



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The path to individualised breast cancer screening

Lakeman, I.M.M.

Citation

Lakeman, I. M. M. (2022, June 14). *The path to individualised breast cancer screening*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3420638>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3420638>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

List of publications

Lakeman IMM, Hilbers FS, Rodriguez-Girondo M, Lee A, Vreeswijk MPG, Hollestelle A, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Olah E, Vasen HFA, van Asperen CJ, Devilee P. Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non-BRCA1/2 breast cancer families. *Journal of medical genetics* 2019;56(9):581-89. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106072

Lakeman IMM, Schmidt MK, van Asperen CJ, Devilee P. Breast Cancer Susceptibility—Towards Individualised Risk Prediction. *Current Genetic Medicine Reports* 2019;7(2):124-35. doi: 10.1007/s40142-019-00168-5

Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, Ruiters R, Stricker BH, Wijnant SRA, Kavousi M, Antoniou AC, Schmidt MK, Uitterlinden AG, van Rooij J, Devilee P. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2020;22(11):1803-11. doi: 10.1038/s41436-020-0884-4

Potjer TP, van der Grinten TWJ, **Lakeman IMM**, Bollen SH, Rodríguez-Girondo M, Iles MM, Barrett JH, Kiemeny LA, Gruis NA, van Asperen CJ, van der Stoep N. Association between a 46-SNP Polygenic Risk Score and melanoma risk in Dutch patients with familial melanoma. *Journal of medical genetics* 2020. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107251

Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, Pooley KA, Parsons MT, Fortunato C, Wang Q, Bolla MK, Dennis J, Keeman R, Alonso MR, Álvarez N, Herraes B, Fernandez V, Núñez-Torres R, Osorio A, Valcich J, Li M, Törngren T, Harrington PA, Baynes C, Conroy DM, Decker B, Fachal L, Mavaddat N, Ahearn T, Aittomäki K, Antonenkova NN, Arnold N, Arveux P, Ausems M, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Białkowska K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bogdanova-Markov N, Bojesen SE, Bonanni B, Børresen-Dale AL, Brauch H, Bremer M, Briceno I, Brüning T, Burwinkel B, Cameron DA, Camp NJ, Campbell A, Carracedo A, Castelao JE, Cessna MH, Chanock SJ, Christiansen H, Collée JM, Cordina-Duverger E, Cornelissen S, Czene K, Dörk T, Ekici AB, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Försti A, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Georgoulas V, Gil F, Giles GG, Glendon G, Garcia EBG, Alnæs GIG, Guénel P, Hadjisavvas A, Haeberle L, Hahnen E, Hall P, Hamann U, Harkness EF, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Ho WK, Hooning MJ, Howell A, Humphreys K, Idris F, Jakubowska A, Jung A, Kapoor PM, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kim SW, Ko YD, Kosma VM, Kristensen VN, Kyriacou K, **Lakeman IMM**, Lee JW, Lee MH, Li J, Lindblom A, Lo WY, Loizidou MA, Lophatananon A, Lubiński J, MacInnis RJ, Madsen MJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Maurer T,

Mavroudis D, McLean C, Meindl A, Mensenkamp AR, Michailidou K, Miller N, Mohd Taib NA, Muir K, Mulligan AM, Nevanlinna H, Newman WG, Nordestgaard BG, Ng PS, Oosterwijk JC, Park SK, Park-Simon TW, Perez JIA, Peterlongo P, Porteous DJ, Prajzendanc K, Prokofyeva D, Radice P, Rashid MU, Rhenius V, Rookus MA, Rüdiger T, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schürmann P, Shah M, Sohn C, Southey MC, Surowy H, Suvanto M, Thanassitthichai S, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tzardi M, Valova Y, van Asperen CJ, Van Dam RM, van den Ouweland AMW, van der Kolk LE, van Veen EM, Wendt C, Williams JA, Yang XR, Yoon SY, Zamora MP, Evans DG, de la Hoya M, Simard J, Antoniou AC, Borg Å, Andrulis IL, Chang-Claude J, García-Closas M, Chenevix-Trench G, Milne RL, Pharoah PDP, Schmidt MK, Spurdle AB, Vreeswijk MPG, Benitez J, Dunning AM, Kvist A, Teo SH, Devilee P, Easton DF. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *The New England journal of medicine* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa1913948

