 vrouwen ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)). Jaarlijks overlijden ongeveer 3 350 vrouwen aan deze ziekte ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor borstkanker in 2003 werden geraamd op 199 miljoen euro.<sup>34</sup> Vrouwen tussen de 50 en 75 jaar krijgen elke twee jaar een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. De uitgaven voor dit screeningsprogramma bedroegen 42 miljoen euro in 2005.

Het genetisch onderzoek verkeert in een stroomversnelling. De afgelopen maanden zijn 22 nieuwe borstkankergenen ontdekt.<sup>191,192</sup> Toch wordt niet verwacht dat op korte termijn de genetische screening er sterk door zal veranderen. De vijf in *Nature* bekendgemaakte genen zijn polymorfismen die elk de kans op het krijgen van borstkanker licht vergroten, terwijl er nog weinig bekend is over hun onderlinge wisselwerking. De zeventien andere zijn spontane mutaties die niet overerven. Biomarkers worden al wel gebruikt bij erfelijkheidsonderzoek (vooral BRCA1 en BRCA2), diagnostiek (genexpressieprofielen, in onderzoek) en behandeling van borstkanker (ESR1, PR, ErbB-2).<sup>23</sup>

Bij nacontrole van vrouwen die wegens borstkanker behandeld zijn, worden CA 15-3 en soms andere markers (CEA, CA 125) wel gebruikt voor monitoring van tumorgroei en effect van behandeling. De klinische waarde van routinematig gebruik van deze tumormarkers is echter onduidelijk. Het is niet aangetoond dat het opsporen van uitzaaiingen met een test op CA 15-3 de overlevingskans vergroot. Gebruik van de test wordt dan ook niet aanbevolen.<sup>193,194</sup>

Als bij nieuwe patiënten met borstkanker CA 15-3 wordt bepaald voordat zij geopereerd worden is de test positief in 15 tot 30 procent van de gevallen.<sup>195,196</sup> De gevoeligheid bleek vooral laag bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium en wordt pas groter als de tumor groot is en uitgezaaid.<sup>196</sup> Het mag duidelijk zijn dat een test die ongeschikt is voor de diagnostiek van borstkanker, evenmin geschikt is voor zelfdiagnostiek.

---

### 5.6.2 *Effectiviteit van screening*

Sommige bedrijven bieden preventief onderzoek naar CA 15-3 aan als *street-corner test* ([www.vandervlugthealth.nl](http://www.vandervlugthealth.nl), [www.medicontrol.nl](http://www.medicontrol.nl)). Zijn daar argu-

---

menten voor? Als een test een gevoeligheid van 15 tot 30 procent heeft bij vrouwen bij wie borstkanker al aan het licht is gekomen naar aanleiding van klachten, is het onontkoombaar door verschil in ziektespectrum dat de gevoeligheid nog lager is bij toepassing als screeningstest in de algemene bevolking. Dit betekent dat de meeste gevallen van borstkanker gemist zouden worden, juist de tumoren die nog in een vroeg stadium verkeren en doeltreffend te behandelen zijn. Bovendien kan de test een positieve uitslag krijgen bij bepaalde goedaardige ziekten (vooral van de lever) en bij vijf procent van de gezonde mensen.<sup>193</sup> Uitgaande van een specificiteit van 95 procent en een sensitiviteit van 20 procent is te berekenen dat 98 van de 100 positieve uitkomsten foutpositief zou blijken te zijn.

---

### 5.6.3 Oordeel over testen op biomarkers voor borstkanker

Aanbod van tests op CA 15-3 voor vroege opsporing van borstkanker vindt de commissie in strijd met de algemene 'essentiële eisen' van het IVD-besluit, gelet op de tekortschietende diagnostische waarde en het ontbreken van onderzoek naar de effectiviteit van vroege opsporing van borstkanker met een test op CA 15-3.

De commissie heeft niet kunnen achterhalen of *streetcorner tests* op CA 15-3 CE-markering hebben. Deze tests horen voor de CE-beoordeling tot de 'laagrisico'-categorie. Hoewel het gaat om een tumormarker, vallen zij als *streetcorner tests* (dus een dienst) niet onder de kanalisatieregeling. Het aanbieden van deze test is krachtens de WBO verboden zonder vergunning, omdat de test op (borst)kanker gericht is.

---

## 5.7 Testen op biomarkers voor darmkanker

---

### 5.7.1 Darmkanker

Informatie over darmkanker is te vinden in 4.6.1.

---

### 5.7.2 Effectiviteit van screening

Bij darmkanker worden biomarkers gebruikt bij erfelijkheidsonderzoek (MSI, MMR-eiwitten, APC), diagnostiek en het monitoren van effect van behandeling (CEA). Behalve in trial-verband wordt bij de behandeling van mensen met darmkanker nog geen gebruikgemaakt van markers.<sup>23</sup>

Er wordt veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar betrouwbare biomarkers om een screeningstest te ontwikkelen.<sup>197</sup> Behalve DNA-tests op fecesmon-

---

sters zijn er ook feces- en bloedtests die op eiwitten onderzoeken (CEA, CA 19-9, MCSF, TATI). Deze enkelvoudige tests zijn niet geschikt voor screenen op darmkanker. Voor bijvoorbeeld de CEA (*carcinoembryonic antigen*) is dit al 35 jaar bekend.<sup>198</sup> Toch worden dergelijke tests in het kader van preventief onderzoek aangeboden op internet ([www.vandervlugthealth.nl](http://www.vandervlugthealth.nl)). De prijs van afzonderlijke tests wordt niet vermeld op de website.

Ontwikkelingen in *microarray*-technologie ('biochips'), massaspectroscopie en bioinformatica maken het mogelijk grote aantallen eiwitten tegelijkertijd zeer nauwkeurig te meten en direct te identificeren. Toepassing daarvan kan eiwitprofielen in bloed of ontlasting definiëren die specifiek zijn voor darmkanker en hoogrisico-adenomen. Deze patronen kunnen worden gebruikt om nieuwe kandidaatgenen te identificeren en die te onderzoeken op hun bruikbaarheid als marker. Een andere mogelijkheid is de eiwitprofielen zelf op hun bruikbaarheid als marker te beproeven.<sup>199</sup>

Op internet wordt al een *home-collecting test* op darmkanker aangeboden. De PreGen-Plus, verkrijgbaar voor \$ 575, is gericht op 23 markers in ontlasting ([www.dnadirect.com](http://www.dnadirect.com)). Geclaimd wordt dat de test een effectievere screeningsmethode is dan FOBT-screening.

---

### 5.7.3 Oordeel over testen op biomarkers voor darmkanker

De commissie vond geen onderbouwing van deze claim voor de PreGen-Plus. Zij vond nog geen bruikbare, goed onderzochte biomarkertests voor screening op darmkanker.<sup>119</sup>



---

## Beoordeling van genetische zelftests

---

In dit hoofdstuk komen zelftests aan de orde waarmee mensen kunnen nagaan of zij een bepaalde erfelijke aanleg hebben. Eerst worden drie soorten genetische tests onderscheiden en worden de jongste ontwikkelingen geschetst. Daarna komen vijf zelftests aan bod.

---

### 6.1 Achtergrondinformatie over genetische tests

---

#### 6.1.1 *Typen genetische tests*

##### Presymptomatische diagnostiek

Genetische tests kunnen gericht zijn op het vaststellen van een erfelijke aandoening, op het bepalen van erfelijke aanleg voor een bepaalde aandoening, op het voorspellen van het verloop van de ziekte of op het bepalen van de gevoeligheid voor medicamenteuze behandeling van de ziekte. De laatste twee doelstellingen zijn hier niet aan de orde. Het vaststellen van een erfelijke aandoening voordat deze klachten geeft, heet presymptomatische diagnostiek. Dit onderzoek geeft voor leden die tot een risicofamilie horen en de gezochte mutatie hebben, aan dat de kans groot is dat zij die aandoening later in het leven krijgen. Zo hebben draagsters van BRCA-mutaties een kans van 45 tot 65 procent op borstkanker en van 10 tot 40 procent op eierstokkanker.<sup>200</sup> Testen kan ook waardevol gevonden worden door sommige leden van risicofamilies met een ernstige, onbehandelbare

---

ziekte om uit de onzekerheid te geraken. Het gaat om monogene, Mendeliaans overervende ziekten met grote penetrantie. Andere voorbeelden zijn de ziekte van Huntington, cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), spierdystrofie van Duchenne, hemofilie A en bepaalde erfelijke vormen van darmkanker (FAP, HNPCC).

Voor deze ziekten zijn zelftests niet goed mogelijk en in Nederland niet nodig. De noodzakelijke kennis over de mutatie in de familie is alleen met toestemming van de patiënt voor familieleden beschikbaar in een klinisch-genetisch centrum of een daaraan verbonden polikliniek voor erfelijke kankers.

### Susceptibiliteitstests

Presymptomatische diagnostiek kan dus binnen risicofamilies helpen om zinvolle maatregelen te nemen. Zij geeft belangrijke informatie, ook voor verwanten. Dit ligt anders bij zogenoemde susceptibiliteitstests. Susceptibiliteitstests zijn gericht op erfelijke factoren die een rol spelen bij het ontstaan van multifactoriële aandoeningen, zoals diabetes, osteoporose, hart- en vaatziekten en aangeboren aandoeningen als spina bifida (open rug). Bij het ontstaan van een dergelijke multifactoriële aandoening gaat het om verscheidene erfelijke factoren. Bovendien spelen hierbij omgevingsfactoren in op de betrokken genvarianten. Erfelijke factoren kunnen de ziektekans licht vergroten maar andere factoren, zoals voeding, roken en alcoholgebruik zijn zeker zo belangrijk. Behept zijn met erfelijke factoren hoeft dan ook meestal niet te betekenen dat men de ziekte daadwerkelijk zal krijgen.

---

#### 6.1.2 *Beperkingen van susceptibiliteitstests*

De ontwikkeling van nieuwe technologieën om snel van grote groepen mensen informatie over allerlei kenmerken te verkrijgen, gaat razendsnel. De ontrafeling van multifactoriële aandoeningen staat echter nog in de kinderschoenen. De rol van genvarianten is meestal niet duidelijk omdat ze nog niet in de algemene bevolking getoetst zijn op hun waarde. De betekenis van erfelijke factoren wordt dan vaak overschat. Nogal eens blijkt uit wetenschappelijk bevolkingsonderzoek dat de ziektekans aanzienlijk kleiner is dan aangenomen werd op basis van gemakkelijker voorhanden onderzoek op kleine schaal. Zo werden in een grote valideringsstudie 85 varianten van 70 genen onderzocht waarover eerder gerapporteerd was dat zij samenhangen met de aanleg voor het krijgen van een hartinfarct of een andere ziekte van de kransslagaderen. Van geen enkele genvariant kon dit worden bevestigd.<sup>201</sup> Een bijkomende moeilijkheid is dat een samenhang

---

die vastgesteld is in een bepaalde etnische groep, niet hoeft te gelden voor een andere etnische groep.

Een tweede probleem van susceptibiliteitstests is dat een positieve uitkomst kan worden uitgelegd als een onontkoombaar lot. Zelfs in de recente preventie-nota van het ministerie van VWS *Kiezen voor gezond leven* komt erfelijke aanleg voor als iets waar je toch niets aan kunt doen ([www.minvws.nl/images/preventie-nota](http://www.minvws.nl/images/preventie-nota)). Door de vaak overtrokken aandacht voor ‘erfelijheid’ en gebrekkige kennis over genetica kan de ziektekans gemakkelijk overschat worden doordat de rol van erfelijke factoren waar niet op getest is (of die zelfs nog niet ontrafeld zijn) en de bijdrage van omgevingsfactoren uit het oog verloren worden.

Een derde risico is dat een negatieve testuitslag een vrijbriefeffect heeft en verandering van ongezonde leefgewoonten in de weg staat. Alsof richtlijnen voor goede voeding en adviezen om niet te roken alleen gelden voor mensen met verkeerde genen.

Tot slot kan er sprake zijn van pleiotropie: het verschijnsel dat een gen meer dan een kenmerk beïnvloedt. Susceptibiliteitsgenen hangen vaak samen met een vergrote kans op verscheidene ziekten. Maar het kan ook zijn dat ze tegengestelde effecten hebben en de kans op de ene aandoening vergroten maar de kans op een andere aandoening verkleinen. Dit kan tot gevolg hebben dat preventieve behandeling, bedoeld om de kans op ziekte A te verkleinen, de kans op ziekte B vergroot.

De vraag welke susceptibiliteitstests zinvol kunnen bijdragen aan voorspellende geneeskunde vereist nog veel wetenschappelijk onderzoek. Door de nog geringe kennis over de betekenis van erfelijke factoren bij het ontstaan van multifactoriële aandoeningen, kunnen susceptibiliteitstests moeilijk voldoen aan de eis dat een test informatief moet zijn. Dit kan immers alleen het geval zijn als (nagenoeg) alle relevante erfelijke factoren ontrafeld zijn, de test daarop gericht is en bekend is hoe groot de kans is dat iemand met die erfelijke aanleg daadwerkelijk de ziekte zal krijgen.

