

# WBO: Onderzoek naar aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2024/09, Den Haag, 29 mei 2024

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>06 Belang van de volksgezondheid</b>	<b>19</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>4</b>	<b>07 Advies</b>	<b>19</b>
1.1 De aanvraag	4		
1.2 Getoetste WBO-criteria	4	<b>Literatuur</b>	<b>20</b>
<b>02 Over de vergunningaanvraag</b>	<b>6</b>		
2.1 Landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker	6		
2.2 Wetenschappelijk onderzoek	7		
<b>03 Wetenschappelijke deugdelijkheid</b>	<b>11</b>		
3.1 Doel en onderzoeksvragen	11		
3.2 Onderzoeksmethode	11		
<b>04 Nut-risicoverhouding</b>	<b>16</b>		
4.1 Nut	16		
4.2 Risico's	16		
<b>05 Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen</b>	<b>18</b>		



# samenvatting

Het UMC Utrecht heeft een vergunning aangevraagd voor de DENSE-2-studie, een wetenschappelijk onderzoek naar aanvullende screening met contrastmammografie (CEM) of verkorte MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker.

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de criteria van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel kan borstkanker minder goed worden opgespoord met mammografie. Dit terwijl deze vrouwen juist een verhoogd risico hebben op borstkanker. De DENSE-2-studie wil onderzoeken of aanvullende screening bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel leidt tot eerdere opsporing van borstkanker en een vermindering van het aantal intervalkankers en hooggradige borstkankers.



De commissie concludeert dat de nut-risicoverhouding van het voorgestelde onderzoek gunstig is en dat het onderzoek in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek deugdelijk is, mits het exclusie criterium van vrouwen die wonen op een adres met meer dan vier inschrijvingen bij Bevolkingsonderzoek Nederland komt te vervallen. Volgens de commissie is er onvoldoende reden om deze vrouwen op voorhand uit te sluiten van deelname, omdat ze tot de doelgroep van het reguliere bevolkingsonderzoek behoren. Ze adviseert de minister van VWS om de vergunning te verlenen onder de voorwaarde dat dit exclusie criterium komt te vervallen.



# 01 inleiding

Het UMC Utrecht heeft een vergunning aangevraagd voor de DENSE-2-studie, een wetenschappelijk onderzoek naar aanvullende screening met contrastmammografie (CEM) of verkorte MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 31 januari 2024 om advies over deze vergunningaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria.

De adviesaanvraag van de minister staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De samenstelling van de commissie is achter in dit advies te vinden.

## 1.1 De aanvraag

De aanvragers willen een wetenschappelijk onderzoek uitvoeren naar aanvullende borstkankerscreening met CEM of verkorte MRI bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. Dit proefbevolkingsonderzoek vindt plaats binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker. Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel zullen in twee opeenvolgende screeningsrondes aanvullende screening aangeboden krijgen met CEM of verkorte MRI. De uitkomsten hiervan worden vergeleken met de uitkomsten van een controlegroep. Doel van het onderzoek is bepalen of aanvullende screening leidt tot vroegere opsporing van klinisch relevante borstkanker

en vermindering van het aantal intervalkankers en kankers in een vergevorderd stadium bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel.

## 1.2 Getoetste WBO-criteria

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

- Er is sprake van een aanbod van geneeskundig onderzoek: vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel (categorie D) die deelnemen aan het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker worden uitgenodigd voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: 12.000 vrouwen van 49 tot en met 72 jaar met zeer dicht borstklierweefsel en een negatieve testuitslag bij het bevolkingsonderzoek komen in aanmerking voor aanvullende screening.
- Met het onderzoek wordt borstkanker opgespoord.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van deelnemers: zij krijgen de testuitslagen te horen en bij een positieve uitslag worden zij doorverwezen voor vervolgonderzoek.

Voor het verrichten van dit proefbevolkingsonderzoek is een vergunning vereist, omdat het een bevolkingsonderzoek naar kanker betreft en er voor een interventiegroep (CEM) van het onderzoek gebruik gemaakt wordt van ioniserende straling (röntgenstraling).



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

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

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op overige WBO-criteria, in dit geval het belang van de volksgezondheid. In hoofdstuk 7 geeft de commissie haar advies.

### Reikwijdte WBO

De WBO definieert **bevolkingsonderzoek** als ‘geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.’

(artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken als:

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

(artikel 2, eerste lid WBO)

### Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (art.3), onderzoek met wilsonbewamen (art. 2), en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).



**WBO-criteria vergunning**

Een vergunning wordt geweigerd indien:

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

(artikel 7, eerste lid WBO)

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

(artikel 7, tweede lid WBO).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

(artikel 7, derde lid WBO)

## 02 over de vergunningaanvraag

### 2.1 Landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker

Al ruim 30 jaar is er in Nederland een landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Het doel van het bevolkingsonderzoek is sterfte aan borstkanker verminderen door de ziekte in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen. Vrouwen tussen de 50 en 75 jaar worden elke twee à drie jaar uitgenodigd voor deelname. De screening bestaat uit het maken van röntgenfoto's van de borsten (mammografie). Bij een ongunstige uitslag (een vermoeden van borstkanker) of wanneer de röntgenfoto's niet genoeg informatie geven voor een goede beoordeling worden vrouwen doorverwezen voor vervolgonderzoek.

