
**Wet bevolkingsonderzoek:
prostaatkankerscreening in
borstkankerfamilies**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : advies *Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkankerscreening in
borstkankerfamilies*
Uw kenmerk : PG/ZP-2 884 568
Ons kenmerk : I-436/WvV/sl/272-G11
Bijlagen : 1
Datum : 23 februari 2009

Geachte minister,

Op 10 oktober 2008 vroeg u de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Leids Universitair Medisch Centrum in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar screening op prostaatkanker bij mannen uit borstkankerfamilies in Nederland. Dit gecontroleerde experiment zal deel uitmaken, zo is het plan, van de internationale IMPACT-trial, geïnitieerd door het Engelse Institute of Cancer Research.

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 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

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

Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkankerscreening in borstkankerfamilies

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/01WBO, Den Haag, 23 februari 2009

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 & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. 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.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatankerscreening in borstkankerfamilies. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-752-2

Inhoud

1	Inleiding	6
1.1	Context van het projectvoorstel	6
1.2	Toetsing van de vergunningplicht	8
1.3	Leeswijzer	9

2	Projectvoorstel	10
2.1	Achtergrond	10
2.2	Voorgesteld project	11

3	Toetsing vergunningaanvraag	14
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	14
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	15
3.3	Nut en risico	16
3.4	Belang van de volksgezondheid	16

4	Conclusie	18
---	-----------	----

	Literatuur	19
--	------------	----

	Bijlage	22
A	De commissie	23

Inleiding

Dit advies betreft een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek naar vroege opsporing van prostaatkanker bij mannen uit borstkankerfamilies. Deze mannen blijken een vergrote kans op het krijgen van prostaatkanker te hebben als zij drager zijn van een mutatie in het borstkankergen *BRCA1* of *BRCA2*.

In Nederland hebben mannen een kans van bijna tien procent om in de loop van hun leven prostaatkanker te krijgen (het cumulatieve risico vanaf de geboorte tot de leeftijd van 75 jaar).¹ Daarmee is deze ziekte de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. In 2005 werden in Nederland bijna 8800 nieuwe gevallen van prostaatkanker geregistreerd en stierven bijna 2400 mannen aan deze ziekte (www.ikcnet.nl). Het natuurlijk beloop van prostaatkanker is grillig en niet goed te voorspellen. Veel mannen worden er oud mee en sterven aan iets anders. Anderen overlijden al korte tijd nadat de ziekte werd vastgesteld.

1.1 Context van het projectvoorstel

Sinds 1979 is het mogelijk om het gehalte aan prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed te bepalen. Dit opende nieuwe mogelijkheden voor screening op prostaatkanker, door pathologisch onderzoek van naaldbipten van de prostaat bij mannen met een verhoogde PSA-waarde. De PSA-test is veel gevoeliger voor vroege stadia van prostaatkanker dan het rectaal toucher. Toepassing van dunne (18- in plaats van 14-gauge) naalden heeft de drempel voor prostaatbiopsie sterk verlaagd.

Er zijn wereldwijd echter slechts twee gerandomiseerde trials gaande om het effect van screening op sterfte aan prostaatkanker te onderzoeken in de algemene bevolking. De Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) trial van het National Cancer Institute in de VS omvat 74 000 mannen van 60 tot 75 jaar, van wie de helft jaarlijks screening met de PSA-test en een rectaal toucher krijgt aangeboden en de andere helft alleen de gebruikelijke gezondheidszorg krijgt.² De uitkomst van de PLCO-trial wordt in 2013 verwacht. Daarnaast loopt sinds 1994 in acht landen de European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), gecoördineerd vanuit het Erasmus MC in Rotterdam.³⁻⁵ Dit proefbevolkingsonderzoek omvat 268 000 mannen, voornamelijk tussen de 55 en 70 jaar. De mannen in de experimentele groep krijgen eens per vier jaar een PSA-test aangeboden. Bij een PSA-waarde van 3 nanogram per milliliter volgt een verwijzingsadvies. De onderzoekers verwachten de uitkomst van ERSPC in 2009.