Lakeman IMM, van den Broek AJ, Vos JAM, Barnes DR, Adlard J, Andrulis IL, Arason A, Arnold N, Arun BK, Balmaña J, Barrowdale D, Benitez J, Borg A, Caldés T, Caligo MA, Chung WK, Claes KBM, Collée JM, Couch FJ, Daly MB, Dennis J, Dhawan M, Domchek SM, Eeles R, Engel C, Evans DG, Feliubadaló L, Foretova L, Friedman E, Frost D, Ganz PA, Garber J, Gayther SA, Gerdes AM, Godwin AK, Goldgar DE, Hahnen E, Hake CR, Hamann U, Hogervorst FBL, Hoening MJ, Hopper JL, Hulick PJ, Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Jakubowska A, James PA, Janavicius R, Jensen UB, Jiao Y, John EM, Joseph V, Karlan BY, Kets CM, Konstantopoulou I, Kwong A, Legrand C, Leslie G, Lesueur F, Loud JT, Lubiński J, Manoukian S, McGuffog L, Miller A, Gomes DM, Montagna M, Mouret-Fourme E, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Yie JNY, Olah E, Olopade OI, Park SK, Parsons MT, Peterlongo P, Piedmonte M, Radice P, Rantala J, Rennert G, Risch HA, Schmutzler RK, Sharma P, Simard J, Singer CF, Stadler Z, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Tan YY, Teixeira MR, Teo SH, Teulé A, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tung N, van Rensburg EJ, Vega A, Wappenschmidt B, Devilee P, van Asperen CJ, Bernstein JL, Offit K, Easton DF, Rookus MA, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Robson M, Schmidt MK. The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2021;23(9):1726-37. doi: 10.1038/s41436-021-01198-7

Lakeman IMM, Rodriguez-Girondo M, Lee A, Celosse N, Braspenning M, Engelen Kv, Beek Ivd, Hout Avd, Garcia EG, Mensenkamp A, Ausems M, Hoening M, Adank MA, Hollestelle A, Schmidt M, Asperen Cv, Devilee P. Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *Submitted*

Brédart A, de Pauw A, Tüchler A, **Lakeman IMM**, Anota A, Rhiem K, Schmutzler R, van Asperen CJ, Devilee P, Stoppa-Lyonnet D, Kop J, Dolbeault S. Genetic clinicians' confidence

in counselling with BOADICEA comprehensive breast cancer risk estimates and counselees' psychosocial outcomes: an observational prospective study. *Submitted*

Dorling L, Carvalho S, Allen J, Parsons MT, Fortuno C, González-Neira A, Heijl SM, Adank MA, Ahearn TU, Andrulis IL, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bremer M, Briceno I, Camp NJ, Campbell A, Castela JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chenevix-Trench G, Collaborators N, Collée JM, Czene K, Dennis J, Dörk T, Eriksson M, Evans DG, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, García-Closas M, Giles GG, Glendon G, Guénel P, Gündert M, Hadjisavvas A, Hahnen E, Hall P, Hamann U, Harkness EF, Hartman M, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hoppe R, Howell A, Investigators k, Investigators S, Jakubowska A, Jung A, Khusnutdinova E, Kim S-W, Ko Y-D, Kristensen VN, **Lakeman IMM**, Li J, Lindblom A, Loizidou MA, Lophatananon A, Lubiński J, Luccarini C, Madsen MJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Margolin S, Mavroudis D, Milne RL, Taib NAM, Muir K, Nevanlinna H, Newman WG, Oosterwijk JC, Park SK, Peterlongo P, Radice P, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Shah M, Sim X, Southey MC, Surowy H, Suvanto M, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Asperen CJv, Waltes R, Wang Q, Yang XR, Pharoah PDP, Schmidt MK, Benitez J, Vroiling B, Dunning AM, Teo SH, Kvist A, Hoya Mdl, Devilee P, Spurdle AB, Vreeswijk MPG, Easton DF. Breast cancer risks associated with missense variants in breast cancer susceptibility genes. *Submitted*

