

Vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek

Toelichting bij het aanvraagformulier

- Svp alle vragen beantwoorden binnen de daarvoor aangegeven ruimte.
- Lettergrootte: tenminste elf punten.
- Literatuurverwijzingen svp nummeren in de volgorde waarin zij voorkomen in de tekst, en alleen voluit vermeld in deel 8.

Deel 1 Algemene gegevens

1. In de titel svp - met maximaal tien sleutelwoorden - aanduiden op welke ziekten en/of risico-indicatoren het bevolkingsonderzoek is gericht, welke screeningsmethode wordt toegepast, de doelgroep en de regio of plaats.
Voorbeelden van een titel: "cytologische screening op baarmoederhalskanker bij vrouwen van 30-60 jaar in Midden-Nederland", " medisch wetenschappelijk onderzoek naar cystische fibrose bij pasgeborenen met IRT en mutatie-analyse in de provincies X en Y".
2. Aanvrager is de instantie of persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek. Bij een samenwerkingsverband: de coördinerende instelling. Indien sprake is van een rechtspersoon, wordt de statutaire naam vermeld. Het gaat hier niet om de eventuele centrale (landelijk) sturende, strategie-bepalende instantie.
3. Met de onderzoeksleiding wordt hier bedoeld: degene die de dagelijkse leiding heeft van het bevolkingsonderzoek. Als het gaat om een proefbevolkingsonderzoek met een aparte wetenschappelijke projectleiding, svp de wetenschappelijke projectleider vermelden in deel 7, vraag 1.
4. In het toetsingskader (I) wordt ingegaan op de vraag welke categorieën bevolkingsonderzoek vergunningsplichtig zijn, en op het belang van de bijzondere omstandigheden die bevolkingsonderzoek van categorie c moeten rechtvaardigen. Een bevolkingsonderzoek kan tot meer dan één van die categorieën behoren en ook nog een proefbevolkingsonderzoek zijn. Voorbeeld: mammografische screening bij vrouwen jonger dan 50 jaar behoort tot de categorieën a en b en is tevens een proefbevolkingsonderzoek.
5. Het gaat hier om de (voorgenomen) start- en einddatum van het bevolkingsonderzoek waarvoor vergunning wordt aangevraagd en niet die van eventueel verricht vooronderzoek

Deel 2 Motivering van het bevolkingsonderzoek

1. Geef het belang aan van het bevolkingsonderzoek voor de volksgezondheid en adstrueer dat met behulp van kerncijfers over de omvang en ernst van het gezondheidsprobleem dat het bevolkingsonderzoek tracht te verminderen. Kerncijfers (incidentie, prevalentie en/of sterfte) zo mogelijk ook uitsplitsen naar bevolkingscategorieën die in of buiten de doelgroep (zie ook deel 3, vraag 1) van het bevolkingsonderzoek vallen.
2. De centrale doelstelling van het bevolkingsonderzoek specificeren, bijvoorbeeld in termen van de minimaal beoogde sterftereductie of bij genetische screening bijvoorbeeld: geïnformeerde beslissingen over de te bieden handelingsopties. Kwantificeerbare gezondheidswinst in duidelijke cijfers aangeven.
De wetenschappelijke basis komt aan de orde in deel 4. Als sprake is van een proefbevolkingsonderzoek, de wetenschappelijke doel- en vraagstelling aangeven in deel 7 bij vraag 2-6.
3. In duidelijke cijfers de actuele (inter)nationale literatuur samenvatten met betrekking tot het natuurlijke verloop van de op te sporen ziekte(n), de met screening detecteerbare preklinische stadia, de mediane (of eventueel gemiddelde) verblijfsduur (sojourn time) in een bepaald stadium, de progressiekansen en de determinanten daarvan (prognostische factoren). Wanneer de diagnose klinisch manifest wordt (onder de gebruikelijke omstandigheden, zonder bevolkingsonderzoek), hoe is dan de verdeling naar ziekte-ernst (bijvoorbeeld de tumorstadiumverdeling), leeftijd en geslacht, en hoe is de prognose zònder behandeling (bijvoorbeeld in termen van relatieve 5- of 10-jaarsoverleving of mediane levensverwachting).
4. Welke (be)handelingsmogelijkheden zijn beschikbaar? Hoe is de prognose bij behandeling? Spelen comorbiditeit en concurrerende doodsoorzaken een belangrijke rol?