#### 2.1.1 Aanvullende screening bij zeer dicht borstklierweefsel

In de borsten zijn er twee vormen van weefsel: vetweefsel en klierweefsel. Borstdensiteit wordt bepaald door de verhouding tussen de hoeveelheid vetweefsel en de hoeveelheid klierweefsel in de borsten. Hoe meer klierweefsel er aanwezig is, hoe hoger is de borstdensiteit. Borstdichtheid is zichtbaar op het mammogram en kan daarom door radiologen beoordeeld worden. Binnen het BI-RADS classificatiesysteem kan de radioloog onderscheid maken tussen 4 groepen: A = voornamelijk vetweefsel, B = verspreide gebieden met klierweefsel, C = heterogeen dicht klierweefsel, D = zeer dicht klierweefsel.<sup>1</sup> Ongeveer 8% van Nederlandse vrouwen heeft zeer dicht borstklierweefsel.<sup>2</sup>



Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel hebben een verhoogd risico op borstkanker.<sup>3</sup> Zeer dicht borstklierweefsel ziet er op het mammogram wit uit, waardoor het moeilijk te onderscheiden is van eventuele afwijkingen en borstkanker. Daardoor kan borstkanker juist bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel minder goed opgespoord worden dan bij vrouwen zonder zeer dicht borstklierweefsel. De sensitiviteit van de screeningstest van het bevolkingsonderzoek borstkanker is significant lager voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel.<sup>2</sup> Voor deze groep valt daarom aanvullende screening te overwegen.

### **DENSE-trial**

In de Nederlandse DENSE-studie is de meerwaarde van aanvullende screening met MRI onderzocht. Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel werden in twee groepen gerandomiseerd: een interventiegroep die aanvullende screening met MRI kreeg en een controlegroep. Uit de resultaten bleek dat met aanvullende MRI minder vaak borstkanker werd gemist. Dit blijkt uit het aantal intervalkankers dat significant lager was in de interventiegroep (2,5 per 1.000 gescreende vrouwen, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,6-3,8) dan in de controlegroep (5,0 per 1.000 gescreende vrouwen, 95% BI 4,3-5,8).<sup>4</sup> Tegenover dit voordeel staan ook nadelen: een aanvullende MRI leidt tot meer fout-positieve uitslagen en tot meer overdiagnose en overbehandeling, wat psychisch en fysiek zeer belastend kan zijn.<sup>5</sup> De resultaten van de tweede screenings-

ronde van DENSE toonden een lager aantal fout-positieven dan in de eerste screeningsronde.<sup>6</sup>

De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft in 2020 de uitkomsten van de DENSE-studie beoordeeld en concludeerde dat de nut-risicoverhouding van aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel positief is.<sup>5</sup> Desondanks was het advies van de commissie om het bevolkingsonderzoek borstkanker niet aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. De commissie zag de noodzaak om iets te doen voor deze vrouwen bij wie het reguliere bevolkingsonderzoek minder goed werkt, maar beschouwde MRI niet als een toekomstbestendige oplossing. Volgens de commissie leek contrastmammografie (*contrast enhanced mammography*; CEM) een veelbelovend alternatief, omdat het eenvoudiger en goedkoper zou zijn dan MRI. De commissie adviseerde daarom een proefbevolkingsonderzoek uit te voeren met CEM.<sup>5</sup> In het advies werd ook verkorte MRI genoemd als mogelijk alternatief voor MRI. Destijds waren verkorte protocollen nog in ontwikkeling en mede daardoor viel verkorte MRI buiten de reikwijdte van dat advies.

## **2.2 Wetenschappelijk onderzoek**

### **2.2.1 CEM en verkorte MRI**

De aanvragers willen zowel CEM als verkorte MRI onderzoeken als mogelijke opties voor aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht



borstklierweefsel. CEM is een techniek die vergelijkbaar is met mammografie, maar waarbij voorafgaand aan de screening per infuus een contrastmiddel (jodiumhoudende contrastvloeistof) wordt toegediend. Bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel en borstkanker concentreert het contrastmiddel zich vooral rondom de tumor, waardoor deze beter zichtbaar wordt. Verkorte MRI (*abbreviated breast MRI*) is een beeldvormende techniek waarbij een deel van het gebruikelijke MRI-protocol uitgevoerd wordt. Verkorte MRI duurt gemiddeld 6 minuten per screening,<sup>7</sup> wat veel korter is dan volledige MRI. Ook bij verkorte MRI wordt een contrastmiddel gebruikt: er worden beelden gemaakt voor en na de toediening van dit middel (gadolinium) per infuus.