Curriculum Vitae

Inge Margaretha Maria Lakeman werd geboren op 6 januari 1987 in Hoorn en groeide op in Onderdijk. In 2005 behaalde zij haar VWO diploma aan het Martinus College in Grootebroek. In datzelfde jaar begon zij de studie Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit van Amsterdam. Tijdens deze studie werd haar interesse voor de klinische genetica en wetenschappelijk onderzoek gewekt. In 2008 behaalde zij haar bachelor Biomedische Wetenschappen cum laude en begon zij de studie Geneeskunde aan de Vrije Universiteit (VU) Amsterdam. In het laatste jaar van haar studie heeft zij haar semi-arts stage gedaan op de afdeling Interne Geneeskunde van het Zans Medisch Centrum en haar wetenschappelijke stage op de afdeling Klinische Genetica van het VU medisch centrum in de groep van dr. G. Pals. Tijdens deze stage deed zij onderzoek naar de expressie van PLS3 in vrouwen met osteoporose of milde osteogenesis imperfecta. Na afronding van haar master geneeskunde in 2014 is zij gaan werken als ANIOS bij de afdeling Klinische Genetica van het VU medisch centrum, met als aandachtsgebied oncogenetica. In 2015 startte zij met haar promotieonderzoek in de groep van prof. dr. P. Devilee bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), mede onder begeleiding van prof. dr. C.J. van Asperen van de afdeling Klinische Genetica van het LUMC, waarvan het resultaat staat beschreven in dit proefschrift. In het kader van de studies beschreven in dit proefschrift bezocht zij diverse congressen in het binnen- en buitenland waar ze meerdere mondelinge en posterpresentaties gaf, waaronder een voordracht op het European Human Genetics Conference in Gothenburg, Zweden. Tijdens haar promotieonderzoek heeft zij gedurende enkele maanden gewerkt in de groep van prof. dr. M.K. Schmidt in het Nederlands Kanker Instituut wat resulteerde in een publicatie beschreven in hoofdstuk 5 van dit proefschrift. Sinds 2020 combineert zij haar promotieonderzoek met het werk in de kliniek op de afdeling Klinische Genetica in het LUMC. In 2021 is zij gestart met de opleiding tot Klinisch Geneticus in het LUMC.

Dankwoord

Promoveren doe je gelukkig niet alleen. In de laatste woorden van dit proefschrift wil ik graag iedereen bedanken die hieraan heeft bijgedragen.

Allereerst alle betrokken patiënten en families voor het beschikbaar stellen van hun DNA en medische gegevens, wat dit onderzoek mogelijk heeft gemaakt.

Mijn promotoren Peter en Christi. Bedankt dat ik dit onderzoek onder jullie supervisie heb mogen uitvoeren. Jullie verschillende invalshoeken hebben bijgedragen aan dit mooie resultaat. Peter, je deur stond altijd voor mij open voor vragen of leuke discussies, je wist mijn Engelse teksten veel mooier te maken en je enthousiasme zorgde voor werkplezier. Christi, bedankt voor je betrokkenheid en klinische blik. Door jouw doelgerichtheid is dit proefschrift tot een mooi einde gekomen.

Mar, what should I do without your help on statistical topics. Thank you for your enthusiasm and for always being available to answer my questions.

Marjanka, bedankt dat ik onder jouw supervisie aan de CIMBA studie mocht werken en dat je ook daarna bij mijn onderzoek betrokken bent gebleven. Jouw kennis en positieve houding heb ik zeer gewaardeerd.

Van de vele personen die betrokken zijn geweest bij mijn onderzoek wil ik een paar in het bijzonder bedanken. Nandi, bedankt voor het voorbereiden van alle DNA samples, dat was een hele klus. Denise, bedankt voor alle HEBON informatie die je keer op keer met mij hebt gedeeld en voor je hulp bij de pilot studie. Dat we samen de enorme uitdaging van het verzamelen van de stambomen aan konden gaan maakte het een stuk leuker. Merel, bedankt voor je hulp met het verwerken van alle stambomen en klinische data maar ook zeker voor de gezelligheid als mijn kamergenoot.

Ik wil graag mijn collega's uit de Tumorgenetica groep bedanken, met name mijn kamergenoten Maaïke en Ellen, voor de gezellige tijd die ik daar heb gehad, de leuke koffie/lunch momenten en de uitjes samen. Ook mijn nieuwe collega's bij de klinische genetica en mede AIOS die als geen ander weten wat het is om de opleiding tot klinisch geneticus met de afronding van je promotieonderzoek te combineren.

