

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
moleculaire tests voor screening  
op blaaskanker**

---





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: moleculaire tests voor screening op blaaskanker*  
Uw kenmerk : PG/ZP 2.694.335  
Ons kenmerk : -688/BP/ts/272-A10  
Bijlagen : 1  
Datum : 25 januari 2007

Mijnheer de minister,

Op 30 juni 2006 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam. Dit op grond van de Wet op bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van moleculaire tests bij de vroege opsporing van blaaskanker. De uitkomst ervan kan een eerste stap zijn in de richting van de ontwikkeling van een eventueel bevolkingsonderzoek naar blaaskanker.

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

Hoogachtend,

Prof. dr. J.A. Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 67 34  
E-mail: p.beemsterboer@gr.nl

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

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
moleculaire tests voor screening  
op blaaskanker**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2007/01WBO, Den Haag, 25 januari 2007

---

---

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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook 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. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: moleculaire tests voor screening op blaaskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/01WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 978-90-5549-634-1

---

---

# Inhoud

---

---

1	Inleiding	6
1.1	Vraagstelling	6
1.2	Incidentie, behandeling en prognose van blaaskanker	6
1.3	Wet op het bevolkingsonderzoek	7
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	8
<hr/>		
2	Projectvoorstel	9
<hr/>		
3	Toetsing vergunningaanvraag	11
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	11
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	15
3.3	Nut en risico	16
3.4	Belang van de volksgezondheid	17
<hr/>		
4	Conclusie en aanbevelingen	18
<hr/>		
	Literatuur	20
<hr/>		
	Bijlage	22
A	De commissie	23

---

---

# Inleiding

---

## 1.1 Vraagstelling

Met moleculaire technieken zijn de laatste jaren nieuwe testmethodes voor de diagnose en het ziektebeloop na diagnose van blaaskanker ontwikkeld. Op 30 juni 2006 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum uit Rotterdam. De aanvragers willen onderzoeken of deze nieuwe testmethodes bruikbaar zijn voor vroege opsporing van blaaskanker onder de algemene bevolking. In dit advies gaat de vaste Commissie WBO van de Gezondheidsraad na of voldaan is aan de voorwaarden die de WBO aan het onderzoek stelt.

---

## 1.2 Incidentie, behandeling en prognose van blaaskanker

Blaaskanker is de vijfde meest voorkomende vorm van kanker in de Westerse wereld. In 2003 werden in Nederland ongeveer 4650 patiënten met blaaskanker gediagnosticeerd en zijn er ongeveer 1150 patiënten aan blaaskanker overleden.<sup>1</sup> Bij de incidentie van blaaskanker worden ook niet-invasieve blaastumoren (papillomen) meegerekend omdat deze tumoren behandeling vergen en vervolgd worden vanwege hun hoge kans op recidivering.<sup>2</sup> Het aandeel niet-invasieve

---

tumoren is vergeleken met andere vormen van kanker hoog, namelijk bijna 50 procent.<sup>1</sup>

Blaaskanker wordt meestal ontdekt naar aanleiding van zichtbaar bloed in de urine. Van de nieuw gediagnosticeerde tumoren is ongeveer 75 procent oppervlakkig van aard. De behandeling is lokaal en bestaat uit het operatief verwijderen van de tumor, in veel gevallen aangevuld met een serie blaasspoelingen met cytostatica. Vijf procent van de tumoren is weliswaar oppervlakkig maar agressief. Deze groep bestaat uit *carcinoma in situ* en kleine tumoren met een hoge tumorgraad die niet reageren op blaasspoelingen.<sup>3,4</sup> Omdat deze tumoren snel kunnen ingroeien in de omgeving vergen ze een meer agressieve behandeling. De overige tumoren zijn bij diagnose al ingegroeid in het spierweefsel van de blaas. Voor zowel de oppervlakkige, maar agressieve tumoren die niet op lokale behandeling reageren als voor de ingegroeide tumoren bestaat de behandeling uit operatieve verwijdering van de blaas, gevolgd door de aanleg van een urine-stoma, of door uitwendige bestraling. Bij 50 tot 70 procent van de patiënten met oppervlakkig groeiende tumoren blijkt de verwijdering van de tumor niet afdoende en in 15 procent van die gevallen wordt er later een tumor met ingroei in de spierlaag gediagnosticeerd. Bij een op de drie patiënten met blaaskanker is dus uiteindelijk verwijdering van de blaas nodig.