### 2.2.2 Doel

Het doel van de DENSE-2-studie is om te onderzoeken of aanvullende screening, waarbij CEM of verkorte MRI wordt gebruikt, leidt tot eerdere opsporing van klinisch relevante borstkankers en een vermindering van het aantal intervalekankers en hooggradige borstkankers (stadium II of hoger) bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. De primaire uitkomstmaten in het voorgestelde onderzoek zijn het intervalekancercijfer en het detectiecijfer.

### 2.2.3 Opzet

#### Onderzoekspopulatie

Het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek zal binnen het huidige bevolkingsonderzoek borstkanker plaatsvinden. De aanvragers willen vrouwen van 49 tot en met 72 jaar met zeer dicht borstklierweefsel en een negatief (BI-RADS-1 of -2) screeningsresultaat includeren in het voorgestelde onderzoek. Vrouwen in de leeftijd van 73 tot en met 75 jaar komen wel in aanmerking voor het reguliere bevolkingsonderzoek maar worden niet voor het voorgestelde onderzoek uitgenodigd, omdat ze vanwege hun leeftijd niet in aanmerking komen voor een tweede screeningsronde. Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel worden geselecteerd op basis van beelden die gemaakt worden tijdens het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker.

#### Studieopzet

De studie bestaat uit drie groepen: een interventiegroep die aanvullend gescreend wordt met CEM, een interventiegroep die aanvullend gescreend wordt met verkorte MRI, en een controlegroep zonder aanvullende screening. Beide interventiegroepen worden vergeleken met de controlegroep, maar niet met elkaar. De aanvragers hebben gekozen voor het pre-randomisatie design (Zelen design) waarin er eerst gerandomiseerd wordt onder de vrouwen die voldoen aan de inclusiecriteria zeer dicht borstklierweefsel en een negatief mammogram in het reguliere bevolkingsonderzoek. Alleen de vrouwen die gerandomiseerd





worden in één van de interventiearmen (CEM of verkorte MRI) ontvangen een uitnodiging voor deelname aan de studie voor die betreffende arm. Vrouwen in de controlegroep worden niet op de hoogte gebracht van het onderzoek en ook niet van hun borstdensiteit. Er worden in totaal 36.000 vrouwen geïnccludeerd: 24.000 in de controlegroep en 6.000 vrouwen in beide interventiearmen. De verwachting is dat 59% van de vrouwen in de interventiearmen (N=3.540 per arm) aanvullende screening zal ondergaan.

Vrouwen mogen niet van interventiegroep wisselen op basis van hun voorkeur. Alleen in het geval dat vrouwen het onderzoek niet kunnen ondergaan vanwege medische redenen, kan besloten worden de andere screeningsmodaliteit aan te bieden en dit te registreren. Contra-indicaties worden gecontroleerd door het invullen van een vragenlijst over risicofactoren. Voor vrouwen in de CEM-arm met verdenking van nierinsufficiëntie ondergaan een nierfunctiemeting voorafgaande aan de screening.

Er zijn 15 deelnemende ziekenhuizen waarin de aanvullende screening plaats zal vinden. Alleen vrouwen die woonachtig zijn in het verzorgingsgebied van een van de deelnemende ziekenhuizen (reisafstand van maximaal 60 kilometer) worden geïnccludeerd in de studie. De meeste deelnemende ziekenhuizen bieden zowel CEM als verkorte MRI aan,

maar als dat niet het geval is, worden CEM en verkorte MRI aangeboden door twee verschillende ziekenhuizen binnen dezelfde regio.

Gegevens van zowel de controlegroep als de interventiegroepen worden vanuit het reguliere bevolkingsonderzoek (Bevolkingsonderzoek Nederland) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) gehaald om de uitkomsten van de screening te bepalen. Als een vrouw doorverwezen wordt voor diagnostiek, wordt informatie uit de patiëntengegevens van de behandelende ziekenhuizen opgevraagd. Vrouwen die geen toestemming hebben gegeven voor het uitwisselen van gegevens in het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker komen niet in aanmerking voor het voorgestelde onderzoek.

### **Screeningsinterval**

Het screeningsinterval van het reguliere bevolkingsonderzoek (twee à drie jaar) wordt gehandhaafd in de studie. Vrouwen in de interventiegroepen worden uitgenodigd voor aanvullende screening. De aanvullende screening zal zo snel mogelijk (binnen tien weken) na hun deelname aan het landelijk bevolkingsonderzoek plaatsvinden. Vrouwen krijgen de aanvullende screening twee keer aangeboden: een keer na de eerste screeningsronde van het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker, en de tweede keer nadat ze (2 à 3 jaar later) hebben deelgenomen aan de volgende screeningsronde van het landelijk bevolkingsonderzoek. Dit betekent dat vrouwen in de interventiegroepen gemiddeld vier keer



gescreend worden binnen een periode van twee à drie jaar: twee keer regulier en twee keer aanvullend.

Vrouwen in de interventiegroepen met een negatieve (BI-RADS-1 of -2) aanvullende screeningstest worden zoals gebruikelijk uitgenodigd voor de volgende screeningsronde van het landelijk bevolkingsonderzoek.

