

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
kalkscore en kans op hart- en vaatziekten**

---







Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten'  
Uw kenmerk : POG/ZP 2471205  
Ons kenmerk : U1176/WvV/iv/272-x8  
Bijlagen : 1  
Datum : 14 september 2004

Mijnheer de minister,

Op 19 april 2004 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam. De aanvraag betreft een nieuwe deelstudie van het ERGO onderzoek (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen) naar verkalkingen in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsslagaderen.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus



---

# **Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaatziekten**

---

Commissie Wet bevolkingsonderzoek

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2004/01WBO, Den Haag, 14 september 2004

---

---

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. 21 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 eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

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

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: kalkscore en kans op hart- en vaaziekten.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/01WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 90-5549-531-X

---

---

# Inhoud

---

1	Inleiding	9
1.1	Vraagstelling	9
1.2	Wet op het Bevolkingsonderzoek	10
2	Beoordeling vergunningplicht en ‘extra’ vereisten	13
2.1	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	13
2.2	Bijzondere omstandigheden	14
2.3	Belang van de volksgezondheid	15
3	Toetsing vergunningaanvraag	17
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	17
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	22
3.3	Nut en risico	23
4	Conclusie	27
	Literatuur	29
	Bijlage	35
A	De commissie	37

---





# Inleiding

---

## 1.1 Vraagstelling

Verkalkingen in de kransslagaderen van het hart, in de aortaboog en de halsslagaderen kunnen worden gemeten en uitgedrukt als kalkscore. De meting wordt uitgevoerd met *multislice* computertomografie, ook wel aangeduid als multidetectorcomputertomografie (MDCT). Dit is een verbeterde vorm van de spiraalcomputertomografie, die in 1989 werd geïntroduceerd. Spiraal-CT is een niet-invasieve beeldvormende techniek. De patiënt wordt door de machine geschoven, en de röntgenbron en het detectorsysteem draaien continu om hem of haar heen. Sinds 1999 bestaat de 4-coupe-MDCT. Daarmee kunnen verscheidene coupes tegelijk gescand worden. Dit maakt het mogelijk de kransslagaderen af te beelden. Met 16-coupe-MDCT, beschikbaar sinds 2001, kan nog sneller worden gescand en is de kans op bewegingsartefacten (hartslog, ademhaling) kleiner.

Maakt het op deze manier meten van de kalkscore een betere voorspelling van de kans op hart- en vaatziekten mogelijk als de kalkscore wordt toegevoegd aan de klassieke risicofactoren waarmee nu de kans wordt bepaald, zoals de bloeddruk? Dit is de vraag die centraal staat in een vergunningaanvraag voor een bevolkingsonderzoek, waarover de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op 19 april 2004 advies vroeg (VWS-kenmerk POG/ZP 2471 205).

Het project waarvoor nu een vergunning is aangevraagd is een aanvulling op het ERGO-onderzoek (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen), een sinds 1990 lopend wetenschappelijk onderzoek naar risicofactoren voor en het vóórkomen van neurologische, cardiovasculaire, oog- en locomotore ziekten bij mannen en vrouwen van 55 jaar

---

en ouder in Ommoord, Rotterdam. Het Erasmus MC kreeg op 30 juli 1999 vergunning voor voortzetting van ERGO. Deze vergunning is op 1 april 2003 verlengd tot 1 januari 2007.

Het nieuwe deelonderzoek betreft een tweede onderzoekscohort van ERGO. Net als het eerste wordt het tweede cohort elke drie jaar onderzocht. De eerste onderzoeksrunde van het tweede cohort had plaats van januari 2000 tot juni 2002. De 2 739 deelnemers van toen, zo is het plan, worden bij de tweede ronde uitgenodigd voor meting van onder meer de klassieke risicofactoren en een spiraal-CT. Met deze scan wordt de kalkscore gemeten in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsslagaderen. Vervolgens wordt het eventuele optreden van hart- en vaatziekten bij de deelnemers geregistreerd gedurende een periode van drie jaar.

---

## 1.2 Wet op het Bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

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

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

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig zijn onder meer bevolkingsonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO). Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid).



---

## **Beoordeling vergunningplicht en ‘extra’ vereisten**

---

### **2.1 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek**

Het in de aanvraag beschreven project is wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het project behelst een zogenoemd prospectief cohortonderzoek.