- 5/6. Indien van toepassing, de eventuele gezondheidsrisico's van dragers (of dragerparen) en hun handelingsopties aangeven.
7. Welke reële alternatieven voor bevolkingsonderzoek zijn beschikbaar op het terrein van primaire preventie en curatie om de doelstelling (vraag 2) te bereiken? Zijn er spoedig belangrijke doorbraken op preventief of curatief terrein te verwachten? Verantwoord tegen deze achtergrond waarom (toch) is gekozen voor bevolkingsonderzoek.

Deel 3 Screeningsstrategie

Het gaat bij de eerste vijf vragen steeds om twee zaken: een omschrijving van de te hanteren screeningsstrategie, en een verantwoording daarvan op grond van actuele (inter)nationale literatuur en van eventueel eigen vooronderzoek. Eigen onderzoeksbevindingen onderstrepen of op andere wijze duidelijk herkenbaar maken.

1. Omschrijf de doelgroep waarop het bevolkingsonderzoek is gericht, naar kenmerken als leeftijd en geslacht. Motiveer uw keus. Als belangrijke groepen - bijvoorbeeld allochtonen, zwangeren, wilsonbekwamen - nadrukkelijk in- of uitgesloten zijn, welke overwegingen en criteria gelden daarbij?
2. Omschrijf nauwkeurig de aard van de te hanteren screeningstest(s) en de testeigenschappen (sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden). Vaak zijn er verscheidene (combinaties van) screeningstests beschikbaar. Vermeld deze en motiveer uw keus aan de hand van onderzoeksresultaten over de testeigenschappen, relevant voor de gekozen doelgroep.
3. Geef aan wanneer er sprake is van positieve (verdachte, afwijkende) testuitslagen: bij welke afkappunten of criteria. Motiveer dat een optimale keuze is gemaakt, bijvoorbeeld aan de hand van de resultaten van ROC-analyse.
4. Beschrijf de technische uitvoering van de screeningstest en de beoordeling van de bevindingen. Vaak zijn er verscheidene modaliteiten. Bijvoorbeeld voor beeldvormende technieken verschillende apparaten en verschillende projecties, en voor laboratoriumtests verschillende bepalingwijzen. Dat kan ook gelden voor de beoordeling, bijvoorbeeld al dan niet 'dual reading'. Verantwoord de keuze aan de hand van onderzoeksresultaten met betrekking tot relevante parameters, zoals de betrouwbaarheid en validiteit (sensitiviteit, specificiteit). Geef daarbij de mogelijkheden en resultaten aan van standaardisatie van de screeningstest(s).
5. Als het bevolkingsonderzoek periodiek wordt herhaald in (nagenoeg) dezelfde populatie, het interval tussen twee opeenvolgende screeningsronden vermelden. Motiveer de keuze met onderzoeksresultaten over de sensitiviteit, de lead-time (tijdsduur waarmee screening de diagnose vervroegt) of eventueel het natuurlijke verloop (progressiekansen, zie ook deel 2 vraag 3).
6. Zijn er verschillende strategieën voor het nadere onderzoek van personen met positieve screeningsuitslagen, bijvoorbeeld uiteenlopende indicaties voor biopsie? Als de keus daaruit van invloed is op de validiteit van screening, welke diagnostische strategie geldt dan? Worden ook categorieën testuitslagen tussen positief en negatief gehanteerd, en wat is daarbij het beleid? Geldt voor personen met fout-positieve uitslagen een ander beleid dan bij negatieve screeningsuitslagen en wat houdt dat beleid in? Verantwoord de keuze met onderzoeksresultaten: bijvoorbeeld gunstiger voorspellende waarden, of een gunstiger sensitiviteit bij een aanvaardbare specificiteit.

Deel 4 Wetenschappelijke deugdelijkheid

In dit deel komt de stand van wetenschap aan de orde met betrekking tot de werkzaamheid en de (gezondheids-)risico's van het bevolkingsonderzoek.