De prognose hangt af van het stadium van de kanker bij diagnose, dat bepaald wordt door de grootte en agressiviteit van de tumor, de mate van ingroei van de tumor in andere weefsels en de aanwezigheid van uitzaaiingen. De kans dat iemand vijf jaar na de diagnose nog in leven is loopt uiteen van 85 tot 90 procent bij oppervlakkige tumoren tot minder dan 10 procent bij uitzaaiingen op afstand naar de longen en lever.<sup>5</sup>

---

### 1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.<sup>17</sup> 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). Voor deze taak heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO ingesteld (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 is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (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).

---

#### **1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek**

Komt het beoogde onderzoek in aanmerking voor toetsing in het kader van de WBO? De commissie oordeelt dat het beoogde project te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt screening op blaaskanker aan mannen tussen de 50 en 75 jaar. De tweede reden om te spreken van bevolkingsonderzoek is dat de screening gebeurt 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen', want degenen die zich hiervoor aanmelden krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen. Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig omdat het gericht is op kanker.

Dit vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft tevens wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO.



---

## Projectvoorstel

---

Het doel van het project is het bestuderen van de testeigenschappen van op moleculaire technieken gebaseerde methodes om blaaskanker onder de algemene bevolking op te sporen. Eerdere kleinschalige screeningsstudies maakten gebruik van een hematurietest gericht op aanwezigheid van bloed in de urine.<sup>6,7</sup> Bij aantreffen van bloed in de urine volgde bij ongeveer 20 procent van de deelnemers cystoscopie, een methode waarbij met een endoscoop en een kleine camera de blaaswand wordt bekeken.<sup>6,7</sup> Cystoscopie is een belastende en dure onderzoeksmethode. De bedoeling van het voorgestelde project is het aantal cystoscopieën te beperken. Onderzocht zal worden welke (combinatie van) tests daartoe het beste in staat zijn.

Voor het onderzoek worden 22 500 mannen uit de regio Rotterdam tussen de 50 en 75 jaar uitgenodigd. De mannen die willen deelnemen dienen gedurende veertien dagen thuis een test te doen die bloed in de urine kan aantonen. Bij een positieve bevinding van deze test worden drie verschillende moleculaire tests uitgevoerd. Als een van deze tests positief is, volgt cystoscopie. Van afwijkend weefsel kan via de cystoscoop een biopsie (stukje weefsel) worden genomen. Hiermee kan de diagnose blaaskanker gesteld of uitgesloten worden. De vragen in dit wetenschappelijk onderzoek richten zich vooral op het vermogen van de moleculaire tests om blaaskanker aan te tonen onder de algemene bevolking. Daarnaast zal er een procesevaluatie van de screening uitgevoerd worden waarbij de incidentie van blaaskanker, risicofactoren, deelnamepercentage, overeenstem-

---

ming met het protocol en de technische haalbaarheid van de tests aan de orde komen. Ook zullen de onderzoekers nagaan of met een dergelijke screening een sterftereductie van blaaskanker aannemelijk is. Gedurende twee jaar zullen deelnemers geïncludeerd worden voor het onderzoek.