Hoewel de baten van screening dus niet vaststaan, heeft ongeorganiseerde screening een hoge vlucht genomen. Dit is opmerkelijk, temeer omdat het wel zeker is dat screenen op prostaatkanker aanzienlijke nadelen heeft, zoals het grote aantal foutpositieve uitkomsten en vooral het risico van overdiagnose en overbehandeling. Bij meer dan de helft van de mannen bij wie prostaatkanker ontdekt is door screening, zou de aandoening anders nooit aan het licht zijn gekomen.⁶ Daarbij moet rekening worden gehouden met een grote kans op onnodige behandeling, terwijl behandeling vaak complicaties heeft, zoals impotentie en incontinentie.

Het zoeken is dan ook gericht op een test die specifiek voor prostaatkanker is dan de PSA-test, en dan vooral voor agressieve tumoren. Mogelijk voldoet de nieuwe tumormarker prostaatkankerantigeen 3 (PCA3) beter. Een onderzoek hiernaar, gekoppeld aan ERSPC, is gaande.⁷⁻⁹

Er is weinig bekend over risicofactoren voor prostaatkanker. Daarom heeft er veel onderzoek plaats naar mogelijkheden voor screening. Mannen met een vergroot risico om op betrekkelijk jonge leeftijd prostaatkanker te krijgen, verdienen speciale aandacht. Leeftijd, etniciteit en het vóórkomen van prostaatkanker in de familie zijn belangrijke risicofactoren. Waarschijnlijk berust vijf tot negen procent van de gevallen van prostaatkanker op erfelijke aanleg.^{10,11} Met zogenoemde genomwijde associatiestudies (GWAS) zijn tot dusver zestien gen-loci in verband gebracht met prostaatkanker.¹² Er is echter nog een weg te gaan voordat er een bruikbare toepassing van de bevindingen zal zijn.¹³

Ook mannen uit borstkankerfamilies blijken een vergrote kans op het krijgen van prostaatkanker te hebben. Voor dergelijke risicogroepen kan de nut-risicoverhouding van screening anders liggen dan voor de algemene bevolking. Het

Britse Institute of Cancer Research is een internationale studie hiernaar begonnen, getiteld IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls).¹⁴ IMPACT heeft tot doel de rol te onderzoeken van prostaatkankerscreening bij mannen met een mutatie in het borstkankergen *BRCA1* of *BRCA2*. Deze studie biedt de infrastructuur om de screening te onderzoeken bij 850 mutatie dragers. Nederland kan hier ongeveer 400 *BRCA1/2*-dragers voor aanleveren.

1.2 Toetsing van de vergunningplicht

30 september 2008 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) voor de Nederlandse bijdrage aan IMPACT. 12 januari 2009 ontving de Commissie Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) van de Gezondheidsraad naar aanleiding van enkele vragen een aangepaste vergunningaanvraag van het LUMC.

Krachtens de WBO is vergunning nodig voor screening op prostaatkanker als het onderzoek valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek in de WBO en volgens die wet vergunningplichtig is.¹⁵ 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.

Een deel van het in de aanvraag bedoelde onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c, WBO. Deelnemers aan dit onderzoek krijgen screening op prostaatkanker aangeboden. Maar is er voor dragers sprake van 'aanbod' in de zin van de WBO? Draggers van een *BRCA*-mutatie hebben een verhoogd risico op prostaatkanker. Daarom beschouwt de commissie prostaatkankerscreening in zo'n geval als onderzoek op medische indicatie, omdat de screening duidelijk verband houdt met een al eerder gestelde diagnose. Zij vindt dat dit individuele hulpverlening is, overigens zonder daarmee een uitspraak te doen over het nut van prostaatkankerscreening bij hoogrisicogroepen. In dit verband zijn vele voorbeelden te noemen, zoals periodiek oogheelkundige controle of onderzoek naar eiwit in de urine bij diabetespatiënten. De commissie volgt hierbij dezelfde

redenering als in eerdere adviezen, zoals het advies over onderzoek naar de aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal bij patiënten met turnersyndroom.^{16,17}

Niet-dragers hebben geen verhoogd risico op prostaatkanker. Bij hen vloeit de screening niet voort uit een eerder gestelde diagnose en is er volgens de commissie geen sprake van onderzoek op medische indicatie, maar van ‘aanbod’.