Uitgangspunt is de in deel 3 aangegeven screeningsstrategie; als daarvan wordt afgeweken dit duidelijk vermelden.

1. Geef een actuele samenvatting van de binnen- en buitenlandse literatuur, inclusief eventueel zelf verricht vooronderzoek, met betrekking tot de werkzaamheid van het bevolkingsonderzoek onder ideale omstandigheden ('efficacy'). Deze samenvatting dient ter onderbouwing van de in deel 2 bij vraag 2 aangegeven doelstelling. Ga ook in op de bewijskracht van het samengevatte onderzoek. Het gaat hier niet om bijvoorbeeld kosten-effectiviteitsanalyses, maar alleen om primair onderzoek.
2. Benoem de andere belangrijke, al dan niet beoogde effecten van het bevolkingsonderzoek en vat de (primaire onderzoeks)literatuur samen die daarop betrekking heeft. Voorbeelden:

lichamelijke risico's van screening, nadere diagnostiek en behandeling; overdiagnostiek, overbehandeling; bij genetische screening: drager-paren die durven te beginnen aan (verder) nageslacht (vanwege de beschikbaarheid van prenatale diagnostiek), gezonde kinderen, aangedane kinderen, afgebroken zwangerschappen; effecten op de kwaliteit van leven; maatschappelijke effecten, bijvoorbeeld in verband met deelname aan genetische screening en het kunnen afsluiten van verzekeringen.

Deel 5 Beschrijving bevolkingsonderzoek

Deel 5 betreft de concrete opzet en doelstellingen van het - lopende of voorgenomen - bevolkingsonderzoek, haalbaarheid, eventuele feitelijke resultaten, kwaliteitsbewaking en evaluatie.

Als het gaat om medisch-wetenschappelijk bevolkingsonderzoek: alleen de vragen beantwoorden die van toepassing zijn en voorzover die niet in deel 7 zijn te beantwoorden.

1. Beschrijf beknopt de opzet en uitvoering van het bevolkingsonderzoek die vooral van belang zijn voor de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek. Geef in een organogram een schematische beschrijving van de organisatie van het bevolkingsonderzoek met de belangrijkste taken en verantwoordelijkheden ten aanzien van het beleid, de coördinatie en de uitvoering. Als het bevolkingsonderzoek deel uitmaakt van een groter geheel, bijvoorbeeld een landelijk bevolkingsonderzoek, ook de (landelijke) instanties of commissies met hun belangrijkste taken en bevoegdheden aangeven.
Waar worden de screening en beoordeling van de screeningsuitslagen verricht (aard van de locaties, eventuele kwaliteitseisen)? Met welke functionarissen? Welke wensen of eisen gelden voor de opleiding, bij- en nascholing? Welke instanties verzorgen de specifieke bij- en nascholing?
2. Hoe wordt de doelgroep benaderd, welk voorlichtingsmateriaal is beschikbaar (bij te sluiten als bijlagen): in het Nederlands of in andere talen? Gaat het voorlichtingsmateriaal ook in op de nadere diagnostiek en (be)handelingsmogelijkheden? Hoe en waarvoor precies wordt toestemming gevraagd? Hoe heeft de berichtgeving plaats over de screeningsuitslagen (voorbeelden bijsluiten als bijlagen)? Is er een goede en toegankelijke klachtenmogelijkheid voor alle onderdelen van het bevolkingsonderzoek?
Is voorzien in een adequate registratie en (jaar)rapportage van de bevindingen?
3. Om de centrale doelstelling, aangegeven bij vraag 2 van deel 2, te kunnen bereiken, is het doorgaans nodig intermediaire doelstellingen te formuleren. Ze kunnen worden ontleend aan gerandomiseerde proefbevolkingsonderzoeken, kosten-effectiviteits- of besliskundige analyses, of een daarop gebaseerde consensus of richtlijn. Het gaat hier niet om het hoogst bereikbare, maar om kritische grenswaarden. Van belang is dat de grenswaarden ook in de praktijk haalbaar zijn. Als er al, bijvoorbeeld uit eigen vooronderzoek, feitelijke resultaten beschikbaar zijn, kunnen deze de haalbaarheid het beste staven.
Bij periodiek te herhalen bevolkingsonderzoek steeds onderscheiden naar eerste screening en vervolgscreeningen.
Geef nu per type uitkomst steeds eerst de doelstelling, voor eerste respectievelijk vervolgscreening en motiveer vervolgens de haalbaarheid onder vermelding van een actuele bron van herkomst van de gegevens.
Deelnamegraad: opkomstpercentage in de bereikte doelgroep, totaal en naar relevant kenmerk, bijvoorbeeld leeftijd, zwangerschapsduur of aantal dagen post partum.
Screeningsuitslagen: per 1.000 onderzochte personen de screeningsuitslagen naar categorie (positief, negatief, eventuele tussencategorie), en de daaraan gekoppelde adviezen, bijvoorbeeld verwijzen voor nader onderzoek, screening herhalen na een bepaald aantal maanden.
'Biopsie'-cijfer: de meest belastende ingreep per 1.000 screeningsonderzoeken. Bijvoorbeeld bij borstkankerscreening: het aantal operatieve ingrepen die tot een histologische eindiagnose ('biopsie') leiden per 1.000 screeningsonderzoeken. Als meer dan één verrichting relevant is, bijvoorbeeld amniocentese en vlokcentest bij prenatale screening, deze apart vermelden
Detectiecijfer: het aantal bevestigde diagnoses per 1.000 screeningsonderzoeken. Bij kanker onderscheiden tussen in situ en invasieve carcinomen.
Voorspellende waarden: van de verwijs- en 'biopsie'-adviezen. Het gaat hierbij om de fractie personen bij wie de diagnose is bevestigd onder alle personen met een verwijs- of 'biopsie'-advies.