Vrouwen met een positieve (BI-RADS-4 of -5) uitslag van de aanvullende screening worden doorverwezen voor nadere diagnostiek. Als de afwijking goedaardig blijkt te zijn, worden deze vrouwen opnieuw uitgenodigd voor het landelijk bevolkingsonderzoek.

### **Ervaringen deelnemers en medewerkers**

Om de ervaringen met de aanvullende screening in kaart te brengen, wordt aan zowel de deelnemers als de screeningsmedewerkers en -radiologen gevraagd om een vragenlijst in te vullen over hun ervaringen. Ook worden focusgroepen georganiseerd om ervaringen uit de eerste screeningsronde op te halen.

### **Kosteneffectiviteitsonderzoek**

De kosteneffectiviteit van aanvullende screening met CEM en verkorte MRI wordt gemodelleerd. Het MISCAN-model van het Erasmus MC wordt hiervoor gebruikt. Gegevens van het voorgestelde onderzoek worden geëxtrapoleerd om de langetermijneffecten van aanvullende screening te schatten.

### **Duur van het voorgestelde onderzoek**

Het onderzoek duurt in totaal 7 jaar met een inclusieperiode van rond de 2,5 jaar, vanwege de beschikbare capaciteit voor CEM en verkorte MRI in de deelnemende ziekenhuizen. De doorlooptijd van het voorgestelde onderzoek wordt grotendeels verklaard door het aanbod van twee screeningsrondes met een screeningsinterval van 2-3 jaar tussen screeningsrondes en de tijd die daarna nodig is voor de dataverzameling en het vaststellen van het aantal intervalekankers.



## 03 wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste van de WBO is dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het om de vraag of de doelstelling van het onderzoek relevant is en gerealiseerd kan worden met de voorgestelde onderzoeksopzet. De commissie oordeelt dat dit het geval is, mits de exclusie komt te vervallen van vrouwen die wonen op een adres met meer dan vier inschrijvingen bij Bevolkingsonderzoek Nederland. De commissie adviseert dit als voorwaarde te stellen voor het verlenen van de vergunning.

### 3.1 Doel en onderzoeksvragen

Het uiteindelijke doel van het wetenschappelijk onderzoek is het verbeteren van de nut-risicoverhouding van het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel, door aanvullende screening met CEM of verkorte MRI aan deze vrouwen aan te bieden. De primaire onderzoeksvragen (bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel (categorie D) en een negatief (BI-RADS 1 of 2) mammografie screeningsresultaat) zijn:

1. Vermindert aanvullende screening met CEM of verkorte MRI de incidentie van intervalkankers in vergelijking met vrouwen die alleen reguliere mammografie screening ondergaan?

2. Wat is het extra percentage van kankerdetectie bij screening met CEM of verkorte MRI (bovenop digitale mammografie alleen) in de prevalentie (eerste) en incidentie (tweede) screeningsronde?
3. Wat is het percentage fout positieve screeningsuitslagen bij screening met CEM of verkorte MRI in de prevalentie (eerste) en incidentie (tweede) screeningsronde?

Daarnaast zijn er drie secundaire onderzoeksvragen:

1. Wat zijn de ervaringen van de deelnemers en gezondheidsprofessionals bij het gebruik van CEM of verkorte MRI voor screeningsdoeleinden?
2. Wat is de geschatte mate van overdiagnose bij het gebruik van CEM of verkorte MRI voor screeningsdoeleinden?
3. Wat is de kosteneffectiviteit van screening met CEM of verkorte MRI?

De commissie stelt vast dat het doel en de onderzoeksvragen relevant zijn. Het onderzoek zal kennis opleveren over (de meerwaarde van) CEM en verkorte MRI als aanvullende screeningsmethode, die van belang kan zijn om het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker te verbeteren.

### 3.2 Onderzoeksmethode

#### 3.2.1 CEM en verkorte MRI

De aanvragers willen binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker onderzoeken wat de toegevoegde waarde is van aanvullende screening



met CEM en verkorte MRI bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. De sensitiviteit en specificiteit van aanvullende screening met CEM in een screeningsetting zijn nog niet bekend. Wel heeft onderzoek bij vrouwen met een vermoeden van borstkanker aangetoond dat CEM een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft. Uit een meta-analyse van Zhu en collega's op basis van 18 studies bleek een gepoolde sensitiviteit van 89,0% (95% BI 88,0-91,0) en een gepoolde specificiteit van 84,0% (95% BI 82,0-85,0).<sup>8</sup> Hoewel dit resultaat veelbelovend is, is het niet direct vertaalbaar naar het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Dat komt voornamelijk omdat veel van deze studies uitgevoerd zijn bij deelnemers die al een verhoogd risico op kanker hadden, bijvoorbeeld omdat er verdachte laesies te zien waren op het screeningsmammogram. Daarnaast waren slechts 2 van de 18 studies prospectief.