De commissie oordeelt dat het beoogde project tevens te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het onderzoek voorziet in een aanbod van CT-screening aan ruim 2 700 personen die hiervoor anders niet zouden worden benaderd. Tweede reden is dat het onderzoek plaatsheeft ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want degenen die instemmen met het aanbod krijgen als screeninguitkomst meegedeeld of de kransslagaderen wel of niet een hoge kalkscore hebben.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig. Daarvoor zijn twee redenen. Ten eerste wordt bij CT-screening gebruik gemaakt van ioniserende straling. Het project is daarnaast vergunningplichtig, omdat het mede gericht is op het opsporen van een ernstige afwijking waarvoor nog geen preventie of behandeling mogelijk is. Een sterk verhoogde kalkscore in de kransslagaderen beschouwt de commissie als een ernstige risico-indicator, terwijl het nog maar de vraag is of kennis hierover tot gezondheidswinst kan leiden. In een eerder deelonderzoek van ERGO bleken deelnemers met een coronaire kalkscore >1000 een acht keer zo grote kans op coronaire hartziekten te hebben als deelnemers met een score <100 (Vli04). Het is echter niet bekend of het toevoegen van de

---

coronaire kalkscore aan het klassieke risicoprofiel kan helpen hart- en vaatziekten te voorkomen (USP04), ook al zijn bekende risicofactoren zoals roken en hoge bloeddruk te beïnvloeden. Zie verder 3.1.4.

---

## 2.2 Bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is, zoals bij dit project het geval is, wordt een vergunning slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven. Zijn die er?

Bij het beantwoorden van die vraag ziet de commissie zich geplaatst voor een dilemma, net als in 1999 bij de beoordeling van ERGO (GR99). De aanvraag betreft onmiskenbaar *wetenschappelijk* onderzoek. Omdat het project echter tevens bevolkingsonderzoek is als gedefinieerd en omdat volgens de huidige wet de WBO prevaleert boven de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO), kan niet ontkomen worden aan toepassing van de wettelijke beoordelingscriteria voor *bevolkingsonderzoek*. Dit maakt de adviestaak lastig, want beide typen onderzoek verschillen in doelstelling.

Bevolkingsonderzoek heeft tot doel de gezondheid van de deelnemers te beschermen of te bevorderen. Het meedelen van testuitslagen past binnen dit doel. De wetenschappelijke deugdelijkheid en de nut-risicoverhouding van het aanbieden van bevolkingsonderzoek moeten worden bezien door de bril van de overheid, die de bevolking beschermt tegen de risico's van dit aanbod. Dan moet het nut ervan wetenschappelijk zijn aangetoond en bovendien duidelijk opwegen tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Wetenschappelijk onderzoek heeft kennisvermeerdering tot doel. Het meedelen van testuitslagen aan de deelnemers is niet het primaire doel van de studie, maar een neven-effect. Omdat preventie niet het primaire doel is, kan het aanvaardbaar zijn deelnemers gezondheidsgegevens mee te delen die op zich geen bevolkingsonderzoek zouden rechtvaardigen op grond van criteria van effectiviteit en doelmatigheid.

Een afweging makend in dit dilemma, meent de commissie dat er bijzondere omstandigheden zijn die deze bijzondere vorm van bevolkingsonderzoek, namelijk met een wetenschappelijk doel, rechtvaardigen.

In de eerste plaats op grond van het belang van het project, zoals de commissie zal toelichten in 3.1. Het is nooit de bedoeling van de wetgever geweest dat de WBO belangrijk wetenschappelijk onderzoek onmogelijk zou maken. In de tweede plaats kan het beoogde deelonderzoek niet anders worden uitgevoerd dan als bevolkingsonderzoek (waarbij de uitkomst van de coronaire kalkscore wordt meegedeeld), zoals de commissie

zal toelichten in 3.2. De mogelijkheid om de wetenschap daadwerkelijk vooruit te brengen kan gezien worden als ‘bijzondere omstandigheid’.

Deze conclusie leidt ertoe dat de deelstudie vervolgens in aanmerking komt voor toetsing aan de overige weigeringsgronden van artikel 7. De ‘extra’ weigeringsgrond van artikel 7, tweede lid, komt aan de orde in 2.3. De ‘gewone’, voor elk vergunningplichtig bevolkingsonderzoek geldende weigeringsgronden van artikel 7, eerste lid, bespreekt de commissie in hoofdstuk 3.

---

### **2.3 Belang van de volksgezondheid**

Het project is nu getypeerd als een wetenschappelijk onderzoek dat tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is, terwijl bijzondere omstandigheden gelden die uitvoering rechtvaardigen. Voor deze combinatie geldt dat vergunning nog kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek ‘niet vordert’.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op het vergroten van de kennis over risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten, een serieus volksgezondheidsprobleem. De relevantie van het project wordt toegelicht in 3.1. Volgens de commissie biedt de eis van ‘het belang van de volksgezondheid’ geen grond om het project vergunning te weigeren.