Fout-negatieven: personen bij wie de op te sporen ziekte of risico-indicator wordt vastgesteld na een negatieve screeningsuitslag: per 100.000 gescreende personen in het eerste, tweede, etc. jaar na de negatieve screening.

Variatie in ziekte-ernst: van de via screening gedetecteerde ziekten en van de fout-negatieven: de procentuele verdeling van bijvoorbeeld invasieve carcinomen naar tumorstadium.

- 4 Geef de essentie aan van de landelijke of regionale richtlijnen voor de kwaliteitsbewaking van de screening en de nadere diagnostiek, en vermeld de opstellers en de status van de richtlijnen (bijvoorbeeld al dan niet bekrachtigd door de betrokken wetenschappelijke verenigingen). Vermeld ook waar de richtlijnen zijn gepubliceerd of sluit een exemplaar bij als bijlage. Als geen richtlijnen beschikbaar zijn, dit motiveren.
- Hoe is de feitelijke bewaking van de kwaliteit van de screening georganiseerd? Worden daarmee de risico's zoveel mogelijk beperkt? In hoeverre is voorzien in een effectieve externe kwaliteitsbewaking met duidelijke bevoegdheden en, zo nodig afdwingbare, sancties en correctiemogelijkheden, zoals revisie van fout-negatieven, visitatie of additionele nascholing? Hebben de richtlijnen geleid tot feitelijke werkafspraken over het natraject (de opvang en nadere diagnostiek bij een positieve screeningsuitslag, en de te bieden (be)handelingsopties bij een bevestigde diagnose)? Zo ja welke, zo nee motiveren. Wordt het naleven van die afspraken nagegaan, en welke correctiemogelijkheden zijn er? Beschrijf beknopt de inhoud en organisatie van de effectevaluatie en de mogelijkheden tot bijsturing of eventueel beëindiging van het bevolkingsonderzoek. Zijn er voldoende harde waarborgen voor de levering van de gegevens die nodig zijn voor de kwaliteitsbewaking en effectevaluatie?