De inzet van verkorte MRI binnen een screeningsetting is ook nog nauwelijks onderzocht. Op basis van een prospectieve studie en een systematische review kan al wel worden geconcludeerd dat verkorte MRI net als CEM een hoge diagnostische nauwkeurigheid kent. Comstock en collega's hebben verkorte MRI als aanvullende screening op tomosynthese onderzocht. In dit onderzoek werd een sensitiviteit van 95,7% (95% BI 79,0-99,2) en een specificiteit van 86,7% (95% BI 84,8-88,4) gerapporteerd.<sup>9</sup> In de studie van Comstock werd echter geen controlegroep gebruikt. Daarnaast werd verkorte MRI met tomosynthese vergeleken, wat betekent dat de resultaten niet direct vertaalbaar zijn naar

het Nederlandse bevolkingsonderzoek waar gescreend wordt met mammografie. Uit de systematische review van Hernandez en collega's is af te leiden dat verkorte MRI een hoge sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde heeft. Veel van de studies in de systematische review waren echter klein (minder dan 1.000 deelnemers), retrospectief en op basis van klinische cohorten of bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker. De auteurs concluderen dat er behoefte is aan grote prospectieve studies naar verkorte MRI.<sup>7</sup> Hoewel de DENSE-studie de meerwaarde van volledige MRI heeft aangetoond, is het niet mogelijk om op basis van de resultaten van DENSE te bepalen of verkorte MRI in het landelijke bevolkingsonderzoek tot een verlaging van het intervalkankercijfer leidt.

Op dit moment loopt in het buitenland een aantal studies naar CEM en verkorte MRI in de screeningsetting, maar de resultaten hiervan zijn nog niet beschikbaar. Zo wordt in het Verenigd Koninkrijk de BRAID-studie uitgevoerd, een gerandomiseerd onderzoek naar CEM, verkorte MRI en geautomatiseerde borstechografie voor vrouwen met dicht en zeer dicht borstklierweefsel (categorieën C en D). De aanvragers van de DENSE-2-studie geven aan dat ze van plan zijn om een gepoolde analyse uit te voeren met gegevens uit zowel hun eigen studie als de BRAID-studie. In de Verenigde Staten loopt de CMIST-studie, die CEM als aanvullende screening op tomosynthese onderzocht. Deze studie is niet gerandomiseerd.



Hoewel de BRAID-en CMIST-studies extra informatie geven over de prestaties van CEM en verkorte MRI in de screeningssetting, kan geen van beide studies inzicht geven in het effect van aanvullende screening op het intervalekankercijfer. Het voorgestelde onderzoek zal deze inzichten wel geven. Daarnaast is het niet mogelijk om een directe vertaling te maken naar het Nederlandse bevolkingsonderzoek vanwege verschillen in organisatie en beleid. De commissie stelt vast dat het voorgestelde onderzoek wel de resultaten zal opleveren die nodig zijn om te bepalen of aanvullende screening met CEM of verkorte MRI toegevoegd zou moeten worden aan het Nederlandse bevolkingsonderzoek.

### 3.2.2 Aantal deelnemers

De aanvragers hebben berekend 36.000 vrouwen nodig te hebben om een statistisch significant verschil aan te kunnen tonen in intervalekankers tussen 5,0 per 1.000 vrouwen en 2,5 per 1.000 vrouwen. Van de 36.000 vrouwen zullen 24.000 vrouwen de controlegroep vormen. Voor beide interventiegroepen worden 6.000 vrouwen uitgenodigd. De onderzoekers verwachten dat 59% van de uitgenodigde vrouwen zullen deelnemen aan de aanvullende screening (N=3.540 per interventiegroep), gebaseerd op de deelnamegraad die bereikt is in de DENSE-studie. De commissie stelt vast dat dit aantal toereikend is om de primaire onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden.

### 3.2.3 Screeningsinterval

Het screeningsinterval van het landelijke bevolkingsonderzoek borstkanker is twee jaar. Het is de afgelopen jaren echter niet mogelijk geweest om het bevolkingsonderzoek met dit screeningsinterval uit te voeren. Dit komt door een aantal factoren: krapte op de arbeidsmarkt voor zorgprofessionals, de stopzetting van het screeningsprogramma tijdens de COVID-19-pandemie en een tekort aan screeningslaboranten.

Het screeningsinterval was in het derde kwartaal van 2023 iets minder dan 28 maanden.<sup>10</sup> Ondanks inspanningen van het RIVM en Bevolkingsonderzoek Nederland om het screeningsinterval naar 2 jaar terug te brengen, zal het screeningsinterval voorlopig ongeveer 2,5 jaar zijn. De aanvragers hanteren in het wetenschappelijk onderzoek hetzelfde screeningsinterval als in het reguliere bevolkingsonderzoek.

De commissie stelt vast dat het handhaven van het screeningsinterval van het reguliere bevolkingsonderzoek nodig is voor de haalbaarheid, uitvoerbaarheid en vergelijkbaarheid van het voorgestelde onderzoek.