Naast mijn collega's hebben veel personen mij bijgestaan door te zorgen voor de nodige ontspanning naast het maken van dit proefschrift. Lieve vriendinnen, bedankt voor alle leuke afleiding in de vorm van etentjes, borrels, koffies en weekendjes weg. Louise, na 9

jaar samen studeren vond ik het meer dan terecht dat jij als paranimf hier naast mij mag staan. Wat ben ik blij dat wij nog steeds zulke goede vriendinnen zijn.

Wim, Mariët, Carmen en Arjen, wat fijn dat ik mij vanaf het begin af aan welkom heb gevoeld bij jullie met als bonus dat ik tante mag zijn van Sebe en Rena. Kim, de keuze voor jou als paranimf was niet moeilijk. Het voelt als thuiskomen bij jou en wat heb je me trots gemaakt als tante van Ilse, Jasper en Tygo. Robin, bedankt dat je altijd voor me klaar staat en mij de nodige dingen uit mijn (linker) handen neemt. David en Petra, ik vind het heel leuk dat jullie al lang onderdeel zijn van onze familie.

Lieve pap en mam, bedankt dat jullie er altijd voor mij zijn. Door jullie steun en vertrouwen was elke stap makkelijker te nemen. Lieve Mark, zal ik jou bedanken voor dit proefschrift of is het andersom? Hoe dan ook, ik ben het gelukkigst met jou en onze prachtige dochter Benthe naast mij.

APPENDIX



Argumenten voor centrale toetsing niet WMO-plichtig multicenter onderzoek

Inge M.M. Lakeman, Arts-onderzoeker, afdeling Humane Genetica, LUMC

Martine C. de Vries, Hoogleraar Medische Ethiek, LUMC

Evert-Ben van Veen, Jurist, MedLawconsult

Christi J. van Asperen, Hoogleraar afdelingshoofd Klinische Genetica, LUMC

Inleiding

In dit artikel willen we de gang van zaken bediscussiëren met betrekking tot toetsing door de Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) van multicenter onderzoek binnen Nederland, dat niet onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (*niet* WMO-plichtig) valt. Voor onderzoek dat *wèl* WMO-plichtig is, wordt bij multicenter onderzoek het onderzoeksprotocol op grond van de WMO door één centrale METC beoordeeld. Vervolgens beoordelen de Raden van Bestuur (RvB)/Directies van de deelnemende centra, de lokale uitvoerbaarheid.¹ Dit voorkomt de mogelijkheid van verschillen in de beoordeling van het onderzoeksprotocol. Bij *niet* WMO-plichtig multicenter onderzoek zouden de deelnemende centra één toetsingscommissie kunnen aanwijzen, maar in de praktijk komt hier niets van terecht. Het onderzoeksprotocol moet daarom in elke deelnemende instelling apart beoordeeld worden. Dit kan leiden tot verschillende beoordelingen en uitslagen van de METC's. Met name bij studies binnen families kan dit een nadeel zijn, indien familieleden in verschillende instellingen bekend zijn. Dit illustreren we aan de hand van een landelijke studie.

Voorbeeld van een landelijke studie: BRIDGES-NL

Een studie naar de klinische toepasbaarheid van nieuwe borstkankergenen is het BRIDGES (Breast cancer Risk after Diagnostic GENE Sequencing) project (bron: <https://bridges-research.eu/>). BRIDGES is een internationale Europese studie waarbij een gen-panel test, bestaande uit 35 genen geassocieerd met borstkanker, bij borstkankerpatiënten wordt uitgevoerd. Een aantal van deze genen is tevens geassocieerd met een verhoogd risico op andere tumoren. In totaal worden in het BRIDGES project 60.000 DNA samples geïncludeerd waarvan ongeveer 2800 DNA samples van Nederlandse familiale borstkankerpatiënten (BRIDGES-NL). Deze Nederlandse patiënten zijn geïncludeerd vanuit de HEBON (Hereditair Borst- en eierstokkanker Onderzoek Nederland) studie (bron: www.hebon.nl).