---

## Toetsing vergunningaanvraag

---

### 3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

---

#### Effectiviteit van screening op blaaskanker

Het huidige projectvoorstel is niet gericht op het vaststellen van het effect van screening op sterfte door blaaskanker, maar op het beschrijven van het vermogen van nieuwe testmethodes om blaaskanker onder de algemene bevolking op te sporen. Pas als deze tests goed in staat blijken kanker op te sporen, is een groot-schalig gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van screening op blaaskanker aan de orde. In de vergunningaanvraag geven de onderzoekers aan op basis van de resultaten in beschouwing te nemen of sterftereductie met behulp van deze screeningsmethode aannemelijk is. Op dit moment telt het onderzoek in de literatuur naar de effectiviteit van screening op blaaskanker slechts twee onderzoeken met kleine groepen waarvan de deelnemers niet gerandomiseerd waren.<sup>6,7</sup> In een Brits onderzoek onder ruim 2000 mannen van 60 jaar en ouder werd bij 17 mannen blaaskanker opgespoord met een hematurietest.<sup>6</sup> Geen van de tumoren was bij diagnose ingegroeid in de spierlaag van de blaas. Na zeven jaar was bij een groot deel van de patiënten de tumor voortgeschreden.<sup>8</sup> Ook in de groep met een oppervlakkig groeiende tumor was in bijna de helft van de gevallen sprake van progressie. Volgens de onderzoekers waren de sterfte en progressiekans bij deze vroeg opgespoorde patiënten vergelijkbaar met die bij

---

patiënten die zonder screening gediagnosticeerd waren.<sup>8</sup> In het andere, Amerikaanse onderzoek onder bijna 1600 mannen van 50 jaar en ouder werd bij 21 mannen blaaskanker opgespoord met een hematurietest.<sup>7</sup> De stadiumverdeling en sterfte in deze groep werden vergeleken met die bij 509 nieuw gediagnosticeerde gevallen die bekend waren bij de kankerregistratie van Wisconsin.<sup>9</sup> De stadiumverdeling was gunstiger in de gescreeende groep. Na veertien jaar was geen van de mannen uit de screeningsgroep overleden aan blaaskanker tegen 20 procent van de patiënten uit de kankerregistratie.<sup>9</sup> De beide onderzoeken laten dus geen eensluidend beeld zien. Het is op dit moment niet duidelijk wat de effectiviteit van screening op blaaskanker is.

---

### **De voorgestelde screeningsmethode**

In het voorgestelde onderzoek verloopt de screening in twee stappen. De eerste stap voor de deelnemers bestaat uit een set van veertien hematurietests. Als een daarvan positief is, dat wil zeggen als er bloed in de urine wordt gevonden, vindt de tweede stap plaats bestaande uit drie tests met moleculaire technieken. Hiervoor wordt bij de deelnemers bloed afgenomen en verse urine verzameld. De gouden standaard voor de opsporing van blaaskanker is cystoscopie. Daarbij kunnen van zichtbare afwijkingen direct bipten worden genomen voor pathologisch onderzoek.

#### **Stap 1: hematurietests**

De deelnemers aan het screeningsproject dienen thuis op veertien opeenvolgende ochtenden een hematurietest te doen door over een teststrip te plassen. De bedoeling is dat aan het einde van de periode de tests samen met een vragenlijst over gezondheid en risicofactoren worden geretourneerd. In een Amerikaans onderzoek is deze procedure getest op uitvoerbaarheid. Van de deelnemers had 98 procent tenminste tien van de veertien tests uitgevoerd. Daarnaast voerde 89 procent van de deelnemers de tests correct uit.<sup>7</sup> Op basis van dit Amerikaanse onderzoek verwachten de aanvragers dat ongeveer 20 procent van de deelnemers een of meer positieve hematurietests zal hebben. Dit percentage komt overeen met de uitkomsten van het Britse screeningsonderzoek.<sup>6</sup>

Bloed in de urine is niet alleen een symptoom van blaaskanker, maar komt ook voor bij een groot aantal andere ziektebeelden, zoals blaasontsteking, goedaardige vergroting van de prostaat en diverse afwijkingen van de nieren. Uiteindelijk werd bij slechts 0,7 procent respectievelijk 1,3 procent van alle deelnemers

aan de screeningsonderzoeken blaaskanker opgespoord.<sup>6,7</sup> De voorspellende waarde van een positieve hematurietest was dus 5 respectievelijk 8 procent.