Deel 6 Verhouding tussen nut en risico's

Omdat de voordelen van een bevolkingsonderzoek over het algemeen later optreden dan de nadelen dient de verhouding daartussen te worden gezien over een voldoende lange periode. Deze periode is doorgaans langer dan de looptijd van proefbevolkingsonderzoek. Verder zijn uitkomsten van buitenlands onderzoek niet altijd zonder meer voor Nederland van toepassing. Ook om andere redenen is een 'vertaling' van het beschikbare onderzoek nodig, bijvoorbeeld met mathematische modellen zoals gebruikt bij kosten-effectiviteitsanalyses. Uitgangspunt is een vergelijking van de situatie zonder het bevolkingsonderzoek en de situatie met het bevolkingsonderzoek. Vat de bevindingen van modelberekeningen samen, vóór en na weging voor de effecten op de kwaliteit van leven. Bij kosten-effectiviteitsanalyses ook vóór en na discontering van de effecten met 5 procent.

1. Geef de gunstige effecten aan.
2. Geef de ongunstige effecten aan. Welke belangrijke effecten zijn nog niet aan de orde gekomen, bijvoorbeeld omdat zij niet te kwantificeren of te waarden zijn? Denk vooral ook aan risico's; voor derden waaronder familie, bijvoorbeeld bij genetische screening, medicalisering, stigmatisering.
3. Geef de verhouding tussen nut en risico's beknopt aan in een schematisch overzicht (balance sheet).

Deel 7 Projectbeschrijving proefbevolkingsonderzoek

Dit deel alléén beantwoorden als het gaat om een bevolkingsonderzoek dat tevens medisch-wetenschappelijk onderzoek is als bedoeld in het wetsvoorstel Medisch-wetenschappelijk onderzoek.

1. Gegevens over de wetenschappelijke projectleiding
- 2-5. Hier de probleem-, doel- en vraagstelling van het medisch-wetenschappelijke onderzoek aangeven en funderen met recente onderzoeksuitkomsten, waaronder die van eventueel eigen vooronderzoek. De beantwoording moet duidelijk maken of "het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek vordert" (artikel 7.2 WBO).
6. Onderzoeksontwerp: design, steekproefkader, selectie van deelnemers, in- en uitsluitingscriteria, randomisatie, stratificatie, blinding, begin- en einddatum project. De beantwoording moet duidelijk maken of de vraagstelling met het gekozen onderzoeksontwerp goed te beantwoorden is.
7. Onderzoeksomvang: het aantal gezonde proefpersonen of patiënten in de onderzoeksgroep(en) dat nodig is om de vraagstelling te kunnen beantwoorden, de klinische en statistische overwegingen daarbij, en de haalbaarheid binnen een bepaalde termijn het vereiste aantal ook te bereiken.

8. Een belangrijke klinische overweging is de mate van effectiviteit van de vormen van behandeling, begeleiding of andere handelingsopties die kunnen worden geboden aan degenen met bevestigde positieve screeningsuitslagen (terecht-positieven). Literatuur samenvatten en bewijskracht aangeven.
9. De keuze van uitkomstvariabelen, meetmethoden, analysemethoden, interimanalyse, stoppen modificatieregels, opzet van de evaluatie.
10. Stuurgroep, adviseurs, commissies en hun hoofdtaak.
11. De risico's voor de (lichamelijke of psychische) gezondheid en de wijze waarop die risico's worden tegengegaan. Zie ook de toelichting bij vraag 2 van deel 6, en bij vraag 3 van deel 5.
12. De wijze waarop wordt voldaan aan de bijzondere eisen met betrekking tot voorlichting en toestemming die gelden voor proefbevolkingsonderzoek. Zie ook deel I (Toetsingskader).
13. Is het onderzoeksprotocol voorgelegd aan een medisch-ethische commissie (MEC)? Haar oordeel als bijlage bijsluiten. Deze vragen lijken bij eerste lezing niet opportuun, omdat toetsing van vergunningsplichtig proefbevolkingsonderzoek door een MEC niet nodig is, en dus ook het oordeel van een MEC niet doorslaggevend is. Dat sluit echter niet uit dat een instelling die een vergunningsplichtig proefbevolkingsonderzoek overweegt, eerst het protocol zou willen voorleggen aan een MEC. Verder kan de Gezondheidsraad desgewenst deskundigen horen, dus ook vertegenwoordigers van een MEC.

Deel 8 Literatuurlijst

Invullen volgens de gebruikelijke Vancouver-richtlijnen.

Bijlagen

De bijlagen s.v.p. nummeren in de volgorde waarin zij in de tekst voorkomen.