Deelnemers van HEBON zijn geïncludeerd rond 2012, na counseling en genetische diagnostiek voor borst- en/of eierstokkanker in een van de negen klinisch genetische centra in Nederland (NKI/AvL, VUmc, AMC, UMCG, LUMC, UMCM, RUMC, EMC en UMCU). De deelnemers hebben een deelnemersverklaring ondertekend en een vragenlijst ingevuld over risicofactoren en familiegeschiedenis. In de brochure bij de deelnemersverklaring staat beschreven dat DNA opgevraagd kan worden voor wetenschappelijk onderzoek en dat in principe geen individuele terugkoppeling zal plaatsvinden, tenzij bevindingen worden gedaan van groot klinisch belang voor de gezondheid.² Dit HEBON informed consent werd door de onderzoekers van BRIDGES-NL in eerste instantie voldoende geacht voor deelname. Vanwege het feit dat terugkoppeling van het onderzoeksresultaat nodig kan zijn aan een klein aantal deelnemers ($n \sim 10$) en het onderzoeksresultaat niet alleen een verhoogd risico op borstkanker kan betekenen maar ook eventueel een verhoogd

risico op andere tumoren, was er twijfel over het volstaan met de deelnemersverklaring van HEBON. Besloten werd het BRIDGES-NL onderzoek door de lokale METC's te laten beoordelen, als een addendum van het eerder goedgekeurde HEBON onderzoek.

Beoordeling niet WMO-plichtig onderzoek

In het BRIDGES-NL onderzoek maken we gebruik van diagnostisch verkregen DNA samples en wordt de patiënt niet opnieuw benaderd voor aanvullend onderzoek, materiaal of vragen. Het onderzoek is daarom *niet* WMO-plichtig en hierbij geldt het lokale beleid van de RvB en daarmee van de METC in een deelnemend centrum.^{3, 4} In een aantal centra wordt volstaan met een beoordeling of het onderzoek wel of niet WMO-plichtig is. Bij de meeste centra dient het onderzoeksprotocol ook aan de METC voorgelegd te worden voor een zorgvuldigheidstoets, waarbij gebruik wordt gemaakt van de Code Goed Gebruik, Code Goed Gedrag, de WGBO en van de Wet bescherming persoonsgegevens.⁵ Volgens de Code Goed Gebruik is het verstrekken van informatie over het onderzoek noodzakelijk en toestemming van de persoon vereist indien lichaamsmateriaal gebruikt wordt dat (in)direct herleidbaar is tot de persoon.^{3, 6} Indien bevindingen bij het onderzoek zeker te verwachten zijn, moet eventuele terugkoppeling hiervan en de manier van terugkoppeling besproken worden met de deelnemer.⁶ Bij goedkeuring van een *niet* WMO-plichtig onderzoek zal een verklaring van geen bezwaar afgegeven worden door de lokale METC.⁵

Nadelen van lokale toetsing

Bij het BRIDGES-NL onderzoek in Nederland zijn negen verschillende centra en daarmee negen verschillende RvB's en METC's betrokken bij de goedkeuring van het addendum, met ieder zijn eigen toetsingsprocedures. De verschillen bestonden onder andere uit de vereiste documenten en de wijze van beoordeling. De verschillen in de toetsingsprocedures zorgen voor onnodig meer werk voor de onderzoekers en vertraging van het onderzoek. Eerder zijn de lokale verschillen in toetsingsprocedures beschreven voor WMO-plichtig onderzoek, waar dezelfde problemen aan het licht werden gebracht.⁷ Naast deze nadelen kan ook de onderzoeker zelf het addendum niet indienen bij de METC in een deelnemend centrum. Het is nodig dat een lokaal persoon, in het geval van het BRIDGES-NL onderzoek de HEBON vertegenwoordiger van het deelnemend centrum, het addendum indient. De onderzoeker is daardoor afhankelijk van de beschikbaarheid van een lokaal persoon in een deelnemend centrum. Naast het feit dat de verschillen in toetsingsprocedures leiden tot vertraging van het onderzoek, is ook de kans op een niet unanieme beoordeling groter. Er vindt namelijk geen overleg plaats tussen de METC's van de verschillende centra.