Een beschouwing over de diagnostische waarde van hematurietests gaat in op twee onderzoeken die als uitkomstmaat de diagnose blaaskanker hadden.<sup>10</sup> In beide onderzoeken betrof het niet de algemene bevolking maar patiënten met klachten wijzend op blaaskanker. De sensitiviteit en specificiteit van deze test was respectievelijk 93 en 52 procent in het ene onderzoek en 62 en 78 procent in het andere. In de genoemde onderzoeken werd slechts een hematurietest gebruikt, terwijl in het huidige projectvoorstel veertien keer een hematurietest uitgevoerd moet worden. Dit zal effect hebben op de sensitiviteit en de specificiteit. Het zal naar verwachting de sensitiviteit vergroten, maar de specificiteit nadelig beïnvloeden.

## Stap 2: drie moleculaire tests

Drie moleculaire tests die zich richten op tumormarkers zijn: NMP22, FISH en microsatellietanalyse. Tot nu toe is met deze tests vooral ervaring opgedaan bij de diagnostiek van blaaskanker en bij het volgen van het ziektebeloop na de diagnose. De literatuur over deze tests heeft dus meestal betrekking op patiënten. De test die als beste beschouwd werd voor het stellen van de diagnose blaaskanker was in al het onderzoek de uitslag van pathologisch onderzoek van biopten op basis van cystoscopie.

In tumorcellen is *nucleair mitotic apparatus protein* (NMP), dat aanwezig is tijdens celdeling, verhoogd. NMP is een maat voor structurele en morfologische veranderingen die karakteristiek zijn voor tumorcellen. In personen met blaaskanker wordt dit eiwit bij celdood afgegeven aan de urine. Door meting met immunologische technieken kan dit eiwit worden aangetoond in verse urine. De gekozen afkapwaarde voor een positieve test is 10 U/ml. In een overzichtsartikel lag de sensitiviteit van deze bepaling voor het aantonen van blaaskanker (met een afkapwaarde van 10U/ml) tussen de 44 en 100 procent en de specificiteit tussen 60 en 91 procent.<sup>11</sup>

FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) kan cellen met genetische afwijkingen in de urine opsporen. De test richt zich op centromeren van de chromosomen 3, 7 en 17. Deze celkernstructuren zijn in verhoogde mate aanwezig in blaaskankercellen en komen vrij in de urine. In een overzichtsartikel over het gebruik van FISH bij recidiverende blaaskanker werd een sensitiviteit tussen 70 en 86 pro-

cent gerapporteerd en een specificiteit tussen 66 en 93 procent.<sup>12</sup> Een ander onderzoek toonde een sensitiviteit en specificiteit aan van 73 procent respectievelijk 65 procent bij patiënten met klachten wijzend op blaaskanker.<sup>13</sup> Uit meerdere onderzoeken bleek dat de test sensitiever was voor meer agressieve tumoren.<sup>13,14</sup>

Microsatellietanalyse richt zich op bepaalde markers in gebieden met een hoog percentage *loss of heterozygosity* op verschillende chromosomale locaties. Om dit te bepalen worden DNA-patronen uit bloed vergeleken met die uit urine. Voor de diagnose van terugkerende blaastumoren is deze test van waarde gebleken. In een overzichtsartikel lagen de gerapporteerde waarden voor de sensitiviteit tussen 75 en 92 procent en die voor de specificiteit tussen 79 en 100 procent.<sup>12</sup> Rotterdams onderzoek naar de waarde van deze test om terugkerende tumoren bij patiënten met oppervlakkige blaaskanker op te sporen toonde een sensitiviteit van 75 procent en een specificiteit van 87 procent.<sup>15</sup> Deze test werd als veelbelovend gezien op voorwaarde dat er een geautomatiseerde procedure voor ontwikkeld werd. Inmiddels is dat in Rotterdam gebeurd, waardoor binnen twee weken het resultaat van de test bekend is.