## Toetsing vergunningaanvraag

---

In hoofdstuk 2 stelde de commissie vast dat de aanvraag een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, waarbij voldaan wordt aan de wettelijke eisen van ‘bijzondere omstandigheden’ en van ‘het belang van de volksgezondheid’. In dit hoofdstuk wordt de wetenschappelijke deugdelijkheid getoetst (in paragraaf 3.1), wordt beoordeeld of voldaan is aan wettelijke regels voor medisch handelen (3.2) en worden nut en risico gewogen (3.3).

---

### 3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Het in de aanvraag beschreven project heeft tot doel na te gaan of de kans op hart- en vaatziekten bij ouderen (personen van 55 jaar of ouder) beter te voorspellen is wanneer de kalkscore aan de klassieke risicofactoren wordt toegevoegd dan wanneer dat niet gebeurt.

---

#### 3.1.1 *Relevantie*

De sterfte aan hart- en vaatziekten (gestandaardiseerd, jaar van standaardisatie 2002) is tussen 1980 en 2002 in Nederland gedaald van 481 per 100 000 inwoners naar 302 per 100 000 (NHS04). De behandeling van mensen met coronaire hartziekten (acuut hartinfarct, *angina pectoris*) is sterk verbeterd. Toch overlijden jaarlijks nog bijna 49 000 Nederlanders aan hart- en vaatziekten en vormen deze aandoeningen nog steeds de belangrijkste categorie doodsoorzaken. Beïnvloeding van risicofactoren voor hart- en

---

vaatziekten (verhoogde bloeddruk, verhoogd cholesterolgehalte van het bloed, roken, overgewicht, te weinig lichaamsbeweging, verkeerde voedingsgewoonten) kan de sterfte aan hart- en vaatziekten belangrijk verminderen (Buc98, Cri03, Psa97, Sta99, Sta00, Wal03, Yus02).

Individuele preventie levert echter niet per definitie iets op voor de persoon in kwestie. De individuele profijtkans hangt ervan af of het risico op hart- en vaatziekten per individu goed te voorspellen is. Er is immers alleen profijt te verwachten van adviezen of therapieën die aan de juiste personen worden gegeven. Een goede kansschatting kan bovendien voor de aard van de therapie van belang zijn, want deze hangt mede af van de hoogte van het risico.

Zo'n goede kansschatting is er op dit moment nog niet. De voorspellende waarde van de bekende risicofactoren laat te wensen over (Boo90, Law04) en vermindert bovendien met het stijgen van de leeftijd (And87, Cor95, Gly95, Kru94, Man92, Sch01, Shi91, Weij96). De zogenoemde Framingham risicoscore is op dit moment de best gevalideerde risicofunctie (D'Ag01, Hin99, Ram00, Sta99; zie ook GR00). Toch zijn hart- en vaatziekten in ten minste 25 tot 30 procent van de gevallen niet te voorspellen met de bekende risicofactoren (Gro96, Hoe97, Wal94). Een verdere vermindering van de kans op hart- en vaatziekten is echter te verwachten als die kans beter te voorspellen valt (Gre03).

Daarom worden nieuwe tests onderzocht op hun voorspellende waarde, zoals bloedtests op CRP (*C-reactive protein*), op homocysteïne, op Lp(a) lipoproteïne en op een variant van het methyleen tetrahydrofolaat reductase (MTHFR); echoscopische bepaling van de intima-mediadikte (IMT, *intima-media thickness*) van de halsslagaderen; en meting van de kalkscore in de kransslagaderen (Ari03, Bil02, Cha97, Koe04, Par02, Wal94, Wil02). Van deze tests lijkt in ieder geval de kalkscore een goede kandidaat als nieuwe risico-indicator. De kalkscore wordt al meer dan tien jaar gemeten met elektronbundeltomografie (EBT, *electron beam tomography*), maar tegenwoordig meestal met *multislice* spiraal-CT. Deze laatste methode is betrouwbaarder en goedkoper dan EBT maar heeft een grotere stralenbelasting (Hun03, Tho04). De scores op basis van beide methoden lijken onderling goed overeen te komen (Sta04, Tho04). Dit moet nog worden bevestigd met grotere studies.

De commissie is het eens met de aanvrager dat er behoefte is aan een betere methode van risicoselectie en dat de kalkscore daarbij de aandacht verdient. De relevantie van het project is daarmee vastgesteld.

---

### 3.1.2 *Coronaire kalkscore*

Kalk in de wand van kransslagaderen is een vroeg teken van atherosclerose ('aderverkalking'), het pathologische proces dat kan leiden tot hart- en vaatziekten. Kalk komt bijna nooit voor in normale kransslagaderen (Doh04). De coronaire kalkscore is een maat voor de hoeveelheid kalk in de kransslagaderen, gemeten met EBT of spiraalcomputertomografie. Kan de kalkscore de risicoselectie verbeteren?