Verschillende METC beoordelingen BRIDGES-NL

De beoordeling van het addendum over het BRIDGES-NL onderzoek leidde uiteindelijk tot vier verschillende uitslagen van de METC's (figuur 1 en tabel 1). In de praktijk betekent deze uitslag dat er verschil bestaat in de informatievoorziening aan de deelnemers van het BRIDGES-NL onderzoek en in de gevraagde toestemming. In dit onderzoek zijn meerdere familieleden uit één familie geïnccludeerd, die bekend kunnen zijn in verschillende centra. Dit zal dan tevens leiden tot verschil in informatievoorziening en toestemming binnen één familie. Daarnaast kunnen de verschillende uitslagen van de METC's verwarring brengen bij de onderzoekers en collega's uit andere centra over hoe deelnemers nu goed benaderd en geïnformeerd moeten worden.

De toetsingsprocedures in alle negen centra samen waren tijdrovend vanwege de verschillen in de vereiste documenten en aantal personen die betrokken waren bij het indienen en beoordelen. Een gevolg was dat we niet alle DNA samples hebben kunnen includeren omdat de deadline op een gegeven moment verstreken was voor inclusie in het BRIDGES project.

Tabel 1. Uitslagen van de METC's over het BRIDGES-NL addendum van HEBON

Procedure	Aantal centra	Aantal deelnemers benaderd	Weigeraar (opt-out) of geen reactie (opt-in)	Inclusie
Deelnemersverklaring voldoende	5	n.v.t.	n.v.t.	1363
Opt-out procedure	3	1156	25	1131
Opt-in procedure*	1	459	86	333**
Totaal	9	1615	111	2827

Opt-out procedure: Deelnemers informeren over het BRIDGES-NL onderzoek en daarbij de mogelijkheid bieden om zich terug te trekken uit het onderzoek.

Opt-in procedure: Deelnemers informeren over het BRIDGES-NL onderzoek waarbij (opnieuw) toestemming moet worden gegeven voor deelname aan BRIDGES-NL.

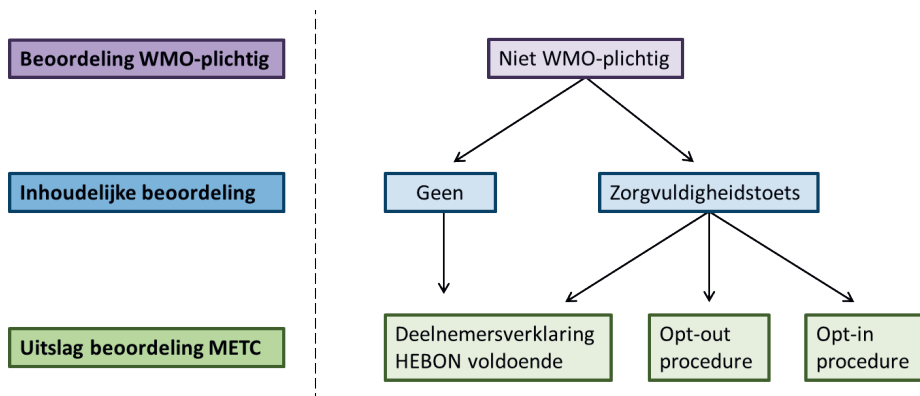
* Eenmalig een brief verstuurd naar de deelnemers

** I.v.m. de deadline voor het insturen van DNA samples zijn er 333 DNA samples geïnccludeerd in plaats van 373 waarvoor toestemming is verkregen.

Eerder initiatief centrale toetsing

Voor *niet* WMO-plichtig onderzoek loopt inmiddels het project 'eenvormige toetsing', van Commissie REgelgeving ONderzoek (COREON) naar aanleiding van vergelijkbare problemen rond de toetsing van *niet* WMO-plichtig onderzoek.^{8,9} Dit project is erop gericht om ook voor *niet* WMO-plichtig multicenter onderzoek een centrale toetsing mogelijk te maken, zoals voor WMO-plichtig onderzoek wordt gehanteerd. Door de industrie gesponsord en geïnitieerd *niet* WMO-plichtig onderzoek wordt inmiddels wél centraal getoetst. Dit is door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)