---

## Conclusie

Uit eerder kleinschalig screeningsonderzoek is duidelijk geworden dat door middel van de hematurietest het aantal foutpositieve uitslagen zeer hoog was.<sup>6,7</sup> In dat onderzoek ondergingen de deelnemers bij een positieve test een cystoscopie, een belastend en duur onderzoek. Er is dus noodzaak om het aantal cystoscopieën flink omlaag te brengen. De voorgestelde aanpak zou dit kunnen bewerkstelligen. Dit kan echter nadelige gevolgen hebben voor de sensitiviteit van de screeningsmethode. Immers niet iedereen met een positieve hematurietest ondergaat een cystoscopie, waardoor een deel van de tumoren gemist kan worden.

De sensitiviteit kan bij benadering worden vastgesteld door na koppeling met de kankerregistratie de tumoren die gedurende een bepaalde periode zijn gediagnosticeerd bij deelnemers aan de screening zonder positieve hematurietest te beschouwen als foutnegatieve tumoren. De onderzoekers geven in de vergunningaanvraag aan te koppelen met gegevens van de kankerregistratie om de sensitiviteit van de tests te bepalen, maar noemen daarbij alleen de moleculaire tests.

De verwachting van de onderzoekers is dat de sensitiviteit van de moleculaire tests voor screeningsdoeleinden hoger is dan de gevonden waarden voor de diagnose van terugkerende blaastumoren. De oorzaak van een hogere sensitiviteit zou zijn dat men verwacht dat door screening ontdekte tumoren in het alge-

---

meen groter zijn dan recidiverende tumoren. De FISH test heeft echter betere testeigenschappen bij een hogere tumorgraad.<sup>13,14</sup> Aangezien langzaam groeiende tumoren vaak een lagere tumorgraad hebben en een grotere kans om bij screening ontdekt te worden zou dit tegen een hogere sensitiviteit pleiten. Er zijn dus nog vragen onbeantwoord. Het wetenschappelijk onderzoek in deze vergunningaanvraag is juist gericht op het vaststellen van de testkarakteristieken van de verschillende tests afzonderlijk en in combinatie.

De commissie vindt de onderbouwing voor het aanbieden van deze screeningsstrategie voldoende. Zij vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’.

---

### **3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen**

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) 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.<sup>16</sup>

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. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Weloverwogen toestemming geven vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming van de deelnemers is wetenschappelijk onderzoek verboden.<sup>16</sup>

---

#### **Informed consent**

De informatie die de deelnemers ontvangen over het onderzoek naar blaaskanker verdient op enkele punten verbetering. Zo is niet direct duidelijk dat het hier om een haalbaarheidsonderzoek gaat. Het primaire doel is om met behulp van nieuwe tests blaaskanker op te sporen en niet om een reductie in sterfte aan blaaskanker aan te tonen. In de loop van de folder wordt dit pas voldoende duidelijk.

De informatie over de verzekering van deelnemers aan dit wetenschappelijke onderzoek is erg uitgebreid. De informatiebrochure kan volstaan met een verwijzing naar een aparte folder over verzekering.

---

## Conclusie

Volgens de commissie voldoet het project aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’. De procedures voor de deelnemers worden duidelijk uitgelegd en ook de voor- en nadelen voor de deelnemers aan het onderzoek worden goed omschreven. De commissie stelt de aanvrager voor om de voorlichting aan te passen met bovengenoemde kleine wijzigingen.