Tot dusver betreft het onderzoek naar de betekenis van de kalkscore alleen de kransslagaderen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de coronaire kalkscore *op zich* een risico-indicator is. Een hoge coronaire kalkscore hangt namelijk samen met de aanwezigheid of het niveau van klassieke risicofactoren, met de mate van atherosclerose in de kransslagaderen zelf, maar ook in andere slagaderen – bepaald met angiografie, pathologisch onderzoek of met meting van de IMT – en met de kans dat iemand een coronaire hartziekte heeft of een beroerte gehad heeft (Kon03, Mah96, Oei02, Oei04, Poh03, Vli02, Vli02a). Verder is bij mensen die met cholesterolverlagende therapie werden behandeld een samenhang gevonden tussen de mate waarin coronaire verkalking in de loop der tijd toe- of afnam en de intensiteit van de cholesterolverlagende therapie (Cal98). En tot slot heeft de coronaire kalkscore voorspellende waarde voor het optreden van coronaire hartziekten (Gre04, Kon03). Een meta-analyse van vijf kleine studies had namelijk als uitkomst dat personen zonder hartklachten en met een kalkscore boven de 160 een ruim vier keer zo grote kans op coronaire hartziekten hadden als personen met een lagere kalkscore (O'Ma00). De gegevens zijn echter nog schaars en gebrekkig. Er valt op dit moment daarom weinig te zeggen over verschillen in risico naar leeftijd en geslacht en over de grenswaarde voor een verhoogde score.

Om preventief van nut te kunnen zijn moet de kans op coronaire hartziekten beter te voorspellen zijn wanneer de coronaire kalkscore aan de klassieke risicofactoren wordt toegevoegd dan wanneer dat niet gebeurt. Daar zijn inderdaad aanwijzingen voor (Gre04, Kon03, O'Ma00, Par02, Vli04). Ook het sterfterisico, ongeacht de doodsoorzaak, zou beter te voorspellen zijn in combinatie met de coronaire kalkscore (Sha03, Vli04).

De toegevoegde waarde staat niettemin niet vast. Meestal ging het in de betrokken studies om kleine, selecte populaties en ontbrak objectieve informatie over klassieke risicofactoren. Het is ook niet duidelijk bij welk risiconiveau het meten van de kalkscore achterwege kan blijven. Sommige onderzoekers bevelen aan eerst de Framingham risicoscore te bepalen en alleen als deze een matig verhoogd risico aangeeft (een kans op coronaire hartziekte binnen tien jaar van tussen de tien en twintig procent) de coronaire kalkscore te meten (Gre03a, Kon03). Hun overweging is dat informatie over de coronaire kalkscore over het algemeen geen praktische consequenties zal hebben als op basis

---

van klassieke risicofactoren een hoog of laag risico vastgesteld is (Sta99). Andere onderzoekers vonden echter bij bijna dertig procent van de mannen met een laag risico en bij vijftien procent van de vrouwen met een laag risico een tamelijk hoge kalkscore (>400) (Oei04). Het laatste woord is hier nog niet over gezegd.

Dit geldt ook voor de beste grenswaarde voor een 'hoge' coronaire kalkscore. Sommigen geven de voorkeur aan een vaste grenswaarde (Gre03a, O'Ma00). Omdat de betekenis van deze score sterk afhangt van de leeftijd en het geslacht van betrokkenen (Mah96) lijkt een percentiel als drempel, zoals voorgesteld in het beoogde project, echter beter.

In 2000 is een grote Amerikaanse studie, de *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), begonnen naar de toegevoegde waarde van de coronaire kalkscore (Bil02).

---

### 3.1.3 *Verkalking in de aortaboog en halsslagaderen*

Behalve in de kransslagaderen doet atherosclerose zich ook voor in de aorta en de halsslagaderen. De mate van atherosclerose van de aortaboog of de halsslagaderen (bepaald met echocardiografie via de slokdarm, angiografie of met weefselonderzoek in obductiestudies) hangt samen met de aanwezigheid of de kans op het later optreden van een beroerte (hersenbloeding, herseninfarct) of coronaire hartziekten (Ama92, Ama94, Fre96, Inz00, Kro97, Wit90).

Er is dus verband tussen atherosclerose in de aorta en in de halsslagaderen en anderszijds beroerte en coronaire hartziekten. Maar of dit ook geldt voor de kalkscore en of deze toegevoegde waarde heeft, valt nog te bewijzen.

---

### 3.1.4 *Preventie*

Wat wel of niet aan deelnemers van wetenschappelijk onderzoek dat tevens bevolkingsonderzoek is wordt meegedeeld moet, zoals gezegd (in 2.2), in principe met de algemeen voor bevolkingsonderzoek geldende criteria voor doeltreffendheid en doelmatigheid worden bezien. Deelnemers aan het beoogde project krijgen meegedeeld of zij wel of niet een hoge coronaire kalkscore hebben. Verbetert dit de doeltreffendheid van screenen op risicofactoren voor hart- en vaatziekten?