### 3.2.4 Inclusie- en exclusiecriteria deelnemers

De aanvragers willen een aantal inclusie- en exclusiecriteria hanteren om de doelgroep te selecteren. Een van de voorgestelde criteria is dat vrouwen die woonachtig zijn op een adres met meer dan vier inschrijvingen bij Bevolkingsonderzoek Nederland niet in aanmerking komen voor het voorgestelde onderzoek. Deze vrouwen wonen vaak in een begeleide woonvorm (bijvoorbeeld in een verzorgingshuis).



De aanvragers verwachten dat slechts een klein aantal van deze vrouwen in aanmerking komt voor deelname aan het voorgestelde onderzoek, omdat deze vrouwen vaak ouder zijn en borstdensiteit afneemt met de leeftijd. De aanvragers verwachten daarnaast dat er een hogere kans is op niet-deelname in deze groep, vanwege een verwachte hogere kans op gezondheidsproblemen en/of mentale problemen en deze vrouwen niet goed in staat zouden zijn een goed geïnformeerde keuze voor deelname te maken of zij hier minder interesse voor hebben. Als deze vrouwen inderdaad besluiten om niet mee te doen aan het voorgestelde onderzoek, betekent dit dat er minder deelnemers voor het onderzoek zijn. Er worden namelijk vanwege het design van het onderzoek geen nieuwe deelnemers uitgenodigd. Het uitsluiten van deze vrouwen zou volgens de aanvragers geen vertekening van de onderzoeksresultaten opleveren, en het zou leiden tot een grotere onderzoekspopulatie.

De commissie concludeert dat er onvoldoende reden is om deze groep te excluderen. Het aantal vrouwen dat woonachtig is op een adres met meer dan vier inschrijvingen bij Bevolkingsonderzoek Nederland is immers vermoedelijk klein. De commissie is daarom van mening dat het risico van niet-deelname van deze groep niet opweegt tegen de onrechtvaardigheid van het op voorhand excluderen van deze groep. De vrouwen behoren immers tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek. Als aanvullende screening toegevoegd zou worden aan het bevolkingsonderzoek zouden zij hiervoor ook in aanmerking komen in het geval ze zeer dicht

borstklierweefsel hebben. Inclusie van deze vrouwen zou daarnaast de validiteit en generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten versterken. De commissie adviseert daarom de vergunning te verlenen onder de voorwaarde dat dit exclusie criterium komt te vervallen.

### 3.2.5 Controlegroep

Er wordt in het voorgestelde onderzoek gebruik gemaakt van een controlegroep om vergelijkingen te maken tussen verkorte MRI en CEM en het reguliere bevolkingsonderzoek. De aanvragers geven aan dat het noodzakelijk is om een nieuwe controlegroep te creëren in plaats van gebruik te maken van de gegevens van de controlegroep van de DENSE-studie. Dit komt door het gebruik van andere (betere) software voor de beoordeling van borstdensiteit in het voorgestelde onderzoek, doordat radiologen mogelijk borstklierweefsel met een hogere densiteit anders beoordelen, en door verschillen in het screeningsinterval tussen de DENSE-studie (2 jaar) en het voorgestelde onderzoek (2-3 jaar). Vrouwen in de controlegroep volgen het reguliere bevolkingsonderzoek en worden niet op de hoogte gesteld van hun eigen borstdensiteit en van het onderzoek. De aanvragers verwachten dat het niet informeren van de controlegroep niet tot belangrijke nadelen of belasting van deze deelnemers zal leiden. Het informeren van de controlegroep over hun borstdensiteit zal volgens de aanvragers juist tot onrust leiden, mede omdat er geen andere diagnostiek aangeboden wordt.



De commissie stelt vast dat een nieuwe controlegroep belangrijk is om een betrouwbare vergelijking te kunnen maken tussen de nieuwe aanvullende screeningsmethodes en het reguliere bevolkingsonderzoek. De commissie stelt ook vast dat het belangrijk is om de controlegroep niet te informeren over het onderzoek en over hun borstdensiteit om onrust onder deelnemers te voorkomen. Immers er zijn voor deze deelnemers geen handelingsopties binnen het bevolkingsonderzoek.<sup>11</sup> Dit is ook in lijn met het reguliere bevolkingsonderzoek waarin vrouwen ook niet geïnformeerd worden over hun borstdensiteit. Daarnaast zal het niet-informeren van de controlegroep de kans op contaminatie van de controlegroep verminderen. Contaminatie van de controlegroep betekent dat vrouwen in de controlegroep aanvullende screening krijgen of opzoeken, wat kan leiden tot een onderschatting van het effect van aanvullende screening (een zogenoemde type-II fout). Het effect hiervan is dat aanvullende screening minder gunstig lijkt dan het is (in het geval dat screening gunstig is), en dat moet volgens de commissie voorkomen worden.

De commissie concludeert dat het gebruik van een nieuwe controlegroep essentieel en ethisch verantwoord is. De vrouwen in de controlegroep worden niet anders behandeld dan vrouwen in het reguliere bevolkingsonderzoek en daarom worden ze niet benadeeld ten opzichte van vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel die aan het reguliere

bevolkingsonderzoek meedoen. Door het gebruik van een nieuwe controlegroep wordt de studie zo valide mogelijk opgezet.