In de tweede plaats is het in de aanvraag bedoelde onderzoek bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO, omdat de screening plaatsheeft ‘mede ten behoeve van’ de te onderzoeken personen. Zij krijgen onderzoeksresultaten te horen en wanneer de uitslag afwijkend blijkt, komen zij in aanmerking voor diagnostiek en zo nodig behandeling.

Daarmee is vastgesteld dat het bedoelde onderzoek deels bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO. Maar is het ook vergunningplichtig? Dat is het binnen de WBO als het betrekking heeft op kanker (artikel 2, eerste lid). Dit is hier het geval.

Dit betekent dat de commissie het projectvoorstel moet toetsen aan de wettelijke criteria. Een vergunning moet volgens de WBO worden geweigerd als het onderzoek:

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

In het geval van de vergunningaanvraag van het LUMC geldt er nog een criterium. Het voorgestelde project is namelijk een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. Het draait om een evaluatie van prostaatkanker-screening bij mannen uit borstkankerfamilies. Voor zo’n combinatie geldt dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid).

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de Commissie WBO, die het advies heeft opgesteld – hierna: de commissie (samenstelling zie bijlage A) –, het voorgestelde onderzoek. Vervolgens toetst zij het voorstel aan de wettelijke eisen (hoofdstuk 3). Hoofdstuk 4 bevat de conclusie.

Projectvoorstel

2.1 Achtergrond

In 1993 kwam uit onderzoek in IJsland naar voren dat mannen uit borstkankerfamilies een vergroot risico op prostaatkanker hadden. Dit gold vooral voor dragers van een *BRCA2*-mutatie.¹⁸⁻²¹ Een studie van twintig Europese en Amerikaanse centra wees op een relatief risico (RR) van 7,3 voor mannen onder de 65 jaar en van 3,4 voor oudere mannen.²² Een Nederlands onderzoek kwam uit op een RR van respectievelijk 8,0 en 1,2. Voor dragers werd een kans berekend van 17 procent om in de loop van het leven prostaatkanker te krijgen (het cumulatieve risico vanaf de geboorte tot de leeftijd van 80 jaar).²³ Dit is een bijna tweemaal zo grote kans als voor mannen in het algemeen.¹

Voor dragers van een *BRCA1*-mutatie is het risico op prostaatkanker minder duidelijk verhoogd dan voor dragers van een *BRCA2*-mutatie. Een studie van dertig Europese en Amerikaanse centra wees op een relatief risico van 1,8 voor mannen onder de 65 jaar. Voor oudere mannen was het risico niet verhoogd.²⁴

Waarschijnlijk is bij dragers van een *BRCA2*-mutatie het biologisch gedrag van prostaatkanker agressiever dan bij niet-dragers en dragers van een *BRCA1*-mutatie. Dit uit zich in een jongere leeftijd en een ongunstiger ziektestadium op het moment dat de ziekte wordt vastgesteld, een hogere gleasonscore (geringere differentiatie) van het tumorweefsel en een kortere overleving.^{19,25-27}

Het hebben van een verhoogd risico op een waarschijnlijk agressieve vorm van prostaatkanker betekent nog niet dat screenen op prostaatkanker zin heeft.