Er zijn geen gerandomiseerde studies bekend waarin is nagegaan of de coronaire kalkscore extra waarde heeft voor de preventie van hart- en vaatziekten (USP04). In een onderzoek waarbij de helft van de deelnemers CT-afbeeldingen van de eigen kransslagaderen te zien kreeg, had dit na een jaar geen gunstig effect op de Framingham risicoscore (O'Ma03).

Omdat de doeltreffendheid op dit punt niet aangetoond is en het beoogde project er ook niet op gericht is die doeltreffendheid vast te stellen, voldoet het project strikt geno-

men niet aan de wettelijke eis van wetenschappelijke deugdelijkheid. De commissie kiest echter in het geval van deze deelstudie, net als in 1999 bij de toetsing van ERGO, voor een beperktere beoordeling dan zij gewoonlijk verricht. Omdat het primaire doel van de deelstudie niet preventie maar kennisvermeerdering is, vindt de commissie het aanvaardbaar de gebruikelijke beoordeling van de effectiviteit van screeningsstrategieën achterwege te laten. Zij concentreert zich bij haar toetsing aan de wettelijke eisen op de kanten die zwaar wegen in het licht van het beschermingsdoel van de WBO: de voorlichting aan, de bejegening van en de risico's voor de deelnemers. Bij de evaluatie van de WBO is met overeenkomstige argumenten voorgesteld af te zien van het criterium van doeltreffendheid bij het beoordelen van mengvormen van wetenschappelijk onderzoek en bevolkingsonderzoek, en primair te toetsen op 'niet schaden' (Maa00).

In het beoogde project krijgen de deelnemers als testuitslag meegedeeld of de coronaire kalkscore wel of niet hoog is. Dit kan de uitkomst van de studie vertekenen, omdat kennisneming van een hoge score kan leiden tot gezonder gedrag of intensievere medische therapie. De commissie vindt dit aanvaardbaar. De kans op vertekening is beperkt. De stand van wetenschap noodzaakt alleen de allerhoogste scores als 'hoog' aan te merken en daartoe beperkt de aanvrager zich ook. Bovendien gaat de commissie ervan uit dat eventuele veranderingen in leefregels en therapie gedocumenteerd worden.

---

### 3.1.5 Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat met de toevoeging van de coronaire kalkscore aan de klassieke risicofactoren de kans op coronaire hartziekten beter te voorspellen is. De toegevoegde waarde staat op dit moment niet vast. De betekenis van kalkscores gemeten in de aorta-boog en de halsslagaderen is nog niet onderzocht.

Het beoogde project kan in deze zaken meer inzicht geven. De commissie vindt de vraagstelling relevant. Belangrijke voordelen van het project boven andere studies op dit terrein zijn de aselecte studiepoulatie, het meten van kalkscores met *multislice* spiraal-CT en het op gestandaardiseerde wijze meten van de klassieke risicofactoren. Dit laatste geldt ook voor een eerder genoemde, lopende studie, de MESA (Bil02). Anders dan MESA is het beoogde deelonderzoek van ERGO niet alleen gericht op verkalking van de kransslagaderen, maar ook op verkalkingen in de aortaboog en de halsslagaderen.

De commissie vindt het niet redelijk het meedelen van het wel of niet verhoogd zijn van de coronaire kalkscore te toetsen aan het criterium van doeltreffendheid. Zij vindt dat het in de aanvraag beschreven deelonderzoek voldoet aan de wettelijke eis van wetenschappelijke deugdelijkheid.

---

## 3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het wettelijke vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, WBO), heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit Bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project. Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek (Sta96). Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd (Sta96).

### Kwaliteit schriftelijk informatiemateriaal

De informatiefolder voor deelnemers, de uitnodigingsbrief, het toestemmingsformulier en de uitslagbrieven geven de commissie slechts op één punt aanleiding tot commentaar. De wervende mededeling in de informatiefolder dat deelnemers actief bijdragen aan de preventie van hart- en vaatziekten vindt zij ongewenst. De mededeling past niet binnen de doelstelling van de deelstudie en loopt vooruit op de wetenschap.

### Wel of niet mededelen van de uitkomsten

Tussen 1997 en 2000 is bij ruim 2000 deelnemers aan ERGO de coronaire kalkscore gemeten met EBT. De uitkomst werd niet meegedeeld aan de deelnemers, omdat het belang van deze score wetenschappelijk gezien toen nog onduidelijk was.