gesubsidieerd en vertegenwoordigt maar een zeer gering deel van het totaal aan *niet* WMO-plichtig onderzoek.¹⁰ De subsidieaanvraag voor het project ‘eenvormige toetsing’, dat een veel groter deel van het *niet* WMO-plichtig onderzoek vertegenwoordigt, werd echter door het ministerie van VWS afgewezen. Het centraal toetsen van het overgrote deel van het *niet* WMO-plichtig onderzoek, kan niet van bovenaf worden opgelegd. Dit zal door onderling vertrouwen moeten plaatsvinden, bijvoorbeeld uitmondend in een convenant waarbij alle toetsingscommissies elkaars oordelen accepteren. Om dit te organiseren zijn noodzakelijke middelen vereist die op dit moment nog ontbreken. Het onderzoeksveld (COREON en BBMRI-NL (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure- The Netherlands)) heeft al veel in het project “eenvormige toetsing” geïnvesteerd. Zodra de additionele middelen beschikbaar komen, kan dit verder worden opgepakt.



Figuur 1. Verschillende beoordelingsprocedures en uitslagen METC

Opt-out procedure: Deelnemers informeren over het BRIDGES-NL onderzoek en daarbij de mogelijkheid bieden om zich terug te trekken uit het onderzoek.

Opt-in procedure: Deelnemers informeren over het BRIDGES-NL onderzoek waarbij (opnieuw) toestemming moet worden gegeven voor deelname aan BRIDGES-NL.

Conclusie

Het is duidelijk dat er noodzaak is voor centraal toetsen van onderzoek welke niet onder de reikwijdte van de WMO valt. Dit zal meervoudig toetsen voorkomen en de efficiëntie aanzienlijk verbeteren waardoor tegenstrijdige oordelen zoals bij het BRIDGES-NL onderzoek vermeden kunnen worden. Zeker door de toenemende mogelijkheden voor genetisch onderzoek binnen families verdeeld over heel Nederland, is het niet wenselijk dat deelnemers op verschillende wijzen benaderd worden voor hetzelfde onderzoek. Evenals voor WMO-plichtig onderzoek blijft de beoordeling van de privacy regelgeving en de toegang en opslag van data onder de verantwoordelijkheid van de lokale RvB in elk centrum. Een ander punt is dat er overeenstemming bereikt kan worden over de vereiste documenten voor toetsing bij de METC's. Door gebruik van universele documenten

zal de efficiëntie van de toestemmingsprocedure verder verbeteren. Het is een gemis dat centrale toetsing van *niet* WMO-plichtig multicenter onderzoek nog steeds niet in Nederland plaatsvindt. Veel tijd gaat verloren wat niet ten goede komt aan de kwaliteit van het onderzoek voor de patiënt.

Referenties

1. CCMO. Het verkrijgen van goedkeuring voor multicenteronderzoek. 2012. URL: www.ccmo.nl/attachments/files/brochure-nieuwe-procedure-multicenteronderzoek-5-11-2011.pdf.
2. HEBON. Deelnemersinformatie. URL: www.hebon.nl/bestanden/hebon-brochure.pdf.
3. CCMO, niet-WMO-onderzoek. [Geraadpleegd in juni 2017]. URL: www.ccmo.nl/nl/niet-wmo-onderzoek.
4. CCMO, uw onderzoek: WMO-plichtig of niet [Geraadpleegd in juni 2017]. URL: www.ccmo.nl/nl/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet.
5. LUMC, niet-WMO onderzoek [Geraadpleegd in juni 2017]. URL: www.lumc.nl/org/metc/toetsingsprocedures/niet-WMO-onderzoek/.
6. Federa. Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. 2015. URL: www.federa.org/sites/default/files/images/codegoedgebruik_versiea4_juli_2015_beeldmerk_federa_en_coreon_corr_pag_4_jvds.pdf.
7. van der Stok EP, Huiskens J, Hemmes B, Grunhagen DJ, van Gulik TM, Verhoef C, et al. Lokale toestemmingsprocedures zetten een rem op RCT's. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2016;160(0):D148.
8. Eenvormige toetsing. nWMO-plichtig onderzoek [Geraadpleegd in november 2017]. URL: www.eenvormigetoetsing.nl/.
9. Federa. over COREON [Geraadpleegd in november 2017]. URL: www.federa.org/over-coreon.
10. nWMO studies. Toetsingskader niet WMO plichtig onderzoek [Geraadpleegd in november 2017]. URL: <https://nwmostudies.nl/>.