---

### 6.1.3 *Recente toepassingen*

Intussen groeien de mogelijkheden van genetische screening. Een recent voorbeeld, zij het niet op het vlak van de zelftest, is de uitbreiding van de neonatale screening (het hielprikonderzoek van pasgeboren kinderen). Hoewel er voor genetische screening op korte termijn niet veel andere zinvolle toepassingen lijken te zijn, is er vooral in de VS een wildgroei van genetische tests, verkrijgbaar voor 100 tot 500 dollar per test of voor meer dan 1 000 dollar voor testcombinaties ([www.redorbit.com](http://www.redorbit.com)). Veel zelftests worden op de markt gebracht als er nog

---

maar een of twee genetische risicofactoren bekend zijn, die de kans op ziekte nauwelijks veranderen. Zo is er een diabetestest beschikbaar voor 300 dollar (deCODE T2™, [www.dnadirect.com](http://www.dnadirect.com)) die op slechts een van de talrijke relevante factoren gericht is.<sup>202</sup> Ook het duizenddollargenoom heeft zich gemeld. Het IJslandse bedrijf Decode Genetics kondigde onlangs een test aan, genaamd de CODEme, die iemands gehele genoom onderzoekt na ontvangst van een speekselmonster en 985 dollar

Er is weinig toezicht op federaal niveau, ondanks waarschuwingen van overheidsinstanties als de Food and Drug Administration, de Centers for Disease Control and Prevention, en de Federal Trade Commission, een consumentenwaakhond tegen oneerlijke handelspraktijken ([www.ftc.gov](http://www.ftc.gov)).<sup>203</sup> Het US Government Accountability Office kwam na een steekproefonderzoek van via internet aangeboden genetische tests tot de conclusie dat de betrokken bedrijven de consument misleidden en hun claims niet waar konden maken.<sup>204</sup> De helft van de Amerikaanse staten staat genetische zelftests toe. In sommige staten is de tussenkomst van een hulpverlener vereist, maar dit is vaak geen onafhankelijke arts maar een arts die in dienst is van de leverancier van de tests.

Sinds 2005 worden in Nederland via internet genetische tests aangeboden ([www.mijnapotheek.nl](http://www.mijnapotheek.nl), [www.quaok.nl](http://www.quaok.nl)). Een bedrijf wil consumenten op basis van hun DNA-profiel de mogelijkheid gaan bieden hun kans op een ernstige ziekte te voorspellen ([www.geneticom.nl](http://www.geneticom.nl)). Dit aanbod gebeurt met wervende teksten als: “Hart- en vaatziekten, diabetes, kanker en andere gevreesde aandoeningen ontstaan bij de een wel en de ander niet. ... Maar de aanleg voor veel bekende en gevreesde aandoeningen is inmiddels dankzij DNA onderzoek vast te stellen. ... De levenswijze, vet eten, roken speelt wel een rol doch de ‘vatbaarheid’ voor het ontstaan van ziekten ligt in onze genen. ... Een effectievere basis voor preventie is nauwelijks denkbaar. ... Nu kunt u het recht op vroegtijdige preventie in eigen hand nemen”.

Elders kan men tegen betaling van 335 euro een monster van het wangslim, verkregen met een wattenstaaf, laten onderzoeken en advies krijgen ([www.mijnapotheek.nl](http://www.mijnapotheek.nl)). Het aanbod behelst *home-collecting tests* op erfelijke aanleg voor coeliakie (glutenintolerantie), lactose-intolerantie, trombose, osteoporose (botontkalking). Binnenkort komen daar naar zeggen tests bij op aanleg voor hoge bloeddruk, de ziekte van Crohn (enteritis regionalis) en dyslexie.

Voor mensen boven de 40 jaar die niet meer zo lekker slapen of wat minder zin in seks lijken te hebben, is er ‘effectieve’ anti-aging medicatie met dehydroepiandrosteron (DHEA), mits men bereid is bloed te laten afnemen voor een DNA-test. Dit ‘uiterst complexe’ onderzoek heeft plaats in een gespecialiseerd laboratorium in Wenen (Genosense Diagnostics, TUV-gecertificeerd, ISO 9001-

---

2000 certificaat, CE-markering niet vermeld) en vergt drie maanden (www.quaok.nl). De uitslag van de test is een leefstijladvies.

Voor een voedingsadvies kunnen consumenten een *test kit* bestellen voor ruim €200, waarmee zij thuis een monster van hun wangslim kunnen nemen (www.mycellf.com). Het bedrijf claimt op basis van eventuele afwijkingen in negentien genen een ‘persoonlijk’ advies over gezond eten te kunnen geven.

Aanbieden van tests voor de diagnose van erfelijke ziekten en van tests voor voorspellend genetisch onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO, maar is volgens de huidige wet niet vergunningplichtig. Voor de CE-beoordeling gaat het om ‘laagrisico’-tests (tabel 1). Als *home-collecting test* vallen genetische zelftests niet onder de kanalisatieregeling van het IVD-besluit, omdat deze regeling uitsluitend op producten betrekking heeft.

---

## 6.2 Testen op erfelijke aanleg voor coeliakie

---

### 6.2.1 *Coeliakie*

Informatie over coeliakie is te vinden in 4.7.1.

---

### 6.2.2 *Effectiviteit van screening*

In 4.7 werden doe-het-zelftests op coeliakie besproken. Sinds kort is er ook een *home-collecting test* op erfelijke aanleg voor coeliakie (www.mijnapotheek.nl).<sup>1</sup> Hierbij is zelf bloed prikken niet nodig. Voor 335 euro krijgt men gecodeerd testmateriaal toegestuurd en kan men een zelf afgenomen monster van het wangslim laten onderzoeken in een laboratorium in Duitsland. De leverancier ontvangt na een tot twee weken de gecodeerde testresultaten van het laboratorium en speelt deze door naar een (Nederlandse) arts. De arts neemt contact op met de zelftester en bespreekt de uitslag. Voor het testen wordt een contract afgesloten.

Mensen met het HLA-DQ2 of -DQ8 gen zouden ‘een grote kans’ op het krijgen van coeliakie hebben. Volgens onderzoek in Europese landen als Noorwegen, Italië en Spanje is echter een groot deel van de algemene bevolking daarmee behept (rond 30 procent), terwijl slechts een fractie daarvan coeliakie krijgt.<sup>205-208</sup> Nederland telt naar schatting 55 000 mensen met coeliakie, met inbegrip van ongediagnosticeerde gevallen.<sup>127</sup> Dit betekent dat 99 van de 100 mensen met erfelijke aanleg de ziekte niet krijgt. De vraag is wat mensen aanmoeten met een positieve, niet-informatieve uitslag.

---

Is een negatieve testuitslag van waarde om de aanwezigheid van de ziekte uit te sluiten? Dat zou kunnen in bepaalde twijfelgevallen.<sup>209,210</sup> Harde gegevens over de voorspellende waarde ontbreken echter. Het onderzoek naar ziektegenen is nog volop gaande. Kort geleden hebben Engelse en Nederlandse onderzoekers nog een nieuw gebied geïdentificeerd met genen op chromosoom 4 die coeliakie kunnen veroorzaken.<sup>211</sup>

---

### 6.2.3 Oordeel over testen op erfelijke aanleg voor coeliakie

De commissie concludeert dat een zelftest op erfelijke aanleg prematuur is.<sup>1</sup> Of de test wél van waarde is voor bepaalde risicogroepen, zoals de aanbieder claimt, is niet uit onderzoek bekend. De test is niet CE-gemarkeerd. Als testaanbod is het bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO, maar niet vergunningplichtig.

---

## 6.3 Testen op erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie

---

### 6.3.1 Lactose-intolerantie

Lactose is een melksuiker die in de dunne darm verteerd wordt. Hierbij splitst het enzym lactase melksuiker in glucose en galactose. Als er te weinig lactase wordt aangemaakt, komt lactose in de dikke darm terecht, waar dit door bacteriën wordt afgebroken. Hierbij ontstaan gassen (koolzuur, waterstof, methaan), waardoor klachten kunnen optreden van winderigheid, kramp, pijn, diarree.

Pasgeboren kinderen hebben een hoge lactase-activiteit en kunnen grote hoeveelheden lactose aan. Bij de meeste mensen ter wereld vermindert in de jeugd het vermogen om lactase te produceren. Men spreekt dan van lactasedeficiëntie (*adult-onset hypolactasia*, *lactase nonpersistence*), ongelukkige termen voor een normaal verschijnsel. Bij het consumeren van excessief veel melk of andere zuivelproducten kunnen mensen met lactasedeficiëntie last krijgen van lactose-intolerantie. Sommigen behouden echter het vermogen om lactase te blijven produceren. Vooral in Noord-West Europa is dit laatste zelfs als regel het geval.<sup>212-214</sup> Dit wordt toegeschreven aan een autosomaal-dominant overervende mutatie die de normale met de leeftijd samenhangende vermindering in lactase-activiteit voorkomt.

---

### 6.3.2 Screening op lactose-intolerantie

Sinds kort is er een *home-collecting test* op erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie beschikbaar ([www.mijnapotheek.nl](http://www.mijnapotheek.nl)).<sup>1</sup> Voor 335 euro krijgt men gecodeerd

---

testmateriaal toegestuurd en kan men een zelf afgenomen monster van het wangslijm laten onderzoeken in een laboratorium in Duitsland. De recente identificatie van twee polymorfismen (C/T<sub>13910</sub> en G/A<sub>22018</sub>) die samenhangen met het wel of niet persisteren van lactase hebben het mogelijk gemaakt dergelijke tests te ontwikkelen. Mensen met het CC- of GG-genotype hebben erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie en mensen met een ander genotype niet.<sup>213</sup>

De testkarakteristieken zijn uitstekend blijktens onderzoek met als gouden standaard de lactase-activiteit in dunnedarmbiopten en de verhouding sucrase- : lactase-activiteit.<sup>213,215,216</sup> Dit onderzoek was echter nagenoeg beperkt tot kleine aantallen patiënten met buikklachten, die voor verdere diagnostiek verwezen waren. Het geeft geen uitsluitel over de testprestaties in de algemene bevolking en geeft geen informatie over de kans dat mensen met een erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie daar klachten van krijgen. Om de bruikbaarheid als screeningstest of zelftest te bepalen is epidemiologisch onderzoek op grote schaal nodig onder mensen van verschillende herkomst.

In Noord-West Europa heeft 6 tot 20 procent lactasedeficiëntie.<sup>66,212,214</sup> Ten minste even groot is het percentage mensen met vage buikklachten.<sup>217,218</sup> Is gebruik van een test op erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie zinvol? Wat moet de geteste persoon aan met de uitslag? De verschijnselen van lactose-intolerantie zijn aspecifiek en komen ook voor zonder lactose-intolerantie. Uit verschillende studies komt naar voren dat bij meer dan de helft van de patiënten de vermoedelijke diagnose 'lactose-intolerantie' verworpen moet worden.<sup>212,219,220</sup> Bij zelfdokteren zal dit nog vaker het geval zijn. Andersom hebben veel mensen met lactasedeficiëntie geen hinder daarvan bij een matige consumptie van melkproducten of kunnen zij tolerantie ontwikkelen.<sup>219,221-223</sup>

Winst van een test op erfelijke aanleg zou kunnen zijn dat bij aspecifieke klachten een negatieve testuitslag erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie als oorzaak van de klachten uitsluit. Het nut daarvan hangt echter af van de behoefte aan zo'n test (gering), de kosten van de test (hoog) en de testeigenschappen (onbekend). De behoefte is gering omdat de diagnose gemakkelijk te stellen is en er al gevoelige diagnostische tests beschikbaar zijn die in de praktijk zelden nodig zijn.<sup>224</sup> Nadeel kan echter zijn dat bij een negatieve testuitslag de klachten niet meer serieus genomen worden en geen arts geraadpleegd wordt, terwijl er een behandelbare aandoening achter de klachten schuilgaat, zoals coeliakie of de ziekte van Crohn. Bovendien kunnen behalve mensen met een CC- of GG-genotype ook heterozygoten (CT/GA) ernstige lactose-intolerantie hebben. De aandoening komt ook voor in TT/AA-families.<sup>225</sup> Dit wijst erop dat er naast de twee bekende polymorfismen andere erfelijke factoren een rol spelen.

En als de test positief uitvalt bij aspecifieke klachten? Kan dan zonder meer worden geconcludeerd dat de klachten daadwerkelijk berusten op erfelijke aanleg? Omdat zowel aspecifieke buikklachten als erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie betrekkelijk vaak voorkomen, kunnen de klachten gemakkelijk ten onrechte aan erfelijke aanleg worden toegeschreven. Dit kan als risico hebben dat een andere, ernstiger aandoening die de klachten veroorzaakt, niet of pas later aan het licht komt. Een tweede nadeel kan zijn dat melk en andere zuivelproducten vermeden worden en een kalktekort en osteoporose ontstaan.<sup>226</sup> Dit nadeel kan zich ook voordoen wanneer iemand zonder klachten zich laat testen en aanleg voor lactose-intolerantie blijkt te hebben.