Hier is echter weinig onderzoek naar gedaan. Een recente studie vergeleek de screeningsuitkomst bij negentien dragers van een *BRCA1*- of een *BRCA2*-mutatie met die van mannen bij wie prostaatkanker in de familie voorkomt.²⁸ Draggers hadden vaker een verhoogde PSA-waarde bij de eerste screeningsronde dan de controlegroep en er werd tweemaal zo vaak prostaatkanker vastgesteld. Onderzoek op grotere schaal is nodig, zowel om (1) de kans op prostaatkanker voor dragers nauwkeurig te bepalen, als (2) om de effectiviteit van screening te bestuderen; de internationale IMPACT-studie richt zich op beide onderzoeksthema's.

2.2 Voorgesteld project

Het project heeft tot doel in het kader van IMPACT bij te dragen aan de internationale evaluatie van prostaatkankerscreening bij mannen uit borstkankerfamilies met een *BRCA*-mutatie. Het voornaamste doel is het bepalen van de screeningsopbrengst (in termen van detectiecijfer, stadium, gleasongraad en andere tumorkenmerken van de via screening vastgestelde prostaatkankers) en de testkarakteristieken (sensitiviteit, specificiteit) en die te vergelijken met de screeningsopbrengst en testkarakteristieken in een controlegroep van bewezen niet-dragers uit borstkankerfamilies.

Het IMPACT-protocol betreft PSA-screening. In het Nederlandse aandeel in IMPACT zal bovendien de PCA3-test (in urine, verzameld na rectaal toucher) worden gedaan. Om niet te interfereren met het IMPACT-protocol, zal de uitkomst van de PCA3-test echter niet bepalen of er vervolgonderzoek (laterale sextantbiopsie) plaatsheeft. Het doel is om leeftijdspecifieke PSA- en PCA3-waarden te evalueren in *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedragers en die te vergelijken met drie controlegroepen:

- een voor leeftijd gematchte (*frequency matching*) groep mannen uit borstkankerfamilies, die blijkens een DNA-test geen drager van een *BRCA*-mutatie zijn
- het Rotterdamse cohort van de ERSPC
- het cohort van de Nederlandse HPC-studie (alleen PSA), een onderzoek naar screening op prostaatkanker in families met erfelijke prostaatkanker (*hereditary prostate cancer*, HPC).²⁹

Het urinebezinksel zal worden gebruikt voor onderzoek naar een nieuwe test op prostaatkanker, de TMPRSS2-ERG translocatietest.³⁰

De acht klinisch-genetische centra (KGCs) in Nederland zullen uit het DNA-laboratorium in totaal 400 mannen tussen de 45 en 70 jaar selecteren die drager zijn van een *BRCA1/2*-mutatie en, als controlegroep, 400 mannen die geen dra-

ger zijn. Alle 800 mannen ontvangen een schriftelijke uitnodiging om mee te doen aan het onderzoek, een informatiebrochure en een toestemmingsformulier. Deelnemers dienen het toestemmingsformulier ondertekend terug te sturen naar het KGC van het Leids Universitair Medisch Centrum. Het Leidse KGC coördineert de studie en zal de relevante gegevens van de deelnemers opvragen bij de andere KGCs en bovendien een vragenlijst afnemen over de medische geschiedenis en familiegeschiedenis van de mannen (voor zover die gegevens nog niet bij het KGC bekend zijn). Daarnaast krijgen deelnemers een schriftelijke uitnodiging voor de screening (PSA, PCA3) bij een uroloog in de regio. Mannen die al elders zijn gescreend of die prostaatkanker in de medische voorgeschiedenis hebben, wordt toestemming gevraagd om de relevante gegevens op te vragen bij de huisarts of uroloog.

Bij een negatieve uitkomst van de PSA-test (< 3 nanogram per milliliter) ontvangt de deelnemer bericht hierover. De screening wordt tweemaal herhaald, telkens met een tussenpoos van twee jaar. Na het voor deelnemers vier jaar durende onderzoek is er een observatieperiode van tien jaar voor het volgen van de overleving van de deelnemers.