De resultaten van deze deelstudie wezen echter op een sterk verband tussen een hoge coronaire kalkscore en het optreden van coronaire hartziekten, onafhankelijk van de invloed van klassieke risicofactoren (Vli04). Ten opzichte van deelnemers met een kalkscore <100 hadden degenen met een kalkscore >1000 een ruim acht keer zo grote kans op coronaire hartziekten (relatief risico 8,7; 95%-betrouwbaarheidsinterval 3,4-22,1). Het brede betrouwbaarheidsinterval geeft echter aan dat deze bevinding gebaseerd is op kleine aantallen personen met coronaire hartziekten en dat de grenswaarde voor een hoog risico nog niet precies aan te geven is.

Op basis van deze bevindingen heeft de aanvrager ervoor gekozen bij de nieuwe deelstudie de uitslag van de coronaire kalkscore mee te delen aan de deelnemers, in termen van 'hoog' dan wel 'niet sterk verhoogd'. Alleen de allerhoogste scores – boven het 90<sup>ste</sup> percentiel voor mannen en boven het 95<sup>ste</sup> percentiel voor vrouwen – worden daarbij aangemerkt als 'hoog'. Omdat nog niet bekend is hoe de kalkscore in de aortaboog en in de halsslagaderen samenhangt met de kans op het optreden van een beroerte en

andere hart- en vaatziekten, zullen de deelnemers geen informatie over de uitkomst van deze kalkscore krijgen.

De commissie kan zich deze keuzes voorstellen. De groep die de uitslag ‘hoog risico’ krijgt meegedeeld blijft klein. Dit is te verdedigen met het oog op wat de commissie stelt in 3.1.2 en 3.3.

### Schriftelijke interne toestemming

Omdat in het project gebruik gemaakt wordt van een CT-scanner is het ter goedkeuring voorgelegd aan de algemeen stralingsdeskundige van het Erasmus MC. Deze heeft aan de afdeling Radiologie toestemming verleend. Het project is – passend bij de aan de instelling verleende vergunning in het kader van de Kernenergiewet – ondergebracht in een schriftelijke interne toestemming (SIT nr SCTO 3001).

---

## 3.3 Nut en risico

### Potentieel nut

De deelstudie mag dan vanwege de opzet en uitvoering bevolkingsonderzoek zijn in de zin van de wet, de doelstelling is het vergaren van nieuwe kennis. Dit feit heeft zijn weerslag op het opmaken van de balans tussen gunstige en ongunstige effecten. Het te verwachten nut van het project is allereerst wetenschappelijk van aard. De verder liggende potentie is het ontwikkelen van betere methoden voor het voorspellen van de kans op hart- en vaatziekten. Daarmee kan de preventie van hart- en vaatziekten doeltreffender en doelmatiger worden.

### Nadelen

Een risico voor de deelnemers is de stralenbelasting. Zij ondergaan een CT-onderzoek van de vaten die het hart en de hersenen van bloed voorzien. De stralenbelasting van dit onderzoek bedraagt volgens de aanvraag 3,2 millisievert per deelnemer. Bij een onregelmatige hartslag of een hartfrequentie van meer dan 105 slagen per minuut bedraagt de stralenbelasting 4,9 mSv per deelnemer. Dit betreft naar schatting een vijfde van de deelnemers. Ter vergelijking: de jaarlijkse blootstelling aan natuurlijke bronnen ligt tussen de 2 en 5 mSv.

De commissie vindt het risico van stralenbelasting aanvaardbaar, gezien het belang van het project en de hoge leeftijd van de studiepopulatie. Zij neemt daarbij in aanmerking dat dit risico sterk vermindert bij blootstelling op hogere leeftijd (Mil89).

Een ander risico is dat een hoge coronaire kalkscore vals alarm kan geven en dan onnodig tot invasieve diagnostiek kan leiden. De kans daarop is in het beoogde project beperkt door de hoge drempelwaarde voor een ‘hoge’ coronaire kalkscore. De commissie gaat ervan uit dat in de voorlichting aan de betrokken huisartsen wordt benadrukt dat de coronaire kalkscore nog in onderzoek is. Zij vindt het voorbarig af te wijken van de bestaande richtlijnen van het NHG en het CBO voor screenen op risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Omdat het beoogde project gericht is op verbetering van de risicoselectie onder personen zonder klachten, is invasieve diagnostiek zoals coronaire angiografie al helemaal niet aan de orde. Invasieve diagnostiek en eventuele revascularisatietherapie dienen gereserveerd te blijven voor patiënten met hartklachten (USP04).

Een derde risico vormen overdiagnose en overbehandeling vanwege nevenbevindingen bij de CT-screening. Het natuurlijk beloop van deze ongezochte afwijkingen is vaak niet bekend. Bij een kwart tot de helft van de onderzochte personen worden niet-verkalkte nodulaire longafwijkingen gevonden, waarvan slechts een fractie kwaadaardig is (Hum04, Pas03). Nut en risico van CT-screening op longkanker zijn nog in onderzoek (GR00a).