---

### 6.3.3 *Oordeel over testen op erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie*

De commissie concludeert dat een DNA-test op lactose-intolerantie een aanwinst voor de kliniek zou kunnen zijn. Of de test ook geschikt is als zelftest moet echter nog blijken. Er is nauwelijks iets bekend over de testprestaties en over de penetrantie van aanleg voor lactose-intolerantie in de algemene bevolking. Er is geen onderzoek bekend naar de effectiviteit en doelmatigheid van actieve opsporing van personen met erfelijke aanleg voor lactose-intolerantie. De op internet aangeboden test heeft geen CE-markering.

---

## 6.4 **Testen op erfelijke tromboseneiging**

### 6.4.1 *Trombose*

Informatie over trombose is te vinden in 4.2.1.

---

### 6.4.2 *Effectiviteit van screening*

Factor V is een eiwit dat een rol speelt bij het activeren van de bloedstolling. Factor V Leiden (FVL) ontstaat door een mutatie in het factor V-gen. FVL is de meest voorkomende genetische risicofactor voor veneuze trombose. Ongeveer vijf procent van de westerse bevolking is drager van deze autosomaal overervende mutatie, terwijl 1 op de 5000 mensen homozygoot voor FVL is (dit is minder dan verwacht door foetale sterfte). Vooral homozygote dragers hebben een aanzienlijk vergrote kans op trombose en, bij zwangerschap, op spontane miskraam of groeiachterstand van het ongeboren kind.<sup>227</sup> Heterozygoten hebben een vijf- tot achtmaal vergrote kans op veneuze trombose. In 20 tot 50 procent van de gevallen van trombose is er sprake van FVL.<sup>228</sup>

---

Er is een *home-collecting test* beschikbaar, de Trombo Check genetische Test (€335). Deze is gericht op FVL en andere trombofilieafwijkingen, zoals de prothrombine G20210A-mutatie ([www.mijnapotheek.nl](http://www.mijnapotheek.nl)). Draggers van laatstgenoemde mutatie hebben een driemaal vergrote kans op trombose.<sup>229</sup> Heeft het gebruik van zo'n zelftest zin?

Screening van de algemene bevolking wordt niet overwogen. De kans op trombose voor een heterozygoot is weliswaar vergroot, maar in absolute zin blijft de kans erop klein.<sup>228</sup> Negen van de tien dragers krijgen nooit trombose.

Heeft testen in risicogroepen zin, bijvoorbeeld naar aanleiding een familiegeschiedenis of omdat iemand een operatie moet ondergaan? Ook dat is niet het geval. De kans op trombose hangt weliswaar niet alleen af van genetische factoren, maar ook van uitlokkende factoren, zoals een operatie of zwangerschap. Bij de meeste vrouwen verloopt een zwangerschap echter normaal.<sup>230</sup> Bovendien geldt bij uitlokkende factoren zoals operaties dat er geen ander beleid gevolgd wordt als er van trombofilie sprake blijkt te zijn. Testen is dan ook overbodig.

Heeft testen zin voor vrouwen die de contraceptiepil willen gaan gebruiken? Als zij dan aanleg voor trombose blijken te hebben, zouden zij de kans op trombose kunnen beperken door de pil te vermijden. Trombose is echter zeldzaam bij jonge vrouwen. Er zouden dan ook zeer veel vrouwen getest moeten worden, en veel vrouwen moeten afzien van de pil om één dode door longembolie te voorkomen.<sup>231</sup> Bovendien kan dan de kans op zwangerschap groter zijn, en dat vergroot juist de kans op trombose en embolie.<sup>227</sup>

Heeft een zelftest zin voor patiënten die een diepe veneuze trombose of longembolie hebben doorgemaakt? Draggers voor FVL hebben een duidelijk vergrote kans opnieuw trombose te krijgen.<sup>232</sup> Volgens de nieuwe CBO-consensus *Behandeling diepe veneuze trombose en embolie* heeft ook na een eerste trombose testen geen zin, omdat de behandeling niet afhangt van de testuitkomst ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

---

#### 6.4.3 Oordeel over testen op erfelijke aanleg voor trombose

De commissie concludeert dat er geen argumenten zijn voor het aanbieden van zelftests op erfelijke tromboseneiging. De genoemde zelftest heeft geen CE-markering.

---

## 6.5 Testen op erfelijke aanleg voor osteoporose

---

### 6.5.1 Osteoporotische fracturen

Osteoporose is een skeletaandoening gekenmerkt door een lage botmassa en een verslechtering van de microarchitectuur, met als gevolg een vergrote kans op botbreuken. Jaarlijks breken zo'n 84 000 mensen boven de 55 jaar een bot (heup, wervel, pols) als gevolg van osteoporose.<sup>233</sup> Dit probleem neemt toe met het verouderen van de bevolking. De kans op overlijden in het jaar na een heupfractuur is aanzienlijk groter dan voor leeftijdgenoten zonder heupfractuur. De jaarlijkse behandelingskosten in verband met osteoporotische fracturen bedragen 500 miljoen euro.

Als richtlijn geldt dat wanneer iemand een arts raadpleegt en tot een hoogrisicogroep hoort (personen met een of meer wervelfracturen, vrouwen met een fractuur na het vijftigste levensjaar), onderzoek naar osteoporose moet worden overwogen.<sup>233,234</sup> Dit onderzoek kan een botdichtheidsmeting (DXA, QCT) inhouden.

Ondanks beschikbaarheid van werkzame therapie, is het nog niet gelukt het aantal osteoporotische fracturen in de bevolking te verminderen. Een belangrijke hindernis is dat de kans op een fractuur niet goed te voorspellen is. Een botdichtheidsmeting heeft een lage sensitiviteit, in de orde van 50 procent. De zwakste schakel is de therapietrouw. Deze is op korte termijn niet groot, terwijl de behandeling vijf jaar voortgezet moet worden. Binnen een jaar is de therapietrouw in de helft der gevallen gering. Na twee tot drie jaar is dit het geval bij 75 procent.<sup>91-93</sup> De therapietrouw van zelftesters zou groter kunnen zijn, maar dit is niet onderzocht.

---

### 6.5.2 Effectiviteit van screening

#### Screenen van de algemene bevolking

Screenen op osteoporose wordt niet aanbevolen.<sup>233,234</sup> Er zijn geen experimenten gedaan om te onderzoeken of screening (en preventieve behandeling met hormonale suppletie therapie, bisfosfonaten of andere medicamenten) van de algemene bevolking of van risicogroepen doeltreffend en doelmatig is. Hormonale suppletie therapie is medio 2002 in diskrediet geraakt omdat langdurig gebruik de kans op borstkanker, hart- en vaatziekten en trombose vergroot.<sup>235</sup> Er zijn nog weinig gegevens over het gebruik van bisfosfanaten op middellange termijn. Aanbevo-

---

len wordt om bisfosfanaten niet langer dan vijf jaar voor te schrijven.<sup>233,234</sup> Dit lijkt in veel gevallen lang genoeg, maar of dit ook geldt voor vrouwen uit hoogrisicogroepen is niet bekend.<sup>236</sup>

### Testen op erfelijke aanleg

Zou screenen op aanleg voor osteoporose wél aan te bevelen zijn? Via internet zijn er tests op erfelijke aanleg voor osteoporose verkrijgbaar. Tegen betaling van 335 euro kan men testmateriaal toegestuurd krijgen, met een wattenstaaf een wangslimmonster afnemen, na drogen opsturen in een testbuis en laten onderzoeken in een laboratorium in Duitsland. De monsters worden gecodeerd verstuurd. De internetapotheeker ontvangt de gecodeerde resultaten, speelt deze door naar een (Nederlandse) arts, die de resultaten meedeelt aan de cliënt en advies geeft.

De test is gericht op vier factoren (collageen, r-calcitonine, r-vitamine D3, r-oestrogeen) en zou, volgens de aanbieder, vooral nuttig zijn voor vrouwen in de overgang; bij het vermoeden van osteoporose; en voor familieleden van al bekende osteoporosepatiënten. Wetenschappelijk onderzoek naar de betekenis van deze factoren voor de kans op osteoporotische fracturen laat nog geen duidelijk beeld zien.<sup>237-239</sup> De Universiteit van Edinburgh is juist begonnen met een onderzoek in de algemene bevolking en bepaalde families om beter zicht te krijgen op de erfelijke factoren die een rol spelen bij het ontstaan van osteoporose. De informatie die de aanbieder op internet verstrekt, doet echter voorkomen alsof de erfelijke aanleg voor osteoporose al goeddeels ontrafeld is. De aanbieder benadrukt dat een negatief testresultaat osteoporose ‘vrijwel geheel uitsluit’.

---

#### 6.5.3 Oordeel over testen op erfelijke aanleg voor osteoporose

De commissie vindt de claims over de diagnostische waarde en de effectiviteit van testen op erfelijke aanleg voor osteoporose niet gefundeerd. De test heeft geen CE-markering.

---

### 6.6 Erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk

---

#### 6.6.1 Hart- en vaatziekten

Bloeddruk, roken en cholesterolgehalte behoren met erfelijke belasting (eerstegraads verwanten met hart- en vaatziekten voor het 60e levensjaar), leeftijd en geslacht tot de klassieke risicofactoren voor het krijgen van hart- en vaatziekten.

---

In 2006 stierven er bijna 42 000 personen aan deze ziektecategorie (www.cbs.nl). Dit is 32 procent van alle sterfte in Nederland. De kosten van ziekten van het hartvaatstelsel in Nederland werden geraamd op 5,3 miljard euro in 2003.<sup>34</sup> Van de Nederlandse bevolking van 20 tot 60 jaar heeft ruim een op de vijf een verhoogde bloeddruk (140/90 mm Hg of hoger).

---

### 6.6.2 *Testen op erfelijke aanleg voor hypertensie*

Een internetapotheker kondigde aan binnenkort een test op erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk aan zijn arsenaal toe te voegen. Dit heeft alleen zin als de test een toegevoegde waarde heeft. Er is echter nog geen onderzoek gedaan of een test op erfelijke aanleg in combinatie met de klassieke risicofactoren de risico-profilering en preventie van hart- en vaatziekten verbetert. Het is dan ook niet bekend of mensen die weten dat zij een erfelijke aanleg hebben zich beter houden aan leefstijladviezen. Het is nog maar de vraag hoe mensen zullen omgaan met kennis over erfelijke belasting. Zulke kennis kan ook negatieve gevolgen hebben: Aan de ene kant kan gemakkelijk een overtrokken betekenis aan erfelijke belasting worden gegeven en kan 'aanleg' als onontkoombaar worden opgevat. Aan de andere kant kan een gunstige testuitslag een vrijbriefeffect hebben en kan een ongezonde leefstijl voortgezet worden.

Voordat de bruikbaarheid van een genetische test onderzocht kan worden, zal in kaart gebracht moeten worden welke erfelijke factoren van betekenis zijn, hoe zij op elkaar inspelen en hoe de interactie is met niet-genetische factoren. Er verschijnen tal van publicaties over associatiestudies (*genome-wide association studies*) maar veel houvast bieden die nog niet.<sup>240</sup>

---

### 6.6.3 *Oordeel over testen op erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk*

De commissie vindt een zelftest op erfelijke aanleg prematuur. Een goedkopere mogelijkheid dan een genetische test (335 euro) is het aanschaffen van een bloeddrukmeter of het raadplegen van een arts. Als er aanleiding is om zich zorgen te maken over de bloeddruk, is het zaak ook andere belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten te (laten) betrekken bij de beoordeling.

---

## Conclusie

---

### Zelftests kunnen een belangrijke aanwinst zijn

Van de in dit jaarbericht besproken voorbeelden zijn de HPV-thuistest op baarmoederhalskanker en monitoringstests voor het bloedglucosegehalte en de bloedstollingstijd, aan te merken als aanwinst. Verder kan nog de FOBT worden genoemd die als *home-collecting test* wordt gebruikt in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in enkele proefregio's. Een vijfde, mogelijke aanwinst is de chlamydia-thuistest (niet de doe-het-zelftest). In 2008 begint in drie regio's een proefbevolkingsonderzoek waarin de waarde van thuistests op infectie met *Chlamydia trachomatis* wordt nagegaan. Het betreft steeds tests die aansluiten op de reguliere zorg. Tabel 1 geeft een overzicht van de beoordelingen die de commissie toekent aan de geselecteerde zelftests.

### De overige besproken zelftests zijn wetenschappelijk niet onderbouwd

De commissie kan de overige zeventien besproken zelftests niet aanbevelen op basis van wetenschappelijk onderzoek naar hun diagnostische waarde, effectiviteit, doelmatigheid en nut-risicoverhouding (tabel 1). Dit geldt zowel voor nieuwe als voor al decennialang ingeburgerde tests.