Bij een positieve PSA-uitslag (3 nanogram per milliliter) krijgt de deelnemer laterale sextantbiopsie van de prostaat geadviseerd. Als dit geen duidelijke diagnose geeft of als er hooggradige PIN (*prostate intraepithelial neoplasia*) is vastgesteld, heeft na zes weken opnieuw prostaatbiopsie plaats. Wordt er prostaatkanker vastgesteld, dan gaat de procedure verder volgens de huidige richtlijnen voor urologen.

Het Leids KGC zal het datamanagement verzorgen en analyseert in samenwerking met de afdeling Epidemiologie van het UMC St Radboud te Nijmegen de beschikbare gegevens. Daarnaast worden alle data gecodeerd verzonden naar het Institute of Cancer Research in Sutton, Engeland, voor gebruik in de internationale IMPACT-studie.

De primaire uitkomstmaat is microscopisch bewezen prostaatkanker. Voor de omvang die het project moet hebben om voldoende statistisch onderscheidingsvermogen te hebben, is geen berekening gemaakt, omdat het slechts een onderdeel is van IMPACT. Er is wel een powerberekening voor de internationale studie. Op basis van ERSPC-gegevens verwachten de onderzoekers dat er bij 6 procent van de mannen in de controlegroep prostaatkanker wordt ontdekt in de loop van de studie. Om een tweevoudig verhoogd risico te kunnen vaststellen met een statistisch onderscheidingsvermogen van 80 procent en een significantieniveau van $p < 0,01$ zouden er ongeveer 450 *BRCA1*-dragers in de studiegroep

en ongeveer 450 niet-dragers in de controlegroep moeten deelnemen. Voor een vijfvoudig verhoogd risico zou het gaan om zo'n 70 *BRCA2*-draggers en evenveel niet-dragers. Rekening houdend met 10 procent 'uitval' zou de studie 500 *BRCA1*-draggers moeten insluiten en 500 niet-dragers. In de daarvoor benodigde periode kunnen 350 *BRCA2*-draggers worden ingesloten en 350 niet-dragers.

Het bereiken van deze aantallen zal geen probleem zijn als Nederland 300 *BRCA1*-draggers en 100 *BRCA2*-draggers en evenzoveel niet-dragers kan insluiten. Intussen zijn er al veel deelnemers voor IMPACT geworven in Australië, Noorwegen, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie heeft weinig aan te merken op de wetenschappelijke deugdelijkheid van het projectvoorstel. Het heeft de vorm van een prospectief interventieonderzoek zonder randomisatie. Het risico van dragerschap en de rol van screening zijn nog niet goed onderzocht; de toekomstige gegevens uit IMPACT en het Leidse deelonderzoek zijn waardevol om op beide een beter zicht te krijgen.

BRCA-mutaties komen niet vaak voor bij mannen met prostaatkanker.^{18,19} De internationale studie biedt een unieke kans voor onderzoek op aanzienlijk grotere schaal dan vroeger. Gelet op wat er bekend is over het risico van dragers – tot dusver vooral uit modelstudies gebaseerd op retrospectief verzamelde gegevens –, vindt de commissie dat de opzet en de omvang van IMPACT een stevig fundament leggen voor onderzoek naar het risico van dragerschap en de rol van screening.

De grenswaarde van 3 ng/ml voor een positieve PSA-test in de IMPACT-studie komt overeen met die van de ERSPC en de HPC-studie, zodat de uitkomsten goed te vergelijken zullen zijn.

De commissie heeft er begrip voor dat het detectiecijfer gekozen is als primaire uitkomstmaat en niet sterfte aan prostaatkanker. In het laatste geval zou een nog veel grotere of langer durende studie nodig zijn geweest.

De aanvrager ziet af van matching op mutatie. Matching op mutatie maakt matchen op leeftijd minder goed mogelijk, vanwege de kleine aantallen, en is

waarschijnlijk niet zo zinvol. Er is geen sterke samenhang tussen genotype en fenotype beschreven in borstkankerfamilies. Vermoedelijk hangt de kans op kanker bij dragers mede af van andere erfelijke of omgevingsfactoren, die per familie kunnen verschillen.³¹ In de analyse kan met het type mutatie rekening gehouden worden.