## 04 nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek een gunstige nut-risicoverhouding moet hebben. Dat betekent dat het te verwachten nut moet opwegen tegen de mogelijke risico's voor deelnemers. De commissie stelt vast dat dit het geval is.

### 4.1 Nut

#### 4.1.1 Wetenschappelijk nut

De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk nut heeft. Er zullen belangrijke inzichten worden verkregen over het effect van aanvullende screening met CEM en verkorte MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel in het landelijk bevolkingsonderzoek. Mogelijk kan hiermee op termijn het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker verder worden verbeterd voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel.

#### 4.1.2 Nut voor de deelnemer

Deelname aan het onderzoek kan voor de individuele deelnemer gezondheidswinst opleveren. Verwacht wordt dat aanvullende screening met CEM of verkorte MRI sensitiever is dan alleen mammografie. Dit betekent dat er bij vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel naar verwachting meer borstkankers gedetecteerd zullen worden in de eerste aanvullende screeningsronde van het onderzoek dan in het landelijk

bevolkingsonderzoek, en er mogelijk minder sprake is van intervalkankers en kankers die in een gevorderd stadium worden ontdekt. De prognose van borstkanker is over het algemeen beter wanneer de tumor bij diagnose kleiner is.

### 4.2 Risico's

#### 4.2.1 Bijwerkingen contrastmiddel

Bij zowel CEM als verkorte MRI wordt gebruik gemaakt van contrastmiddel. Het gebruik van jodiumhoudende contrastvloeistof voor CEM en gadolinium voor verkorte MRI geeft een risico op bijwerkingen. Bij het gebruik van gadolinium is er ook een risico op stapeling van het contrastmiddel.<sup>12,13</sup> Een systematische review van studies naar CEM liet zien dat in 84 studies met in totaal 14.012 deelnemers er 30 gevallen (uit 14 studies) van bijwerkingen werden gerapporteerd (waarvan 87% een milde bijwerking betrof).<sup>14</sup> In de eerste screeningsronde van de DENSE-studie (waarin gadolinium gebruikt werd als contrastmiddel) werd bij 5 van de 4.783 gescreende vrouwen een ernstige bijwerking gerapporteerd.<sup>4</sup> De aanvragers hebben het verwachte aantal bijwerkingen doorgerekend: bij de twee maal 3.540 vrouwen die aanvullende CEM of verkorte MRI screening zullen ondergaan, verwachten de aanvragers in totaal 11 tot 12 milde bijwerkingen, 1 tot 2 matige bijwerkingen en 0 tot 1 ernstige bijwerkingen. De aanvragers geven ook aan dat het risico op bijwerkingen verder wordt verlaagd door te controleren op allergieën voor de gebruikte





contrastvloeiend voorafgaande aan de screening. De commissie beoordeelt de kans op bijwerkingen als klein en vindt dit risico acceptabel.

#### 4.2.2 Nevenbevindingen

Bij verkorte MRI zijn niet alleen de borsten zichtbaar op de beelden, maar ook een groot deel van de borstholte en de buik. Hierdoor kunnen nevenbevindingen zoals tumoren van de longen of lever of aneurysma van de aorta gedaan worden. In de DENSE-studie werden 63 nevenbevindingen gedaan (1,3% van alle vrouwen in de eerste screeningsronde). Ook CEM geeft een kans op nevenbevindingen (net als met standaardmammografie), maar de kans hierop is klein. Deelnemers van de DENSE-2 studie worden gevraagd om toestemming te geven om al dan niet op de hoogte te worden gesteld in het geval van nevenbevindingen. De commissie beoordeelt de kans op nevenbevindingen als klein en vindt dit risico acceptabel.

#### 4.2.3 Fout-positieve uitslagen en overdiagnose

Bij aanvullende screening met CEM of verkorte MRI bestaat een kans op een fout-positieve uitslag. Het aantal fout-positieven uit de DENSE-studie was 79,8 per 1.000 gescreende vrouwen in de eerste ronde en 26,3 per 1.000 gescreende vrouwen in de tweede ronde.<sup>6</sup> Verwacht wordt dat het aantal fout-positieven voor verkorte MRI vergelijkbaar zal zijn met dat van volledige MRI. Voor CEM is het verwachte aantal fout-positieven onbekend, omdat er weinig gegevens zijn over het effect van CEM binnen

de screeningssetting. Fout-positieve uitslagen kunnen leiden tot onrust. Ook bestaat de kans op overdiagnose. Het schatten van overdiagnose is lastig.<sup>11</sup> Met modellering van de DENSE-studie werd geschat dat aanvullende screening met MRI niet tot veel meer overdiagnose leidt dan het reguliere bevolkingsonderzoek: het gaat om ongeveer 20 borstkankers die overgediagnosticeerd zijn per 1.000 vrouwen ten opzichte van 17 borstkankers per 1.000 vrouwen in het landelijk bevolkingsonderzoek.<sup>15</sup> De aanvragers geven aan dat het met gegevens uit het voorgestelde onderzoek mogelijk wordt om inzicht te krijgen in de mate van overdiagnose op populatieniveau. De commissie is van oordeel dat het verkrijgen van deze kennis en inzichten opweegt tegen de nadelen van fout-positieve uitslagen en overdiagnose.