---

Tabel 1 Beoordeling van de kwaliteit van zelftests.

|                               | Bewezen diagnostische waarde | Bewezen effectiviteit | Gunstige nut-risicoverhouding | Doelmatig | Getest met onervaren gebruikers | Adequate informatie | CE-markering vermeld | Risicoklasse i.v.m. CE-beoordeling | Voldoet aan 'essentiële eisen' van het IVD-besluit | Kanalisatieregeling van toepassing | WBO-vergunningplichtig | Eventuele opmerkingen |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------|---------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| <i>Doe-het zelftests</i>      |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Bloedglucose:zelfdiagnostiek  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | ?                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Bloedglucose: monitoring      | J                            | J                     | J                             | ?         | J                               | J                   | J                    | M                                  | J  | N                                  | N                      | A                     |
| Protrombinetijdtest           | J                            | J                     | J                             | ?         | -                               | J                   | J                    | L                                  | J  | N                                  | N                      | A                     |
| AMH-test op blaaskanker       | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | ?                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Albuminurie                   | N                            | N                     | ?                             | ?         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Prostaatcancer: PSA           | J                            | ?                     | ?                             | ?         | N                               |                     | ?                    | M                                  | N  | J                                  | N                      |                       |
| Darmkanker: FOBT              | J                            | J                     | ?                             | ?         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| Doe-het-zelftest op coeliakie | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | J                    | L                                  | N  | N                                  | N                      |                       |
| <i>Tumormarkers</i>           |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Kanker: AMAS-test             | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Baarmoederhalskanker: HPV     | J                            | J                     | J                             | J         | J                               | J                   | J                    | L                                  | J  | NVT                                | J                      | A                     |
| Borstkanker: CA 15-3          | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Darmkanker: CEA               | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | ?                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| Darmk.: PreGen-Plus           | N                            | N                     | N                             | N         | NVT                             | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | J                      |                       |
| <i>Genetische zelftests</i>   |                              |                       |                               |           |                                 |                     |                      |                                    |  |                                    |                        |                       |
| Erf. aanleg voor coeliakie    | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Idem v. lactoseintolerantie   | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erfelijke tromboseneiging     | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erf. aanleg voor osteoporose  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | N                    | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |
| Erf. aanleg voor hypertensie  | N                            | N                     | N                             | N         | N                               | N                   | NVT                  | L                                  | N  | NVT                                | N                      |                       |

A = aanwinst; J = ja; N = nee of niet; NVT = niet van toepassing; ? = onderzoek hiernaar loopt of onbekend; L = laag risico; M = midden risico; H = hoog risico

Deze zelftests voldoen evenmin aan de algemene ‘essentiële eisen’

Volgens de commissie voldoen zij evenmin aan de algemene ‘essentiële eisen’ van het IVD-besluit (of is dit niet goed na te gaan). Zij baseert deze conclusie op haar interpretatie dat de algemene ‘essentiële eisen’ niet alleen betrekking hebben op de analytische validiteit maar ook op de diagnostische validiteit en het klinisch nut van een test. Dan is er met de algemene ‘essentiële eisen’ niet veel mis, want dan komen zij grotendeels overeen met de professionele standaard en met de WBO-eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en een gunstige nut-risicoverhouding.

Naar de indruk van de commissie worden zelftests, voordat ze op de markt worden gebracht, niet echt getoetst aan de algemene essentiële eisen: ofwel de voorgeschreven toetsing wordt niet uitgevoerd ofwel bij die toetsing worden de eisen minimalistisch geïnterpreteerd. De commissie houdt ook rekening met de mogelijkheid dat de aangewezen instanties bij hun beoordeling wel volgens de voorschriften van het IVD-besluit te werk gaan, maar dat die voorschriften voornamelijk zijn gericht op beoordeling van de technische aspecten en te weinig op toetsing aan de algemene essentiële eisen. Verder vraagt zij zich af of de ‘aangewezen instanties’ voldoende deskundig zijn op het vlak van de geneeskunde en de epidemiologie om dit soort toetsingen uit te voeren.

Bijna altijd mogen fabrikanten zelf bepalen of aan de ‘essentiële eisen’ is voldaan

Fabrikanten mogen bij alle tests die niet op de A- of de B-lijst staan zelf bepalen of hun product voldoet aan de ‘essentiële eisen’ van het IVD-besluit en zelf CE-markering op dit product aanbrengen. Slechts de beoordeling op de aanvullende eisen voor doe-het-zelftests moet de fabrikant overlaten aan de aangewezen instantie. Het uitgangspunt van de wetgever dat de fabrikant de hier vereiste maatschappelijke verantwoordelijkheid neemt, doet afbreuk aan de geloofwaardigheid van het beoordelingssysteem. Argumenten waren (overweging 22 van de IVD-richtlijn) dat in-vitrodiagnostica geen gezondheidsrisico zouden opleveren en dat de verkregen resultaten vaak via een andere weg kunnen worden bevestigd. Deze argumenten snijden volgens de commissie geen hout.

Nagaan of aan de eisen is voldaan is niet eenvoudig

Fabrikanten moeten technische dossiers samenstellen als onderdeel van de CE-beoordeling. Deze dossiers zijn echter niet openbaar en alleen op te vragen door

---

de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Voor de consument is het doorgaans niet mogelijk om voorafgaand aan de aanschaf via internet te achterhalen of een zelftest CE-markering heeft en aan welke kwaliteitseisen de test voldoet.

Hoe het doel van een zelftest omschreven wordt, laat het IVD-besluit geheel over aan de fabrikant. Dit leidt tot claims van uitstekende testprestaties die echter weinig van doen hebben met het daadwerkelijke doel van de test. Zo worden bij genetische tests het precieze doel en de daarbij behorende diagnostische waarde vaak in het midden gelaten, of wordt zelfs benadrukt dat de test niet bedoeld is om een ziekte of aanleg daarvoor op te sporen. De consument moet dan zelf de link leggen met de vermelde aandoeningen. Bij aanprijzing via internet en in de bijsluiter van FOBT en PSA-tests voor vroege opsporing van dikkedarm- respectievelijk prostaatkanker wordt het doel van de tests omschreven als het aantonen van bloed in ontlasting of van PSA in bloed. Informatie over de testprestaties blijft dan beperkt tot de 'overeenkomst' van de indextest met een (onbekende) referentietest. Deze maat geeft echter geen steekhoudende informatie over de diagnostische waarde van de test. Dit verdoezelt de kans op foutpositieve en foutnegatieve testuitslagen.

### De informatievoorziening aan de consument schiet tekort

De commissie vindt de informatie die de fabrikant of leverancier via internet verstrekt over een zelftest over het algemeen tekortschieten om de consument in staat te stellen weloverwogen te besluiten om een zelftest te gaan doen. Omschrijving van het precieze doel van een zelftest, het te verwachten nut en risico voor de gezondheid en de diagnostische waarde ontbreekt doorgaans.

De informatie behelst vaak niet veel meer dan de prijs en een gebruiksaanwijzing. Het lijkt meer te gaan om adverteren dan om informeren. CE-markering lijkt eerder een excuus om informatie achterwege te laten dan een garantie voor objectieve, evenwichtige informatie. Zo is op [www.thuistesten.nl](http://www.thuistesten.nl) een dozijn doehet-zelftests verkrijgbaar, zoals een allergie-, bloedgroep-, candida-, syfilis- en zwangerschapstest, met niet veel meer uitleg dan dat alle tests CE-markering hebben en dat laboratoriumtesten hebben uitgewezen dat zij 'meer dan 99 procent betrouwbaar' zijn. Deze 'betrouwbaarheidsindex' zegt weinig over de diagnostische waarde van een test.

Waarborgen dat consumenten de uitslag van een zelftest kunnen interpreteren, zijn er nauwelijks. Testuitslagen zijn immers niet te duiden zonder indicatie hoe groot de kans op foutpositieve en foutnegatieve uitkomsten is.

Het kanalisatiebesluit, inhoudend dat 'hoogrisicodiagnostica' alleen door een arts of apotheker afgeleverd mogen worden, lijkt weinig effectief. Van de bespro-

---

ken tests valt alleen de doe-het-zelftest op PSA onder de regeling en deze test blijkt vrij verkrijgbaar te zijn in een drogisterijketen.

Door de opkomst van doe-het-zelf-tests boet de WBO als toetsingskader aan belang in

De WBO kan als toetsingskader aan belang verliezen door de opkomst van doe-het-zelf-tests. Feitelijk vertonen doe-het-zelftests en screening veel overeenkomst. Juridisch gaat het echter om producten, die moeten kunnen deelnemen aan het vrije handelsverkeer. Deze producten zijn niet onder de vergunningplicht van de WBO te brengen, omdat dit zou neerkomen op het leggen van een vergunningsprocedure bovenop de beoordelingsvoorschriften uit het IVD-besluit, dus op handelsbelemmering. Daarentegen worden bepaalde diensten in het kader van *home-collecting*- en *street-corner-testing* wél door de WBO bestreken. Als hierbij gezocht wordt naar kanker of een onbehandelbare aandoening is er wel degelijk sprake van een vergunningplicht op basis van deze wet. Dit geldt ook voor tests op erfelijke aanleg voor kanker of voor een onbehandelbare aandoening.

De doelmatigheid van zelftests is een onontgonnen onderzoeksterrein

Er worden allerlei voor- en nadelen van zelftests genoemd. Zo zouden enerzijds gebruikers beter kunnen bepalen wanneer zij een arts moeten raadplegen. Aan de andere kant zou het gebruik van zelftests door de vaak foutpositieve resultaten veel onnodig beslag op gezondheidszorgvoorzieningen leggen. Onderzoek hiernaar ontbreekt.



---

## Aanbevelingen

---

### 8.1 Aanpassen van regelgeving, handhaven en voorlichten

De commissie stelt de minister voor om de aanbevelingen in dit hoofdstuk die betrekking hebben op de IVD-richtlijn in te brengen bij de voorbereidingen voor herziening van de systematiek van de CE-markering.

Een aantal aanbevelingen heeft betrekking op wet- en regelgeving. Niettemin ziet de commissie oplossingen voor de geschetste problemen niet alleen in een betere naleving en aanscherping van regelgeving voor zelftests. Wettelijke regels zijn in het internettijdperk beperkt handhaafbaar. Dit onderstreept het belang van goede (door de overheid te stimuleren) publieksvoorlichting over zin en onzin van zelftests, en van openbare, maatschappelijke discussie over het onderwerp. Ook wetenschappelijke verenigingen van de betrokken beroepsgroepen, consumenten- en patiëntenverenigingen en de branchevereniging Diagned kunnen hierbij een belangrijke rol spelen.

De commissie beveelt aan de informatie over zelftests in dit jaarbericht toegankelijk te maken voor een breed publiek.

---

### 8.2 Verbeteren van de zelftest als product

Eenduidige invulling van de 'essentiële eisen'

- De commissie vindt dat zelftests voor toelating tot de markt ook moeten worden getoetst op de diagnostische validiteit en het klinisch nut. Volgens haar
-

vloeit dit voort uit de algemene 'essentiële eisen'. Mocht blijken dat deze eisen zoals zij thans luiden niet betrekking hebben op de diagnostische validiteit en het klinisch nut, dan beveelt de commissie aan deze eisen in EU-verband zo te wijzigen dat ze wél daarop betrekking hebben. Zij onderstreept het belang om te komen tot eenduidige, betekenisvolle invulling van de algemene essentiële eisen. Er is grote behoefte aan een toelichting op deze eisen waarin ondubbelzinnig wordt vastgelegd wat onder gebruikte begrippen wordt verstaan.

#### Onderzoek naar de conformiteitsbeoordeling

- De commissie beveelt aan te onderzoeken hoe fabrikanten en aangemelde instanties bij de CE-beoordeling tewerkgaan. Hoe interpreteren zij de algemene 'essentiële eisen', en welke rol spelen deze eisen bij de beoordeling? De resultaten van een dergelijk onderzoek kunnen worden betrokken bij de evaluatie van de Richtlijn. De CE-beoordeling moet in elk geval zo zijn ingericht dat toetsing aan de algemene essentiële eisen te allen tijde gewaarborgd is, waarbij de toetsende instanties voldoende dienen te zijn toegerust voor deze taak. Hier ligt eveneens een taak voor de Inspectie. Een lidstaat heeft in elk geval de verplichting om actie te ondernemen, als CE-markering ten onrechte is geplaatst (art. 17 IVD-richtlijn). De commissie houdt overigens rekening met de mogelijkheid dat voor aanscherping van de toetsing wijziging van de voorgeschreven beoordelingsprocedures nodig zal zijn.

#### Voorwaarden scheppen voor pro-actief beleid

- De commissie wijst op het probleem van aanpassing van de IVD-richtlijn aan de snelle technologische en commerciële ontwikkelingen. Deze aanpassing kost jaren, terwijl de ontwikkelingen in dit segment van de markt snel gaan. De commissie bepleit dan ook dat de EU op dit gebied de voorwaarden schept voor een meer pro-actief beleid door de lidstaten.