De commissie vroeg zich af of het haalbaar is voldoende niet-mutatiedragers te vinden die aan de screening mee willen doen. De aanvrager erkent dat dit een lastig punt kan zijn. Anderzijds is er veel vraag naar PSA-screening.

Een ander punt is het ontbreken van precieze informatie over het percentage dragers dat nu al regelmatig op prostaatkanker gescreend wordt. De aanvrager ervaart dat er een toenemende vraag naar PSA-screening is. De tijd dringt om prostaatkanker in borstkankerfamilies goed te kunnen evalueren. De aanvrager verwacht dat de werving van deelnemers een jaar in beslag neemt. Medio 2008 waren er in Nederland 1300 *BRCA1*- en 700 *BRCA2*-families bekend; naar verwachting komen hier jaarlijks 150 *BRCA1*- en 80 *BRCA2*-families bij. In Nederland komen *BRCA1/2*-mutatiedragers niet vaker voor dan elders, maar zijn families goed in kaart gebracht, dankzij de registratie door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) in Leiden.

De commissie concludeert dat het projectvoorstel 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, WBO) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het projectvoorstel.¹⁵

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.¹⁵

De commissie vindt dat het projectvoorstel in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen. Zij gaat ervan uit dat de informatiebrochure op één punt wordt aangepast, namelijk waar deze vermeldt dat de Gezondheidsraad toestemming voor de studie verleent; dat moet de minister van VWS zijn.

3.3 Nut en risico

3.3.1 Wetenschappelijk nut

Het projectvoorstel heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Gelet op de wetenschappelijke deugdelijkheid van het projectvoorstel verwacht de commissie dat dit doel wordt bereikt. Het projectvoorstel draagt belangrijk bij aan het welslagen van de hoofdstudie.

3.3.2 Voor- en nadelen voor deelnemers

Deelnemers kunnen strikt genomen geen voordeel verwachten van meedoen aan het voorgestelde project. Het is immers nog niet aangetoond dat het aanbieden van screening (en behandeling) aan de algemene bevolking of aan een hoogrisicogroep sterfte aan prostaatkanker vermindert. Er komen wel aanwijzingen dat de hoge vlucht die PSA-screening in veel landen heeft genomen, een gunstig effect heeft op de ontwikkeling van de sterftecijfers.³² De vraag blijft echter of de eventuele voordelen van screenen opwegen tegen de nadelen.

Meedoen aan screening en, bij een 'positieve' uitkomst, het ondergaan van prostaatbiopsie hebben een beperkt, kortdurend effect op de kwaliteit van leven.³³ De belangrijkste risico's van prostaatkankerscreening zijn overdiagnose en de daarmee samenhangende overbehandeling. Onderzocht wordt hoe in de algemene bevolking de ongewenste effecten van vroege opsporing en behandeling op de kwaliteit van leven zich verhouden tot de gewenste effecten op sterfte en ziektebelasting.^{34,35}

3.3.3 Conclusie

De grotere kans op prostaatkanker voor dragers en het waarschijnlijk agressieve karakter van de ziekte geven hoop op een gunstiger verhouding tussen gewenste en ongewenste effecten van screening dan in het algemeen geldt. Gelet ook op het wetenschappelijk belang van het project, vindt de commissie de belasting en het risico voor de deelnemers aanvaardbaar.

3.4 Belang van de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het projectvoorstel een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonder-

zoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'. Van deze omstandigheid is volgens de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus gezondheidsprobleem.

Conclusie

In dit advies heeft de commissie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld van het Leids Universitair Medisch Centrum voor een wetenschappelijk onderzoek. Deze studie betreft screening op prostaatkanker van mannen uit borstkankerfamilies.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvoorstel een combinatie betreft van bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. Zij oordeelt dat het voorstel voldoet aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’ en ‘het belang van de volksgezondheid’. Zij vindt dat ook voldaan wordt aan het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers.