De belasting voor de deelnemers (tijdbeslag, reizen, kosten) wordt blijkens de aanvraag zoveel mogelijk beperkt. Dit geldt ook voor de psychische belasting. De deelnemers krijgen van tevoren meegedeeld dat zij niet geïnformeerd worden over bevindingen waarvan de betekenis wetenschappelijk gezien niet vaststaat, zoals de kalkscore in de aortaboog en de halsslagaderen, en afwijkingen in de omliggende organen (nodulaire longafwijkingen).

De commissie onderschrijft de keus om deelnemers hier niet over te informeren, gezien ook de belasting en risico's van nadere diagnostiek na het vaststellen van longafwijkingen met spiraal-CT.

De commissie onderkent dat de bijdrage van CT-screening aan de preventie van hart- en vaatziekten nog niet vaststaat, terwijl het meedelen van de kalkscore de kwaliteit van leven negatief kan beïnvloeden. Zij vindt het nog te vroeg voor een experimenteel onderzoek naar de voor- en nadelen van het toevoegen van kalkscores aan de screening. De commissie gaat er wel van uit dat het binnen de opzet van ERGO mogelijk is de deelnemers prospectief te volgen met adequate meetinstrumenten. Op die manier kan een goede indruk verkregen worden van de invloed van het meedelen van de kalkscore op de kwaliteit van leven en op het risicoprofiel.

### Nut-risicoverhouding

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het project en op het ontbreken van een betere onder-



zoeksmethode zonder stralenbelasting. Dan moet wel de invloed van de mededeling dat de kalkscore hoog is meegenomen worden in het onderzoek. Onder die voorwaarde beoordeelt de commissie de nut-risicoverhouding bij de genoemde onzekerheden niet als bij voorbaat ongunstig.



## Conclusie

---

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag voor een deelstudie van ERGO. De vraagstelling is of met het meten van kalkscores in de kransslagaderen, de aortaboog en de halsslagaderen met spiraalcomputertomografie de kans op hart- en vaatziekten beter valt te voorspellen als de scores worden toegevoegd aan klassieke risicofactoren, zoals de bloeddruk.

Volgens de commissie is de deelstudie vergunningplichtig. In de eerste plaats omdat bij spiraal-CT ioniserende straling gebruikt wordt. In de tweede plaats omdat het onderzoek mede gericht is op het vaststellen van hoge kalkscores in de kransslagaderen. Zware vaatverkalking moet nog worden beschouwd als ‘een ernstige afwijking waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is’. Het is op dit moment namelijk niet bekend of CT-screening op vaatverkalkingen bijdraagt aan preventie van hart- en vaatziekten, in aanvulling op preventie op basis van conventionele risicofactoren.

Dit leidt vervolgens tot de vraag of er sprake is van ‘bijzondere omstandigheden’ die verlenen van een vergunning mogelijk maken. De commissie beschouwt het wetenschappelijk belang van de deelstudie als bijzondere omstandigheid.

Ook verdere toetsing levert geen onoverkomelijke bezwaren op. De deelstudie voldoet volgens de commissie aan de wettelijke eisen van ‘het belang van de volksgezondheid’ en ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’. Dit geldt ook voor de vereiste ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de mededeling in de informatiefolder wordt geschrapt dat deelnemers actief bijdragen aan de preventie van hart- en vaatziekten. Zij verwacht dat het nut van de deelstudie zich gunstig verhoudt tot het risico voor de deelnemers, mits er onderzoek plaatsheeft naar de invloed

---

van het meedelen van de uitslag van de coronaire kalkscore aan deelnemers op hun kwaliteit van leven en risicoprofiel.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan het voorschrift te verbinden dat de zo-even genoemde mededeling in de informatiefolder wordt geschrapt en het zojuist bedoelde onderzoek wordt opgenomen in de deelstudie.