#### Andere indeling van risicoklassen

- De commissie beveelt aan de indeling in risicoklassen zo in te richten dat men sneller op nieuwe ontwikkelingen in de markt kan inspelen. Dit is te verwezenlijken door de specifieke opsomming van aandoeningen bij de indeling in risicoklassen te vervangen door een generieke opsomming (dit betekent in feite steun voor een reeds door Nederland in Europees verband ingenomen standpunt). Tests op kanker en genetische tests zouden zo snel mogelijk moeten worden toegevoegd aan de A- of de B-lijst.

#### Vereiste van periodieke controle bloedglucosemeters inbrengen in evaluatie richtlijn

- De noodzaak van periodieke controle van bloedglucosemeters is onvoldoende gewaarborgd in de huidige systematiek van CE-markering. De commissie beveelt aan dit vereiste in te brengen bij de evaluatie van de IVD-richtlijn.

#### Resultaten met onervaren gebruikers altijd meenemen in de beoordeling

- De verplichting om bij de CE-beoordeling de resultaten van onderzoek met onervaren gebruikers over te leggen, moet volgens de commissie voor alle doe-het-zelftests gelden.

#### Beschikbaarheid van een schadelijke test mogelijk aan banden leggen

- Als een risicovolle doe-het-zelftest geen bewezen baat geeft, maar wel veel nadelige effecten (veel foutpositieven, overdiagnose, overbehandeling), zou de Nederlandse minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport moeten overwegen om de beschikbaarheid van zo'n test met een beroep op art. 13 van de IVD-richtlijn aan banden te leggen. Als de beschikbaarheid van een product moet worden beperkt uit een oogpunt van *bescherming van de gezondheid en de veiligheid en/of om de vereisten van volksgezondheid te waarborgen*, mag een lidstaat daartoe alle tijdelijke maatregelen nemen, bijvoorbeeld aanscherping van de essentiële eisen of een verbod.

#### Aansturen op zelfregulering bij volgen van nieuwe zelftests

- De commissie beveelt aan dat de Inspectie bij de fabrikanten blijft benadrukken dat zij in het kader van de *post marketing surveillance* van doe-het-zelftests actief op zoek gaan naar ervaringen van consumenten/patiënten met hun producten, al is de commissie zich ervan bewust dat een aangescherpte *post marketing surveillance* in een omgeving van leken beperkingen zal houden. Gezien deze beperkingen wil de commissie hier ook een vorm van zelfregulering aanbevelen, namelijk om nieuwe zelftests een tijdlang (bijvoorbeeld een jaar) door direct of indirect betrokkenen en terzake deskundige zorgverleners te laten volgen teneinde het juiste gebruik te toetsen. Dit zou op vrijwillige basis kunnen worden opgezet. Dat vormt zeker geen ongeoorloofde beperking van het vrije handelsverkeer. Een andere mogelijkheid is het openen van een onafhankelijk meldpunt waar consumenten/patiënten met hun klachten terecht kunnen.

---

### 8.3 Verbeteren van aflevering van de zelftest als product

#### Onderzoek naar het effect van de kanalisatieregeling

- De commissie beveelt aan om te onderzoeken of de kanalisatieregeling haar doel bereikt. Een vraag hierbij is of internetapothekers wel geschikte zijn om de aflevering van hoogrisicoproducten in goede banen te leiden, gelet op hun deskundigheid op het terrein van de oncologie, genetica en epidemiologie.

#### Productinformatie vooraf zo opstellen dat een afgewogen keuze mogelijk is

- De commissie vindt dat de productinformatie vooraf en de bijsluiter ten minste informatie zouden moeten geven over het doel, de diagnostische waarde en het klinisch nut van de test, inclusief een gekwantificeerde indicatie van de kans op foutpositieve en foutnegatieve uitslagen. Waar het vooral om gaat is dat de consument op basis van begrijpelijke informatie een afgewogen keuze kan maken om de test al dan niet aan te schaffen, aldus invulling gevend aan het recht op zelfbeschikking. Zij beveelt aan de kanalisatieregeling in deze zin aan te scherpen.

---

### 8.4 Verbeteren van de zelftest als dienst

#### Reikwijdte van de WBO bezien

- Sommige vormen van genetische screening zijn al vergunningplichtig op grond van art. 2 WBO of art. 2 WBMV. De commissie beveelt aan te onderzoeken in hoeverre andere vormen van genetische screening onder de vergunningplicht van de WBO gebracht zouden kunnen worden.

#### Zich laten testen onder de Kwaliteitswet laten vallen

- De commissie beveelt aan om de diensten die instellingen/laboratoria aanbieden in de vorm van *home-collecting* en *streetcorner-testing* aan te merken als 'zorg' in de zin van de Kwaliteitswet zorginstellingen, zodat buiten twijfel is dat deze instellingen/laboratoria onder de werkingssfeer van deze wet vallen, als ze dit soort tests aanbieden. Met de toepasselijkheid van de Kwaliteitswet krijgt de Inspectie een instrument in handen voor het toezicht op deze instellingen.

### Ontwikkelen van kwaliteitsbeleid door aanbieders

- In het kader van de toepasselijkheid van de Kwaliteitswet zullen de aanbieders van *home-collecting* en *street-corner tests* zelf een kwaliteitsbeleid moeten gaan voeren, een beleid waarop zij door de Inspectie kunnen worden aangesproken. De commissie beveelt aan dat de diagnostische industrie meehelpt een dergelijk beleid te ontwikkelen, in aansluiting op de Gedragscode van de koepel Diagned. In het kader van de toepasselijkheid van de WGBO op dit soort diensten zullen ook de betrokken beroepsgroepen moeten nadenken over de vraag wat in dit verband wordt verstaan onder de ‘zorg van een goed hulpverlener’ (art. 7:453 BW). Als zij nog niet beschikken over een professionele standaard in dit opzicht, moeten zij zorgen dat zo’n standaard snel tot stand komt. De commissie beveelt aan bij de ontwikkeling van kwaliteitsbeleid en professionele standaard grondig aandacht te schenken aan de vraag welke informatie een patiënt/consument nodig heeft om weloverwogen te kunnen beslissen of men zich zal laten testen of niet. Gedacht kan worden aan voor- en nadelen van zich laten testen, testmogelijkheden via de reguliere zorg, kwaliteitsvergelijking, wanneer men een arts moet raadplegen etc.

---

## 8.5 Verbeteren van de voorlichting over de zelftest

### Gebruikers passend informeren

- Omdat de testprestaties in relatie staan tot het doel dat men beoogt, beveelt de commissie aan voor te schrijven dat het doel van een test in de informatie bestemd voor gebruikers wordt omschreven in termen van de ziekte of de aandoening waarop de test is gericht en *niet* in termen van ‘betrouwbaarheid’ of ‘overeenkomst’ met een niet benoemde referentietest.

### Vermelden van CE-markering

- De commissie beveelt aan dat aanbieders zich verplichten (of verplicht worden) bij de aanprijzing van hun tests (op internet of anderszins) te vermelden of deze CE-markering hebben. Onder de door de commissie aangegeven voorwaarden is de introductie van een apart keurmerk naast de CE-markering volgens de commissie overbodig en verwarrend.

### Zorgen dat reclame-uitingen evidence-based zijn

- De commissie beveelt aan dat fabrikanten en andere aanbieders bij hun aanprijzing van doe-het-zelftests verplicht worden *evidence-based* te werk te gaan, naar analogie van de eisen die tegenwoordig worden gesteld aan reclame-uitingen voor producten waaraan een gezondheidsclaim wordt ver-

bonden. Een dergelijke verplichting zou kunnen worden neergelegd in het IVD-besluit. De basis voor de regeling van publieksreclame voor *home-collecting* en *streetcorner tests* zal in een publiekrechtelijke wet moeten worden gevonden. Kortom, de commissie beveelt aan reclame-uitingen voor dit soort producten en diensten te binden aan striktere normen dan nu het geval is. Ook in de bewaking van deze normen zal moeten worden voorzien.

---

# Literatuur

---

- 1 Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag, Gezondheidsraad; 2006: 2006/10.
  - 2 Ryan A, Wilson S, Greenfield S, Clifford S, McManus RJ, Pattison HM. Range of self-tests available to buy in the United Kingdom: an Internet survey. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28(4): 370-374.
  - 3 van Zundert M. Preventiediagnostiek. Check-ups en doe-het-zelftests. *Diagned* 2007; maart 2007: 8-10.
  - 4 Care and Public Health Research Institute. Diagnostische zelftests op lichaamsmateriaal. Aanbod, validiteit en gebruik door de consument. Maastricht: Care and Public Health Research Institute; 2007.
  - 5 Nielen MMJ, Schellevis FG, Verheij RA. Evaluatie campagne 'Stop beginnende nierziekte'. Utrecht: NIVEL, 2007.
  - 6 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zelftests. Zoetermeer: RVZ; 1999.
  - 7 VWS. Brief minister VWS aan Voorzitter Tweede Kamer inzake RVZ-advies 'Zelftests'. 1999. Den Haag VWS.
  - 8 Berg JWK vd, vd Molen T, Kerstjens HAM, Quanjer PH. Kanttekeningen bij screenend longfunctieonderzoek voor detectie van COPD. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1557-160.
  - 9 Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002; 55(11): 845-849.
  - 10 Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163(21): 2639-2646.
-

- 11 Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I e.a. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(1): 1-10.
- 12 Poulsen PL, Hansen B, Amby T, Terkelsen T, Mogensen CE. Evaluation of a dipstick test for microalbuminuria in three different clinical settings, including the correlation with urinary albumin excretion rate. *Diabete Metab* 1992; 18(5): 395-400.
- 13 Bastian LA, Nanda K, Hasselblad V, Simel DL. Diagnostic efficiency of home pregnancy test kits. A meta-analysis. *Arch Fam Med* 1998; 7(5): 465-469.
- 14 Grauw WJ de, van de Lisdonk EH, van de Hoogen HJ, van Gerwen WH, van den Bosch WJ, Willems JL e.a. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetic patients: the evaluation of a dipstick test in general practice. *Diabet Med* 1995; 12(8): 657-663.
- 15 Sadler LS, Dynes MW, Daley AM, Ickovics JR, Leventhal JM, Reynolds H. Use of home pregnancy tests among adolescent women. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2004; 29(1): 50-55.
- 16 Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, Davies S, Rayburn WF. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1): 100-105.
- 17 Cole LA, Sutton-Riley JM, Khanlian SA, Borkovskaya M, Rayburn BB, Rayburn WF. Sensitivity of over-the-counter pregnancy tests: comparison of utility and marketing messages. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2005; 45(5): 608-615.
- 18 Gezondheidsraad. Neuraalbuisdefecten. Den Haag, Gezondheidsraad; 1988: 1988/15.
- 19 Gezondheidsraad. In vitro diagnostische test voor thuisgebruik. Den Haag, Gezondheidsraad; 1989: 1989/05.
- 20 Gezondheidsraad. Erfelijkheid; Maatschappij en Wetenschap. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. Den Haag, Gezondheidsraad; 1989: 31/89.
- 21 Gezondheidsraad. DNA-diagnostiek. Den Haag, Gezondheidsraad; 1998: 1998/11.
- 22 Tweede Kamer. Antwoorden van minister Klink op vragen van Kamerlid Kant over internetverkoop van biomarkertests. 2007.
- 23 Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Biomarkers en kankerbestrijding. Gebruik van biomarkers bij erfelijkheidsonderzoek, diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Thieme; 2007.
- 24 Commissie Biotechnologie bij dieren; Commissie Genetische Modificatie; Gezondheidsraad. Trendanalyse biotechnologie 2007. Kansen en Keuzes. Den Haag: 2007.
- 25 Hogarth S, Melzer D, Zimmern R. The regulation of commercial genetic testing services in the UK. A briefing for the Human Genetics Commission. Cambridge: 2005.
- 26 Sluijters B. Gezondheidsrecht. Deventer, Kluwer; 2004.
- 27 Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med* 1992; 117(2): 135-140.
- 28 Knottnerus JA, editor. The Evidence Base of Clinical Diagnosis. London: BMJ Books; 2002.
-

- 29 Deutekom M, Bossuyt PMM. De toegenomen beschikbaarheid van doe-het-zelftest voor medische metingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007; 151: 901-904.
- 30 Gezondheidsraad. Voedingsmiddelen en -supplementen met claims over gezondheidseffecten. Den Haag, Gezondheidsraad; 2003: 2003/09.
- 31 Haddow JE, Palomaki GE. ACCE; a model process for evaluating data on emerging genetic test. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human genome epidemiology. A scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease*. Oxford: University Press; 2004: 217-233.
- 32 Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JH e.a. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282(11): 1061-1066.
- 33 Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in evidence-based medicine. *Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu van Loghum; 2003.
- 34 Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu. Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meerding WJ, Polder JJ. *Kosten van Ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's - 1*. Bilthoven: RIVM; 2006: 270751010.
- 35 Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. Den Haag, Gezondheidsraad; 2004: 2004/16.
- 36 Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, Sandbaek A. Screening for Type 2 diabetes--should it be now? *Diabet Med* 2003; 20(3): 175-181.
- 37 Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW e.a. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care* 1995; 18(4): 463-466.
- 38 Kruijshoop M, Feskens EJ, Blaak EE, de Bruin TW. Validation of capillary glucose measurements to detect glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus in the general population. *Clin Chim Acta* 2004; 341(1-2): 33-40.
- 39 Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimaki A, Kivela SL. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55(1): 3-8.
- 40 Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, Goldman D, Lindenmayer J, Alich K e.a. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1899-1903.
- 41 Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149: 694-697.
- 42 Peters-Volleberg GWM, Hilbers-Modderman ESM, Van den Berg A. Ontwikkelingen op het gebied van diabetes hulpmiddelen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145: 307-310.
- 43 Geertsma R, de Bruijn AE, Hilbers-Modderman ESM, Hollestelle ML, Bakker G, Roszek B. *New and emerging medical technologies. A horizon scan of opportunities and risks*. Bilthoven: RIVM; 2007: 65/07 BMT/RB/RG/cvr.
-