---

### 3.3 Nut en risico

Het project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Gegeven het feit dat in de huidige situatie (dus zonder screening) blaaskanker bij ongeveer 30 procent in een zodanig stadium wordt opgespoord dat er een ingrijpende behandeling nodig is met een slechte prognose is er potentieel gezondheidswinst te behalen. Een eerste stap is om de optimale screeningstest te bepalen. Het huidige onderzoek kan daar naar de mening van de commissie een bijdrage aan leveren. Of het onderzoek nuttig is voor de deelnemers zelf, is (nog) niet wetenschappelijk aangetoond.

Tegenover het wetenschappelijk nut van het project staan bezwaren en mogelijke risico's voor de deelnemers. Deelname aan screening kan de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden. De aanvullende moleculaire tests brengen op zich geen risico's voor de deelnemers met zich mee. De cystoscopie kan bij een klein percentage pijn, bloedplassen of infecties met koorts tot gevolg hebben. Een belangrijk nadeel van screening op kanker kan overdiagnose en overbehandeling zijn. De behandeling kent nadelen in de vorm van infecties, bloedingen of zeldzaam perforaties. Hoe de balans is voor screening op blaaskanker tussen potentiële nadelen en de potentiële voordelen is op dit moment niet vast te stellen vanwege het gebrek aan kennis hierover. Dit project is juist gericht op het vergaren van kennis over een deel van deze punten. Desondanks acht de commissie het waarschijnlijk dat het potentiële nut van het project opweegt tegen de risico's en bezwaren voor de deelnemers.

In de huidige aanvraag worden mannen met een positieve hematurietest maar bij wie de aanvullende moleculaire tests negatief zijn naar de huisarts verwezen. Gezien de grote aantallen foutpositieve hematurietests en de vele verschillende ziektebeelden die ten grondslag kunnen liggen aan bloed in de urine vindt de commissie het belangrijk dat de aanvrager de betrokken huisartsen de helpende hand biedt met suggesties voor nadere diagnostiek.



In de huidige opzet dienen de deelnemers veertien hematurietests uit te voeren. De commissie vindt een set van veertien hematurietests een behoorlijke belasting voor de deelnemers, die mogelijk ten koste gaat van de uitvoerbaarheid van de screening. In het voorgestelde onderzoek kan bepaald worden wat de toename in sensitiviteit is van veertien hematurietests ten opzichte van tien of vijf van zulke tests is en of het aantal tests de deelnamegraad beïnvloedt. Deze vragen zullen van belang zijn bij een eventueel bevolkingsonderzoek in de toekomst.

---

### **3.4 Belang van de volksgezondheid**

Het in de aanvraag beschreven project is een combinatie van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheden is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem en is een eerste stap naar een eventueel bevolkingsonderzoek gericht op blaaskanker.

---

## Conclusie en aanbevelingen

---

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam voor een wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van moleculaire technieken bij de vroege opsporing van blaaskanker. Voor dit onderzoek zullen 22 500 mannen worden benaderd. De screeningsmethode bestaat uit twee stappen; eerst een set van veertien hematurietests die bij een of meer positieve tests gevolgd wordt door drie tests gebaseerd op moleculaire technieken.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoek een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Het is een eerste stap naar een eventueel bevolkingsonderzoek naar blaaskanker. De commissie vindt dat het potentiële nut zich gunstig verhoudt tot de risico's en bezwaren voor de deelnemers en dat wordt voldaan aan de wettelijke eis van 'belang van de volksgezondheid'. Zij vindt dat ook voldaan wordt aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijk deugdelijk' en 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen'. De commissie ziet geen wettelijke belemmeringen voor het verlenen van een vergunning voor dit onderzoek. Zij adviseert de minister de gevraagde vergunning te verlenen.

De commissie heeft een aantal aanbevelingen voor de onderzoekers. Zij vindt het van belang om ook de sensitiviteit en specificiteit van de hematurietest te onderzoeken. Voor een totale beoordeling van haalbaarheid van de screening is

---

dat essentiële informatie, die duidelijk maakt welk deel van de blaastumoren door deze screeningsprocedure gemist wordt. Door koppeling met de gegevens van de kankerregistratie, die nu al onderdeel vormt van het onderzoeksplan is deze vraag eenvoudig te beantwoorden.