---

# Literatuur

- 
- Ama92 Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, *et al.* The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-5.
- Ama94 Amarenco P, Cohen A, Tzourio C *et al.* Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-9.
- And87 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- Ari03 Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 349: 2108-15.
- Bil02 Bild DE, Bluemke DA, Burke GL *et al.* Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871-881.
- Boo90 Boot CPM. De voorspellende betekenis van cardiovasculaire risicofactoren. *Hart Bull* 1990; 21: 12-4.
- Buc98 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
- Cal98 Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-1978
- Cha97 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
- Cor95 Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, *et al.* HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274: 539-44.
-

- Cri03 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease; a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86-97.
- D'Ag01 D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
- Doh04 Doherty TM, Fitzpatrick LA, Shaheen A, Rajavashisth TB, Detrano RC. Genetic determinants of arterial calcification associated with atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 197-210.
- Fre96 The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-21.
- Gly95 Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995; 345: 825-9.
- GR99 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: ERGO. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/03WBO.
- GR00 Gezondheidsraad. Cholesterolverlagende therapie. Den Haag; Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/17.
- GR00a Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/04WBO.
- Gre03 Greenland P. Improving risk of coronary heart disease. Can a picture make the difference? *JAMA* 2003; 289:2270-2.
- Gre03a Greenland P, Gaziano JM. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465-73.
- Gre04 Greenland P, LaBree L, Azen SP *et al.* Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic Individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-4.
- Gro95 Grover SA, Coupal L, Hu X-P. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995; 274: 801-6.
- Hin99 Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ* 1999; 318: 101-5.
- Hoe97 Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk. *JAMA* 1997; 277: 1387-90.
- Hum04 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 740-53.
- Hun03 Hunold P, Vogt FM, Schermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R, Ewen K, Barkhausen J. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology* 2003; 226: 145-52.
- Inz00 Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, *et al.* The causes of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693-1700.
- Koe04 Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.

- Kon03 Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, *et al.* Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5,635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-6.
- Kro97 Kronzon I, Tunick PA. Atheromatous disease of the thoracic aorta: pathologic and clinical implications. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 629-37.
- Kru94 Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, *et al.* Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994; 272: 1335-40.
- Law04 Law MR, Wald NJ, Morris JK. The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke. *J Med Screen* 2004; 11: 3-7.
- Maa00 van der Maas PJ, Baan CA, Korfage IJ, Gevers JKM, Roscam Abbing HDC. Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek. Den Haag: ZorgOnderzoek Nederland, 2000; reeks evaluatie regelgeving: deel 5.
- Mah96 Maher JE, Raz JA, Bielak LF, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Potential of quantity of coronary artery calcification to identify new risk factors for asymptomatic atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 943-53.
- Man92 Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older men and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-76.
- Mil89 Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, *et al.* Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1285-9.
- NHS04 Koek HL, van Leest LATM, Verschuuren WMM, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2004. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2004.
- Oei02 Oei Hok-Hay S, Vliegthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1745-51.
- Oei04 Oei Hok-Hay S, Vliegthart R, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam coronary calcification study. *European Heart Journal* 2004; 25: 48-55.
- O'Ma00 O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945-8.
- O'Ma03 O'Malley PG, Feuerstein IM, Taylor AJ. Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2215-23.
- Par02 Park R, Detrano R, Xiang M, *et al.* Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 2002; 106: 2073-7.
- Pas03 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Firoli E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593-7.
-

- Poh03 Pohle K, Ropers D, Maffert R, *et al.* Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart* 2003; 89: 625-8.
- Psa97 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- Ram00 Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000; 320: 676-7.
- Sch01 Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351-5.
- Sha03 Shaw LJ, Raggi O, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-33.
- Shi91 Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18 year follow up in Whitehall study. *BMJ* 1991; 303: 89-92.
- Sta96 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335. Den Haag: SDU Uitgeverij, 1996.
- Sta99 Stamler J, Stamler R, Neaton JD, *et al.* Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. *JAMA* 1999; 282: 2012-8.
- Sta00 Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
- Sta04 Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004; 230: 397-402.
- Tho04 Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet* 2004; 363: 557-9.
- USP04 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 569-72.
- Vli02 Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MMB, van der Kuip DAM, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-Beam CT. The Rotterdam Coronary calcification study. *Stroke* 2002; 33: 462-5.
- Vli02a Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-1603.
- Vli04 Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, *et al.* Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in a population of older adults (submitted).
- Wal94 Wald NJ, Law M, Watt HC, Wu T, Bailey A, Johnson AM, *et al.* Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75-9.
- Wal03 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-23.



- Weij96 Weijnenberg MP, Feskens EJM, Kromhout D. Total and high density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in elderly men during 5 years of follow-up. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 151-8.
- Wil02 Wilson PWF. Homocysteine and coronary heart disease. How great is the hazard? *JAMA* 2002; 288: 2042-3.
- Wit90 Witteman JC, Kannel WB, Wolf PA, *et al.* Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 1060-4.
- Yus02 Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.



---

A Commissie

---

## **Bijlage**



---

## De commissie

- 
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*  
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr PMM Beemsterboer  
secretaris Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr EMA Bleiker  
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
  - dr JH Dekker  
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
  - prof. dr JJM van Delden  
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
  - mr dr JCJ Dute  
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
  - prof. dr LP ten Kate  
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr MH Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie ; Universiteit Maastricht
  - prof. EW Roscam Abbing, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
  - prof. dr F Sturmans  
emeritus-hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
  - WA van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
-