- 44 Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB e.a. Uit de Cochrane Library en Diabetes Care: zelfcontrole van bloedglucosewaarden bij diabetes mellitus type 2 zonder gebruik van insuline waarschijnlijk effectieve methode om glykemische instelling te verbeteren. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1826.
- 45 Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A e.a. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335(7611): 132.
- 46 Nijpels G, Serrée MJG, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 1068-1070.
- 47 Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 2001; 47(2): 209-214.
- 48 Geest-Daalderop JHH v, Sturk A, Levi M, Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosedienst. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 730-736.
- 49 Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232(2): 155-160.
- 50 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-699.
- 51 Beinema M, Salden H, Zuijderhoudt F. Controle kwaliteit CoaguChek. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2001; 26(4): 192-193.
- 52 Choi BC, Farmilo JA. Microscopic haematuria as a predictor of urological diseases among steel workers. *J Soc Occup Med* 1990; 40(2): 47-52.
- 53 Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(5): 439-443.
- 54 Mohr DN, Offord KP, Melton LJ, III. Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Intern Med* 1987; 2(5): 318-324.
- 55 Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB e.a. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006; 107(9): 2173-2179.
- 56 Hemstreet GP, III, Yin S, Ma Z, Bonner RB, Bi W, Rao JY e.a. Biomarker risk assessment and bladder cancer detection in a cohort exposed to benzidine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(6): 427-436.
- 57 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL e.a. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995; 45(3): 387-396.
- 58 Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78(5): 691-696.
-

- 59 Kawamura T, Ohta T, Ohno Y, Wakai K, Aoki R, Tamakoshi A e.a. Significance of urinalysis for subsequent kidney and urinary tract disorders in mass screening of adults. *Intern Med* 1995; 34(6): 475-480.
- 60 Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, Boman H. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both white-light and fluorescence cystoscopy. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(1): 26-30.
- 61 Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, III. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 256(2): 224-229.
- 62 Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148(3): 788-790.
- 63 Mayfield MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. *Br J Urol* 1998; 82(6): 825-828.
- 64 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vaillancourt AM, Hisgen WJ e.a. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 1): 289-292.
- 65 Malmstrom PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ* 2003; 326(7393): 813-815.
- 66 ERA-EDTA. Registry 2004 Annual report. [www.era-edta-reg.org](http://www.era-edta-reg.org)
- 67 U.S. Renal Data System,USRDS 2006 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.
- 68 Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(5): 239-246.
- 69 Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294(14): 1782-1787.
- 70 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(9): 1325-1333.
- 71 Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Pagano G e.a. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2150-2155.
- 72 Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM e.a. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(3): 617-624.
- 73 Zeller A, Sigle JP, Battagay E, Martina B. Value of a standard urinary dipstick test for detecting microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension. *Swiss Med Wkly* 2005; 135(3-4): 57-61.
- 74 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B e.a. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4): 421-426.
-

- 75 Naushahi MJ, de Grauw WJ, Avery AJ, van Gerwen WH, van de Lisdonk EH, van Weel C. Risk factors for development of impaired renal function in Type 2 diabetes mellitus patients in primary care. *Diabet Med* 2004; 21(10): 1096-1101.
- 76 Tjin a Ton J, Zwart S. Patiënten met nierfunctiestoornissen gemakkelijk op te sporen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2006; 443-447.
- 77 Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V e.a. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941-1951.
- 78 Rutten GEHM, de Grauw WJ, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PIM, Van der Does FEE e.a. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006; 137.
- 79 Wee PM ter, Jorna AT. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(15): 719-724.
- 80 Nielen MMJ, Schellevis FG, Verheij RA. Preventie van chronische nierinsufficiëntie in de huisartsenpraktijk. Utrecht: NIVEL; 2006.
- 81 Jong RE de, Gansevoort RT, Wetzels JFM. Screenen van de bevolking op eiwitverlies in de urine: een zinnige actie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151(19): 1055-1058.
- 82 Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G e.a. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity--the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int Suppl* 2005; (98): S1-S6.
- 83 Crommentuyn R. Eiwitplassers gezocht. Nierstichting start grootschalige campagne tegen beginnende nierschade. *Med Contact* 2006; 61(36): 1396-1398.
- 84 Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, de Zeeuw D e.a. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2582-2590.
- 85 Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ e.a. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5): 1444-1452.
- 86 Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, de Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1882-1888.
- 87 Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41(6): 1341-1345.
- 88 Verhave JCGRT, Hillege HL, Bakker SJL, de Zeeuw D, De Jong PE. Albuminuria predicting outcome in the general population. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney International* 2004; 66, Supplement 92: S18-S21.
- 89 Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE e.a. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159(3): 284-293.
-

- 90 Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1468-1474.
- 91 Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38(6): 922-928.
- 92 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA e.a. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8): 1013-1022.
- 93 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM e.a. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165(20): 2414-2419.
- 94 Wijk van BL, Avorn J, Solomon DH, Klungel OH, Heerdink ER e.a. Rates and determinants of reinitiating antihypertensive therapy after prolonged stoppage: a population-based study. *J Hypertens* 2007; 25(3): 689-697.
- 95 Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2402-2407.
- 96 Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7): 1881-1885.
- 97 Zeller A, Haehner T, Battegay E, Martina B. Diagnostic significance of transferrinuria and albumin-specific dipstick testing in primary care patients with elevated office blood pressure. *J Hum Hypertens* 2005; 19(3): 205-209.
- 98 Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290(23): 3101-3114.
- 99 Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D e.a. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112(7): 969-975.
- 100 Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, Shaw JE, Zimmet PZ, Chadban SJ. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004; (92): S22-S24.
- 101 Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ e.a. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249(6): 519-526.
- 102 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ e.a. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106(14): 1777-1782.
- 103 Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T e.a. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(1): 51-55.
-

- 104 Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J e.a. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333(7577): 1047.
- 105 Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA e.a. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110(18): 2809-2816.
- 106 Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH e.a. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther* 2006; 28(3): 432-444.
- 107 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement 2006. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2006.
- 108 Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004720.
- 109 Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D e.a. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 433-438.
- 110 Koning de HJ, Auvinen A, Berenguer SA, Calais da S, Ciatto S, Denis L e.a. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 237-244.
- 111 Koning de HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98(2): 268-273.
- 112 Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD e.a. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; 116(2): 291-296.
- 113 Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: The impact on patients' mental health. *Eur J Cancer* 2005.
- 114 Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der KT, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57(1): 83-90.
- 115 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 868-878.
- 116 Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, de Vries SH, Crujisen-Koeter I, van der Kwast TH e.a. Screening for prostate cancer without digital rectal examination and transrectal ultrasound: results
-

- after four years in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Prostate* 2006; 66(6): 625-631.
- 117 Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 917-929.
- 118 Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ e.a. Cancer Detection and Cancer Characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) - Section Rotterdam A Comparison of Two Rounds of Screening. *Eur Urol* 2007;
- 119 Roobol MJ, Zappa M, Maattanen L, Ciatto S. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC). *Prostate* 2007; 67(4): 439-446.
- 120 Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007; 177(1): 107-112.
- 121 Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA* 2003; 289(11): 1414-1420.
- 122 Otto SJ, van der Crujssen I, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schröder FH e.a. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 394-399.
- 123 Blanker MH, Groeneveld FPMJ, Bosch JLHR, Thomas S, Prins A, Bohnen AM. Prevalentie van prostaatkanker gelijk bij mannen van 50 jaar of ouder met en zonder mictieklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(20): 973-978.
- 124 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998; 7(1): 9-20.
- 125 Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11(1): 11-15.
- 126 Monsuur AJ, Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevova MR, Strengman E e.a. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005; 37(12): 1341-1344.
- 127 Schweizer JJ, van Blomberg BME, Bueno de Mesquita HB, Mearin ML. Prevalentie van gediagnosticeerde en ongediagnosticeerde coeliakie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(15): 821-825.
- 128 Wong RC, Steele RH, Reeves GE, Wilson RJ, Pink A, Adelstein S. Antibody and genetic testing in coeliac disease. *Pathology* 2003; 35(4): 285-304.
- 129 Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, Schreier E e.a. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(1): 85-91.
- 130 Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004; 49(4): 546-550.
-

- 131 Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 888-894.
- 132 West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R e.a. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52(7): 960-965.
- 133 Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(12): 1281-1286.
- 134 Thijs W, Kleibeuker J. Screening op coeliakie voorlopig niet aangewezen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 49(1): 797-800.
- 135 Korponay-Szabo IR, Raivio T, Laurila K, Opre J, Kiraly R, Kovacs JB e.a. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(8): 729-737.
- 136 Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB e.a. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(1): 147-154.
- 137 RIVM. Kommer GJ, Slobbe LCJ, Polder JJ. Trends en verkenningen van kosten van zieken. *Zorg voor euro's -2*. RIVM; 2007: 270751013.
- 138 Bogoch S, Bogoch ES. Malignin antibody and early malignancy. *Lancet* 1991; 337(8747): 977.
- 139 Harman SM, Gucciardo F, Heward CB, Granstrom P, Barclay-White B, Rogers LW e.a. Discrimination of breast cancer by anti-malignin antibody serum test in women undergoing biopsy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(10): 2310-2315.
- 140 Thornthwaite JT, McDuffee EC, Harris RB, Secor M, Jr., Lane IW. The cancer recognition (CARE) antibody test. *Cancer Lett* 2004; 216(2): 227-241.
- 141 LETB. Belangrijkste resultaten 2001 en 2002 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: Erasmus MC; 2004.
- 142 Arbyn M, Raifu A, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;(10): 1708-15.
- 143 Graaf van der Y, Klinkhamer PJ, Vooijs GP. Effect of population screening for cancer of the uterine cervix in Nijmegen, The Netherlands. *Prev Med* 1986; 15(6): 582-590.
- 144 Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker; leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteits analyse. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 1993.
- 145 Coldman A, Phillips N, Kan L, Maticic J, Benedet L, Towers L. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative Pap smears. *J Med Screen* 2003; 10(4): 196-200.
- 146 Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Läära E, Knekt P e.a. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 8): 2105-2109.
- 147 Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364(9430): 249-256.
- 148 Läära E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247-1249.
-

- 149 Morrell S, Taylor R, Wain G. A study of Pap test history and histologically determined cervical cancer in NSW women, 1997-2003. *J Med Screen* 2005; 12(4): 190-196.
- 150 Akker van den-van Marle M.E., Ballegooijen van M, Habbema JD. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1054-1057.
- 151 Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113(6): 1005-1009.
- 152 Hakama M, Miller AB, Day NE, (editors). Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.
- 153 Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K e.a. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 675-683.
- 154 Reedijk AMJ, Damhuis RAM, Westenend PJ. Screening op baarmoederhalskanker zeer effectief. *TSG* 2005; 83: 66-67.
- 155 Holmquist ND. Revisiting the effect of the Pap test on cervical cancer. *Am J Public Health* 2000; 90(4): 620-623.
- 156 Kenter GG, Schoonderwaldt EM, Koelma IA, Hermans JH, Fleuren GJ. Toch een cervixcarcinoom; intervalcarcinoom of mislukte screening? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1199-1200.
- 157 Bos A, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Non-attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; 119 (10): 2372-2375.
- 158 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV e.a. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19.
- 159 World Health Organization. International agency for research on cancer. IARC andbooks of cancer prevention. Volume 10. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.
- 160 Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR e.a. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.
- 161 Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N e.a. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87(2): 221-227.
- 162 Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL e.a. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325(7364): 572.
-