Op basis van deze toetsing stelt de commissie de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen voor een termijn van vijftien jaar, gerekend vanaf het begin van het onderzoek.

Literatuur

-
- 1 Kiemeny LALM, Lemmers FAMO, Verhoeven RHA, Aben KKH, Honing C, de Nooijer J e.a. De kans op kanker voor Nederlanders. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(41): 2233-2241.
 - 2 Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D e.a. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 433-438.
 - 3 Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T e.a. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003; 92 Suppl 2: 1-13.
 - 4 Koning HJ de, Auvinen A, Berenguer SA, da Calais S, Ciatto S, Denis L e.a. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 237-244.
 - 5 Koning HJ de, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98(2): 268-273.
 - 6 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 868-878.
 - 7 Gils MP van, Stenman UH, Schalken JA, Schroder FH, Luijckx TM, Lilja H e.a. Innovations in serum and urine markers in prostate cancer current European research in the P-Mark project. *Eur Urol* 2005; 48(6): 1031-1041.
-

- 8 Gils MP van, Hessels D, van HO, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL e.a. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007; 13(3): 939-943.
- 9 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatanker ERSPC-Rotterdam (3). Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/03WBO.
- 10 McLellan DL, Norman RW. Hereditary aspects of prostate cancer. *CMAJ* 1995; 153(7): 895-900.
- 11 Paiss T, Gschwend JE, Maier C, Eisele M, Vogel W, Hautmann RE e.a. [Preventing prostate carcinoma in men with familial disposition]. *Urologe A* 2002; 41(6): 596-601.
- 12 Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Olama AA, Guy M, Jugurnauth SK e.a. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40(3): 316-321.
- 13 Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G e.a. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(9): 910-919.
- 14 Mitra A, Bancroft E, Eeles R. Targeted screening in men with a genetic predisposition to prostate cancer. The IMPACT Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(3 Suppl): S39-S40.
- 15 Staatsblad. 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, Den Haag; 1996.
- 16 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7); de begrippen 'aanbod' en 'medische indicatie'. Den Haag: 2007: 2007/02WBO.
- 17 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (6). Het begrip 'aanbod'. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: 2000/01WBO.
- 18 Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, Iwasaki LM, Diamond A, Ostrander EA e.a. Rare germline mutations in the *BRCA2* gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97(6): 826-831.
- 19 Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P e.a. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 1-12.
- 20 Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in *BRCA2* mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2): 410-419.
- 21 Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Arason A, Barkardottir RB, Egilsson V e.a. The effect of a single *BRCA2* mutation on cancer in Iceland. *J Med Genet* 2002; 39(7): 457-462.
- 22 The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310-1316.
- 23 Asperen CJ van, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF e.a. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42(9): 711-719.
- 24 Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358-1365.
-

- 25 Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J e.a. Prostate cancer in male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 502-507.
- 26 Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P e.a. Rapid progression of prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 371-374.
- 27 Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH e.a. Prostate cancer progression and survival in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(12): 929-935.
- 28 Horsburgh S, Matthew A, Bristow R, Trachtenberg J. Male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a pilot study investigating medical characteristics of patients participating in a prostate cancer prevention clinic. *Prostate* 2005; 65(2): 124-129.
- 29 Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, Kil PJ, Schröder FH, Witjes JA e.a. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008; 122(4): 871-876.
- 30 Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17): 5103-5108.
- 31 Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK e.a. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008; 82(4): 937-948.
- 32 Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F e.a. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer* 2008; 123(2): 421-429.
- 33 Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12): 925-931.
- 34 Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD e.a. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; 116(2): 291-296.
- 35 Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: The impact on patients' mental health. *Eur J Cancer* 2005;
-

A De commissie

Bijlagen

De commissie

-
- dr. H. Rigter, *voorzitter*
afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. J.J.M. van Delden
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr. dr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - H.H.P. Meijer, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – 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 bekleden, 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 adviseurschap 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.