#### 4.2.4 Pijn en angst

Mammografiescreening wordt door een deel van vrouwen als pijnlijk of oncomfortabel ervaren. De oorzaak van de pijn tijdens screening is het gebruik van compressie tijdens screening, die noodzakelijk is om de beeldkwaliteit te behouden en de blootstelling aan ioniserende straling te beperken. CEM maakt ook gebruik van compressie tijdens beeldvorming en kan daarom ook als pijnlijk worden ervaren. Verkorte MRI zou ook kunnen leiden tot angst bij vrouwen door de opzet (de nauwe tunnel) en het geluid van de MRI-apparatuur. Vrouwen met claustrofobie worden daarom niet gescreend met verkorte MRI. De commissie is van oordeel



dat de voordelen van het voorgestelde onderzoek opwegen tegen de potentiële nadelen zoals pijn en angst.

## 05 overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en relevante privacywetgeving, zoals Algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

De commissie stelt vast dat hieraan wordt voldaan.



## 06 belang van de volksgezondheid

Voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning ook kan worden geweigerd, 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'.

Bij onderzoek dat gekoppeld wordt aan een bestaand landelijk bevolkingsonderzoek staat het belang van het landelijk bevolkingsonderzoek voorop. Het moet daarom aannemelijk zijn dat de koppeling het landelijk bevolkingsonderzoek niet schaadt. Volgens de commissie is er geen reden om te verwachten dat het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek het bevolkingsonderzoek borstkanker schaadt.

## 07 advies

In dit advies heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek in het kader van de WBO een vergunningaanvraag beoordeeld van het UMC Utrecht voor een onderzoek naar het effect van aanvullende screening met CEM of verkorte MRI voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel.

De commissie is van oordeel dat de nut-risicoverhouding van het voorgestelde onderzoek gunstig is en dat het onderzoek in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen.

De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek deugdelijk is, mits de exclusie van vrouwen die woonachtig zijn op een adres met meer dan vier inschrijvingen die bij Bevolkingsonderzoek Nederland geregistreerd staan komt te vervallen. De commissie adviseert daarom de minister van VWS om de vergunning te verlenen onder de voorwaarde dat dit exclusie criterium niet gebruikt wordt bij de selectie van deelnemers.



## literatuur

- <sup>1</sup> *ACR BI-RADS Atlas - Mammography: II. Reporting System*. United States of America: American College of Radiology, 2013.
- <sup>2</sup> Wanders JO, Holland K, Veldhuis WB, Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PH, et al. *Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography*. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(1): 95-103.
- <sup>3</sup> Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, Peeters PHM, Veldhuis WB, Mann RM, et al. *The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study*. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1): 67.
- <sup>4</sup> Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. *Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue*. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(22): 2091-2102.
- <sup>5</sup> Gezondheidsraad. *MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad 2020; publicatie nr. 2020/21.
- <sup>6</sup> Veenhuizen SGA, de Lange SV, Bakker MF, Pijnappel RM, Mann RM, Monninkhof EM, et al. *Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial*. *Radiology* 2021; 299(2): 278-286.
- <sup>7</sup> Hernández ML, Osorio S, Florez K, Ospino A, Díaz GM. *Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature*. *Eur J Radiol Open* 2021; 8: 100307.
- <sup>8</sup> Zhu X, Huang JM, Zhang K, Xia LJ, Feng L, Yang P, et al. *Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Screening Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5): e985-e995.
- <sup>9</sup> Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. *Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening*. *Jama* 2020; 323(8): 746-756.
- <sup>10</sup> *Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*. Den Haag, Tweede Kamer, vergaderjaar 2023–2024, 32 793, nr. 707.
- <sup>11</sup> Gezondheidsraad. *Verbetermogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2024; publicatie nr. 2024/04.
- <sup>12</sup> Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. *Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy*. *Radiology* 2015; 276(1): 228-232.



- <sup>13</sup> McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. *Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging*. *Radiology* 2015; 275(3): 772-782.
- <sup>14</sup> Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, Labaj O, Monti CB, Schiaffino S, et al. *Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review*. *Insights Imaging* 2019; 10(1): 76.
- <sup>15</sup> Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Veldhuis WB, Pijnappel RM, et al. *Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging Screening for Women With Extremely Dense Breast Tissue*. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(11): 1476-1483.



## Commissie

### Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies WBO: Onderzoek naar aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. R.M.M. Crutzen, hoogleraar gedragsverandering en technologie, Universiteit Maastricht
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- mr. E.J. Kranendonk, jurist, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. S.C. Linn, hoogleraar translationele oncologie, Universiteit Utrecht, internist-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

### Waarnemers

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. R. Thöne, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven

### Secretarissen

- dr. C.A. Aitken, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. WBO: Onderzoek naar aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel.

Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/09.

Auteursrecht voorbehouden