- 163 Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ e.a. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006; 118(7): 1759-1768.
- 164 Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, Mandelblatt JS, Myers ER, Schiffman M e.a. Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(2): 92-100.
- 165 Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH e.a. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *Int J Cancer* 2005; 116(1): 122-129.
- 166 Berkers LM, Ballegooijen van M, Kemenade van F, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst TJ e.a. Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkinggraad, minder herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1288-1294.
- 167 Visser O, Busquet EH, van Leeuwen FE, Aaronson NK, Ory FG. Incidentie van baarmoederhalskanker naar geboorteland bij vrouwen in Noord-Holland in 1988-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(2): 70-74.
- 168 Krul EJ, Peters LA, Vandenbroucke JP, Vrede A, van Kanten RW, Fleuren GJ. Cervical carcinoma in Surinam. Incidence and staging of cervical carcinoma between 1989 and 1994. *Cancer* 1996; 77(7): 1329-1333.
- 169 Palm I, Kant A. General practice-based call system for cervical cancer screening: Attendance rate, participation of women with higher risk and quality assurance [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen; 1997.
- 170 Nooijer de DP, Waart de FG, Leeuwen van AW, Spijker WW. Opkomst bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker hoger na uitnodiging door de huisarts, in het bijzonder voor groepen met doorgaans lage participatiegraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(42): 2339-2343.
- 171 Langer gezond leven 2004-2007: Ook een kwestie van gezond gedrag. Den Haag: Ministerie van VWS; 2003.
- 172 Millett C, Zelenyanszki C, Furlong C, Binysh K. An evaluation of a social marketing campaign to reduce the number of London women who have never been screened for cervical cancer. *J Med Screen* 2005; 12(4): 204-205.
- 173 Stein K, Lewendon G, Jenkins R, Davis C. Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen* 2005; 12(4): 185-189.
- 174 Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ e.a. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; 55(6): 435-439.
- 175 Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed--biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 365-373.
-

- 176 Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RHM, Snijders PJF, Voorhorst FJ e.a. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1505-1510.
- 177 Brink A, Meijer CJLM, Wiegerinck M, Nieboer B, Kruitwagen R, van Kemenade FJ e.a. High concordance of Results of Testing for Human Papillomavirus in Cervicovaginal Samples Collected by Two Methods, with Comparison of a Novel Self-Sampling Device to a Conventional Endocervical Brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2518-2523.
- 178 Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J e.a. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; 14(1): 34-42.
- 179 Forrest S, McCaffery K, Waller J, Desai M, Szarewski A, Cadman L e.a. Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen* 2004; 11(2): 85-88.
- 180 Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 863-869.
- 181 Wet bevolkingsonderzoek: thuishet voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr 2006/01WBO.
- 182 Kreuger FAF, Bais AG, Helmerhorst TJ. Opkomstbevordering bij non-respondenten van het reguliere bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker door middel van HPV self-sampling. *TSG* 2005; 83(8): 474-478.
- 183 van Gils MP, Stenman UH, Schalken JA, Schroder FH, Luijck TM, Lilja H e.a. Innovations in serum and urine markers in prostate cancer current European research in the P-Mark project. *Eur Urol* 2005; 48(6): 1031-1041.
- 184 Hessels D, Mulders PFA, Karthaus HFM, Witjes JA, Schalken JA. De rol van PCA3/DD3 in de diagnostiek van prostaatkanker. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30(1): 32-37.
- 185 Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton GB, Lohse A, Tomasetti S e.a. Quantitative multi-gene expression profiling of primary prostate cancer. *Prostate* 2006; 66(14): 1521-1534.
- 186 Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM e.a. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69(3): 532-535.
- 187 van Gils MP, Hessels D, van HO, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL e.a. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007; 13(3): 939-943.
- 188 Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C e.a. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006; 52(6): 1089-1095.
- 189 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (3). Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/03WBO.
-

- 190 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek; moleculaire test voor screening op blaaskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/01WBO.
- 191 Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG e.a. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447(7148): 1087-1093.
- 192 Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE e.a. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet* 2007; 39(7): 870-874.
- 193 Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006; 52(3): 345-351.
- 194 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom. Utrecht: CBO; 2005.
- 195 Lumachi F, Basso SM, Brandes AA, Pagano D, Ermani M. Relationship between tumor markers CEA and CA 15-3, TNM staging, estrogen receptor rate and MIB-1 index in patients with pT1-2 breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24(5B): 3221-3224.
- 196 Martin A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M e.a. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(5B): 3965-3971.
- 197 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/01WBO.
- 198 Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978; 299(17): 926-930.
- 199 Ransohoff DF. Cancer. Developing molecular biomarkers for cancer. *Science* 2003; 299(5613): 1679-1680.
- 200 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL e.a. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-1130.
- 201 Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP, Spertus JA. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA* 2007; 297(14): 1551-1561.
- 202 Janssens AC, Gwinn M, Valdez R, Narayan KM, Khoury MJ. Predictive genetic testing for type 2 diabetes. *BMJ* 2006; 333(7567): 509-510.
- 203 Hudson KJG, Burke W, Byers B. ASHG Statement\* on Direct-to-Consumer Genetic Testing in de United States. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 635-637.
- 204 GAO. Nutrigenetic testing. Tests purchased from four web sites mislead consumers. Washington, D.C. 20548: U.S. Government Accountability Office; 2006.
- 205 Pena-Quintana L, Torres-Galvan MJ, Deniz-Naranjo MC, Ortigosa-Castillo L, Ramos-Varela JC, Calvo-Hernandez F e.a. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(5): 604-608.
-

- 206 Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C e.a. Celiac Disease. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004: Evidence Report/Technology Assessment Nr.104.
- 207 Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, Sarrantonio C, Troncone R, Micillo M e.a. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid human lymphocyte antigen typing. *Clin Chem* 1998; 44(8 Pt 1): 1755-1757.
- 208 Iltanen S, Rantala I, Laippala P, Holm K, Partanen J, Maki M. Expression of HSP-65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease. *Autoimmunity* 1999; 31(2): 125-132.
- 209 Kapitany A, Toth L, Tumpek J, Csipo I, Sipos E, Woolley N e.a. Diagnostic significance of HLA-DQ typing in patients with previous coeliac disease diagnosis based on histology alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(9): 1395-1402.
- 210 Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 695-699.
- 211 Heel DAV, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M e.a. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007; 39(7): 827-829.
- 212 Bodlaj G, Stocher M, Hufnagl P, Hubmann R, Biesenbach G, Stekel H e.a. Genotyping of the lactase-phlorizin hydrolase -13910 polymorphism by LightCycler PCR and implications for the diagnosis of lactose intolerance. *Clin Chem* 2006; 52(1): 148-151.
- 213 Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30(2): 233-237.
- 214 Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7-20.
- 215 Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jarvela I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52(5): 647-652.
- 216 Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H e.a. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53(11): 1571-1576.
- 217 Anthoni SR, Rasinpera HA, Kotamies AJ, Komu HA, Pihlajamaki HK, Kolho KL e.a. Molecularly defined adult-type hypolactasia among working age people with reference to milk consumption and gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1230-1235.
- 218 Paaianen L, Korpela R, Tuure T, Honkanen J, Jarvela I, Ilonen J e.a. Cow milk is not responsible for most gastrointestinal immune-like syndromes--evidence from a population-based study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6): 1327-1335.
- 219 Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbatolo A, Lactase Deficiency Study Group. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(6): 631-636.
-

- 220 Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(3): 371-376.
- 221 Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(5): 582-587.
- 222 Pribila BA, Hertzler SR, Martin BR, Weaver CM, Savaiano DA. Improved lactose digestion and intolerance among African-American adolescent girls fed a dairy-rich diet. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(5): 524-528.
- 223 Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333(1): 1-4.
- 224 Bhatnagar S, Aggarwal R. Lactose intolerance. *BMJ* 2007; 334(7608): 1331-1332.
- 225 Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81(953): 167-173.
- 226 Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3): 675-680.
- 227 Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M e.a. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10(11): 1-110.
- 228 Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der MJ e.a. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001; 135(5): 322-327.
- 229 Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van Der MJ, Veeger NJ e.a. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood* 2006; 108(8): 2604-2607.
- 230 Silver RM, Warren JE. Preconception counseling for women with thrombophilia. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4): 906-919.
- 231 Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313(7065): 1127-1130.
- 232 Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92(8): 1107-1114.
- 233 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV; 2002.
- 234 Elders P, Leussink G, Graafmans W, Bolhuis A, van der Spoel O, van Keimpema J e.a. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 2005; 48(11): 559-570.
- 235 Maas AH, van der Graaf Y. Hormonale suppletie therapie in de postmenopauze in diskrediet, behalve voor gezonde vrouwen kort na de menopauze. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(45): 2127-2130.
-

- 236 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA e.a. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927-2938.
- 237 Bandres E, Pombo I, Gonzalez-Huarriz M, Rebollo A, Lopez G, Garcia-Foncillas J. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(4): 312-321.
- 238 Hubacek JA, Weichetova M, Bohuslavova R, Skodova Z, Stepan JJ, Adamkova V. No associations between genetic polymorphisms of TGF-beta, PAI-1, and COL1A1, and bone mineral density in Caucasian females. *Endocr Regul* 2006; 40(4): 107-112.
- 239 Liu PY, Lu Y, Long JR, Xu FH, Shen H, Recker RR e.a. Common variants at the PCOL2 and Sp1 binding sites of the COL1A1 gene and their interactive effect influence bone mineral density in Caucasians. *J Med Genet* 2004; 41(10): 752-757.
- 240 Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145): 661-678.
- 241 Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 1994: 1994/22.



- 
- A De commissie
  - B Geraadpleegde deskundigen
  - C Begrippen

---

## Bijlagen



---

## De commissie

- 
- prof. dr. J.A. Knottnerus, *voorzitter*  
voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr. J.H. Dekker  
huisarts, Universitair Medisch Centrum Groningen
  - prof. dr. S.W.J. Lamberts  
hoogleraar interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
  - prof. dr. Y. van der Graaf  
hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. dr. W.P.Th.M. Mali  
hoogleraar radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. dr. J.L. Severens  
hoogleraar *medical technology assessment*, Universiteit Maastricht
  - prof. dr. A.L.M. Verbeek  
hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum St Rad-  
boud Nijmegen
  - W.A. van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
  - mr. dr. C.J. van de Klippe, *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 bekleden, 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.

---

## **Geraadpleegde deskundigen**

- 
- mr. E.M. van Ardenne-Stachiw  
advocaat, Amersfoort
  - prof. dr. G.J. Dinant  
hoogleraar klinisch onderzoek in de huisartspraktijk; Universiteit Maastricht
  - prof. mr. dr. J.C.J. Dute  
hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus MC, Rotterdam; Universiteit van Amsterdam
  - prof. mr. J.K.M. Gevers  
hoogleraar gezondheidsrecht, AMC/Universiteit van Amsterdam
  - prof. mr. G.R.J. de Groot  
advocaat, Den Haag
  - prof. dr. L.P. ten Kate  
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr. M.H. Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie, Universiteit Maastricht
  - prof. dr. H. Rigter  
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
  - prof. dr. F.R. Rosendaal  
hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Leiden
  - dr. ir. R.J. Slingerland  
klinisch chemicus, Isala Klinieken, Zwolle
-

- dr. E.M.A. Smets  
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. D. Stermerding  
socioloog, Universiteit Twente, Enschede
- prof. dr. F. Sturmans  
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg

---

## Begrippen

---

*Accuraatheid*

Zie validiteit.

*Analytisch*

Zie sensitiviteit en specificiteit.

*Betrouwbaarheid (reproduceerbaarheid)*

De mate waarin een test onder dezelfde omstandigheden bij herhaling dezelfde uitslag geeft (door dezelfde persoon op verschillende momenten, of door verschillende personen onafhankelijk van elkaar).

*Biomarker*

Karakteristieke afwijking, vastgelegd op DNA-, RNA- of eiwitniveau, toe te passen bij het vaststellen van de kans op ziekte, de aanwezigheid of aard van de ziekte, de keuze van de therapie en de reactie daarop, het volgen van het ziektebeloop en het vaststellen van erfelijkheid. Het gaat hierbij om kiembaan- of tumorspecifieke karakteristieken zoals vermeerdering, verlies of translocaties van chromosomen of chromosoomgebieden, mutaties, polymorfismen of modificaties van genen, alsook van expressieniveaus van individuele genen of groepen genen gemeten aan RNA of eiwit. Biomarkers kunnen ook functionele eiwitten zijn die in een afwijkende concentratie in lichaamsvloeistoffen als plasma, hersenvocht of urine worden aangetroffen.<sup>23</sup>

*Direct-access testing (DAT)*

Laboratoriumdiagnostiek die vrij toegankelijk is voor consumenten.

---

### *Direct-to-consumer (DTC) testing*

*Home-collecting test* die meestal via internet wordt verkocht en waarvan de testuitslag rechtstreeks aan de consument wordt meegedeeld, zonder tussenkomst van een onafhankelijke professionele hulpverlener.

### *Doe-het-zelftest*

Zelftest die leken geheel in eigen beheer, zonder tussenkomst van een arts of laboratorium, thuis kunnen uitvoeren.

### *Duurvertekening (length-time bias)*

Langzaam verlopende ziekteprocessen hebben een grotere kans aan het licht te komen bij screening dan snel verlopende.

### *Foutnegatief*

Achteraf blijkt de veronderstelling op basis van een negatieve testuitslag dat de ziekte niet aanwezig was, onjuist. Hierbij gaat het nadrukkelijk niet om een waardeoordeel ('onterecht goed nieuws'). Tot de categorie 'foutnegatief' horen niet alleen 'gemiste' afwijkingen, dit wil zeggen ziekten die tijdens de screening (in een voorstadium) onmiskenbaar aanwezig waren en over het hoofd gezien werden. Het kan ook zijn dat de ziekte toen al wel aanwezig, maar niet te detecteren was, of zelfs dat de ziekte naderhand is ontstaan.