Daarnaast beveelt de commissie de aanvrager aan om te onderzoeken wat het effect van minder hematurietests is op de sensitiviteit van de screeningsprocedure en op de deelnamegraad aan de screening. Ook vindt de commissie het van belang dat de aanvrager in samenspraak met de huisartsen uit de regio een protocol opstelt voor het beleid bij de mannen die wel een positieve hematurietest hadden maar bij wie de aanvullende moleculaire tests negatief waren. De commissie vindt het een taak van de aanvrager om hier eigen verantwoordelijkheid te nemen en de huisartsen de helpende hand te bieden met suggesties en advies voor nadere diagnostiek.

Voordat er daadwerkelijk een beslissing over de invoering van een bevolkingsonderzoek naar blaaskanker kan worden genomen, is er nog een lange weg te gaan. Op essentiële onderdelen ontbreekt kennis. Allereerst is er nog te weinig bekend over de effectiviteit van de screening. Verder zijn er nog vele vragen over overdiagnose, overbehandeling, kwaliteit van leven en de kosten. Met het voorgestelde onderzoek kunnen veel van deze vragen niet beantwoord worden, maar het onderzoek zal wel inzicht brengen in de eigenschappen van de screeningstest. Ook deze kennis is essentieel voor een screeningsprogramma op blaaskanker.

---

# Literatuur

---

- 1 VIKC. Kanker in Nederland. internet. <http://www.ikcnet.nl/uploaded/FILES/Landelijk/cijfers/Incidentie%202003/A3%202003.xls>.
  - 2 Oosterlinck W, Solsona E, Akaza H, Busch C, Goebell PJ, Malmstrom PU e.a. Low-grade Ta (noninvasive) urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 75-89.
  - 3 Sylvester RJ, van der MA, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C e.a. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 90-107.
  - 4 van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B e.a. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48(3): 363-371.
  - 5 KWF Kankerbestrijding. Blaaskanker. 1-55. 2006.
  - 6 Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148(3): 788-790.
  - 7 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vaillancourt AM, Hisgen WJ e.a. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 1): 289-292.
  - 8 Mayfield MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. *Br J Urol* 1998; 82(6): 825-828.
  - 9 Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB e.a. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006; 107(9): 2173-2179.
  - 10 Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D e.a. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10(18): iii-259.
  - 11 Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003; 169(6): 1975-1982.
-

- 12 van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005; 47(6): 736-748.
- 13 Laudadio J, Keane TE, Reeves HM, Savage SJ, Hoda RS, Lage JM e.a. Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice. *BJU Int* 2005; 96(9): 1280-1285.
- 14 Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L e.a. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002; 168(5): 1950-1954.
- 15 van Rhijn BW, Lurkin I, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. Microsatellite analysis-DNA test in urine competes with cystoscopy in follow-up of superficial bladder carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 2001; 92(4): 768-775.
- 16 Besluit van 1 augustus 1995, houdende vaststelling van een algemene maatregel van bestuur als bedoeld in de artikelen 3, derde lid, en 4, tweede lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Besluit bevolkingsonderzoek). *Staatsblad*, 399. 1995.
- 17 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.

---

A De commissie

---

## **Bijlage**

---

## De commissie

- 
- prof. dr. H. Rigter, *voorzitter*  
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr. E.M.A. Bleiker  
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
  - dr. J.H. Dekker  
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
  - prof. dr. J.J.M. van Delden  
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
  - prof. mr. dr. J.C.J. Dute  
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC, Rotterdam; Universiteit Maastricht
  - prof. dr. L.P. ten Kate  
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr. M.H. Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
  - dr. P.G. Reulings, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
  - prof. dr. F. Sturmans  
emeritus hoogleraar epidemiologie en gezondheidsbeleid; Erasmus MC, Rotterdam
-

- W.A. van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. P.M.M. Beemsterboer, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

## De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.