### *Foutpositief*

Achteraf blijkt de veronderstelling op basis van een positieve testuitslag dat de ziekte aanwezig was, niet juist. Diagnostiek wijst uit dat de veronderstelde ziekte of risicofactor niet aanwezig is ('vals alarm').

### *Genetische screening*

Screening op een erfelijke ziekte, de aanleg daarvoor of dragerschap van een aanleg die bij het nageslacht tot een erfelijke ziekte kan leiden, ongeacht het type onderzoek waarmee dit wordt vastgesteld.<sup>241</sup>

### *Gouden standaard (referentietest)*

De test waarvan algemeen geaccepteerd wordt dat deze de werkelijke situatie (aanwezigheid of afwezigheid van een ziekte of risicofactor) het beste weergeeft.

### *Home-collecting testing ('thuis test')*

Test waarbij iemand zelf lichaamsmateriaal afneemt of verzamelt (urine, ontlasting, vingerprikbloed, wangslijm) en dit in een laboratorium laat onderzoeken.

### *Indextest*

De test waarvan de diagnostische waarde wordt onderzocht.

### *In-vitrodiagnosticum*

Medisch hulpmiddel voor diagnostiek op lichaamsmateriaal.

### *Kwalitatief*

Test waarvan de uitslag positief of negatief is.

### *Kwantitatief*

Test waarvan de uitslag een numerieke waarde geeft.

### *Lead-time*

Door actief opsporen van ziekte vervroegt men het moment van diagnosestelling. Zo wordt prostaatkanker tien jaar eerder ontdekt met PSA-screening.<sup>115</sup> Als dit het tijdstip van overlijden niet verandert, verlengt men het interval tussen diagnose en overlijden en is de overleving schijnbaar langer. Dan kan men niet spreken van 'gewonnen levensjaren'. De betrokken man weet dan tien jaar langer dat hij prostaatkanker heeft.

### *Mendeliaans overervingspatroon*

Hierbij is er bij voortplanting een grote kans op de geboorte van een kind met de erfelijke ziekte: 25 procent bij een recessieve mutatie bij beide ouders, en 50 procent bij een dominante mutatie bij een van de ouders.

### *Monitoringtest*

Test om een eerder gediagnosticeerde aandoening zelf te bewaken, bijvoorbeeld controle van de glucosewaarde door diabeten.

### *Monogeen*

Met slechts één gen samenhangend, Mendeliaans overervend. Voorbeelden van de ruim 5000 monogene ziekten die in de westerse wereld het meest voorkomen, zijn familiale hypercholesteolemie (FH), fenyketonurie (PKU), cystische fibrose (CF, taaislijmziekte) en klassieke hemofilie.

### *Multifactorieel*

Samenhangend met verscheidene erfelijke factoren en bovendien met omgevingsfactoren, zoals leefgewoonten. De meeste vormen van kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, hoge bloeddruk, en vele andere aandoeningen waarbij erfelijke factoren een rol spelen, zijn multifactorieel bepaald.

### *Mutatie*

Verandering in de nucleotidevolgorde in een gen. Kiembaanmutaties zijn erfelijk, bevinden zich in het DNA van de geslachtscellen, en komen bij de embryonale ontwikkeling in alle lichaamscellen terecht.

Somatische mutaties zijn niet erfelijk en ontstaan in het DNA van gewone lichaamscellen.

*Negatief voorspellende waarde*

De kans dat iemand met een negatieve testuitslag de aandoening waarop getest werd, niet blijkt te hebben. Anders gezegd: de achterafkans op afwezigheid van de aandoening; het percentage terecht negatieve uitslagen onder alle test-negatieven.

*Negatieve testuitslag*

De screeningsuitkomst is gunstig en geeft aan dat de kans op het hebben (of krijgen) van de ziekte klein is.

*Overdiagnose*

Er kunnen afwijkingen worden ontdekt die zonder screening nooit tot ziekte geleid zouden hebben. Dit kan door lead-time het geval zijn, als bijvoorbeeld een vrouw bij wie via screening borstkanker is vastgesteld, overlijdt aan iets anders voordat borstkanker aan het licht gekomen zou zijn in een situatie zonder bevolkingsonderzoek. Een tweede mogelijkheid is dat een afwijking als een vroeg ziektestadium wordt beschouwd, maar dat niet is. Bij vroege diagnostiek van kanker is de grens tussen goedaardig en kwaadaardig niet altijd scherp. Een derde mogelijkheid is dat de via screening vastgestelde afwijking (bijvoorbeeld een carcinoma in situ of een poliep met hooggradige dysplasie) wèl als een vroeg stadium of voorstadium mag worden beschouwd, maar nooit tot ziekte geleid zou hebben in een situatie zonder bevolkingsonderzoek.

*Overeenstemming (betrouwbaarheidsindex)*

De overeenstemming van een indextest met een referentietest kan worden uitgedrukt als de som van de aantallen terecht positieve plus terecht negatieve uitslagen gedeeld door het totale aantal geteste personen. Deze maat hangt meer af van de prevalentie van de aandoening dan van de diagnostische waarde van de test. Voor elke aandoening met een lage prevalentie zijn het percentage terecht negatieve uitslagen en de 'betrouwbaarheid' hoog.

*Penetrantie*

De mate waarin bij iemand met erfelijke aanleg voor een bepaalde ziekte die ziekte daadwerkelijk klinisch tot uiting komt.

*Point of care test (POCT, near patient test)*

Test die niet in een ziekenhuis- of artsenlaboratorium wordt uitgevoerd maar daar waar de zorg verleend wordt: in de praktijk van huisarts of specialist, thuis of elders.

---

### *Polymorfisme*

Veel voorkomende (> 1 procent), erfelijk overdraagbare variatie in de volgorde van bepaalde genen in een populatie. Sommige polymorfismen zijn voordelig: deze kunnen bijvoorbeeld de kans op een bepaalde aandoening licht verklaren. Andere zijn nadelig: zij kunnen de kans licht vergroten.

### *Positief voorspellende waarde*

De kans dat iemand met een positieve testuitslag inderdaad de aandoening blijkt te hebben waarop getest werd, ofwel het percentage terecht positieve uitslagen onder alle test-positieven.

### *Positieve testuitslag*

De screeningsuitkomst is ongunstig en geeft aan dat de kans op (het hebben of krijgen van) de ziekte verhoogd is.

### *Predictieve genetische tests*

Verzamelterm voor tests voor presymptomatische diagnostiek, predispositietests en susceptibiliteitstests.

### *Predispositietest*

Test op een mutatie die de kans op het ontstaan van een specifieke ziekte binnen bepaalde families sterk vergroot, zoals erfelijke vormen van borst- en eierstokkanker (BRCA-mutaties) of dikkedarmkanker (HNPCC, FAP). De Commissie DNA-diagnostiek van de Gezondheidsraad sprak van monogene varianten van multifactoriële ziekten.<sup>21</sup>

### *Presymptomatische diagnostiek*

DNA-diagnostiek van monogene ziekten die pas op latere leeftijd tot uiting komen, zoals de ziekte van Huntington. De test geeft zekerheid dat de drager van de mutatie die aandoening zal krijgen. In andere gevallen kan men bij gezonde personen dragerschap aantonen: iemand zal zelf de ziekte niet krijgen, maar kinderen van (twee) dragers kunnen de ziekte wel krijgen; voorbeeld: cystische fibrose (taaislijmziekte).

### *Reproduceerbaarheid*

Zie betrouwbaarheid.

### *Screening (vroeg diagnostiek, bevolkingsonderzoek)*

Testen van op het oog gezonde personen om hen te scheiden in een subgroep met een grote, en een subgroep met een kleine kans op het hebben of krijgen van een bepaalde ziekte. Screenen heeft niet de pretentie die ziekte (of een voorstadium ervan) te diagnosticeren of uit te sluiten. Mensen met een positieve (ongunstige) testuitslag worden voor diagnostiek verwezen naar hun behandelend arts. Het initiatief

---

ligt bij de persoon of instantie die de screening aanbiedt en uitvoert. Screenen heeft tot doel door vroege opsporing de behandelingsresultaten te verbeteren of de handelingsopties te verruimen.

#### *Selectiebias*

Vertekening van de effectschatting door systematische fouten bij selectie van deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek. Zo kunnen mensen die gebruikmaken van screenings- of zelftests een selectie uit de bevolking vormen (bijvoorbeeld qua sociaaleconomische status en geneigdheid tot preventief gedrag), waardoor zij ongeacht het screeningsprogramma al in het voordeel zijn. Dan is de overleving schijnbaar langer en geven overlevingscijfers een vertekend beeld van de effectiviteit van testen. Een ander type selectiebias heeft ermee te maken dat mensen met een snel verlopende ziekte minder geneigd zullen zijn gebruik te maken van screening of zelfdiagnostiek.

#### *Semikwantitatief*

Test waarvan de uitslag hoger of lager is dan een bepaalde grenswaarde (het afkappunt van de test) is.

#### *Sensitiviteit (gevoeligheid)*

Het vermogen van een test om personen met een bepaalde ziekte (of risicofactor) als zodanig te identificeren, oftewel het aantal terecht positieve testuitslagen gedeeld door het totale aantal personen met de betrokken ziekte (terecht positieven plus foutnegatieven). Een test met een grote gevoeligheid leidt tot weinig foutnegatieve uitkomsten. Deze diagnostische sensitiviteit moet worden onderscheiden van de analytische sensitiviteit, die de prestaties in een proefopstelling in het laboratorium weergeeft, bijvoorbeeld het vermogen om een bepaalde hoeveelheid hemoglobine in ontlasting of hCG in urine aan te tonen. De analytische sensitiviteit van een genetische test is het vermogen van de test om personen met een bepaalde mutatie als zodanig te identificeren.

#### *Specificiteit*

Het vermogen van een test om niet-zieken als zodanig te identificeren, oftewel het aantal terecht negatieve testuitslagen gedeeld door het aantal personen zonder de betrokken ziekte (terecht negatieven plus foutpositieven). Een test met een grote specificiteit leidt tot weinig foutpositieve uitkomsten. Deze diagnostische specificiteit moet worden onderscheiden van de analytische specificiteit, die de prestaties in een proefopstelling in het laboratorium weergeeft. De analytische specificiteit

---

van een genetische test is het vermogen van de test om personen zonder een bepaalde mutatie als zodanig te identificeren.

***Single-nucleotide polymorphism***

Variatie die betrekking heeft op slechts een nucleotide.

***Spectrumbias***

Vertekening van de testprestaties in wetenschappelijk onderzoek naar diagnostiek door een onjuiste keus van het spectrum van zieken en niet-zieken. De diagnostische waarde van een test die bedoeld is voor mensen uit de algemene bevolking, met een breed ziektespectrum, moet niet bij louter patiënten met relatief ernstige aandoeningen onderzocht zijn.

***Street-corner test***

Test voor zelfdiagnostiek waarbij het benodigde lichaamsmateriaal wordt afgenomen door een derde in bijvoorbeeld een apotheek of supermarkt.

***Susceptibiliteitstest***

Test op erfelijke factoren die de kans op het later optreden van een bepaalde multifactoriële aandoening licht vergroten.

***Terecht negatief***

Achteraf blijkt de veronderstelling op basis van een negatieve testuitslag juist dat de ziekte niet aanwezig was.

***Terecht positief***

De diagnostiek naar aanleiding van een positieve testuitslag bevestigt de aanwezigheid van de veronderstelde ziekte (of risicofactor).

***Thuisstest***

Zie *home-collecting testing*.

***Tumormarker***

Biomarker waarmee kanker wordt opgespoord. Meestal gaat het om eiwitten die kenmerkend zijn voor een bepaalde soort kanker en die vrijkomen uit tumorcellen.<sup>23</sup>

***Validiteit***

De mate waarin een test personen met een ziekte of aandoening kan onderscheiden van personen zonder die ziekte of aandoening. Anders gezegd: de mate waarin de uitslagen van een test overeenkomen met die van de gouden standaard als referentietest.

***Vertekening (bias)***

Vertekening van onderzoeksresultaten door systematische fouten in de opzet of uitvoering van het onderzoek. Zie ook: lead-time bias, duurvertekening, selectiebias en overdiagnose.

---

### *Veiligheid*

De kans op gezondheidsschade van de consument door verkeerd gebruik van een zelftest, een foutpositieve of foutnegatieve testuitslag, of verkeerde interpretatie van de testuitslag.

### *Voorafkans (a priori kans)*

De ziektekans voordat de testuitslag bekend is, afgemeten aan de prevalentie van de ziekte in de populatie waartoe de geteste persoon behoort.

### *Zelftest*

Verzamelterm voor doe-het-zelftests, *home-collecting tests* en *street-corner tests*. Het gaat in dit jaarbericht uitsluitend om tests op bloed, urine, speeksel of een ander afgenomen of verzameld lichaamsmateriaal (in-vitrodiagnostiek), niet om bijvoorbeeld borstzelfonderzoek of het thuis meten van de bloeddruk of de *peak flow*.