
Wet bevolkingsonderzoek: een beslishulp bij prostaatkankerscreening (1)





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek:
een beslisthulp bij prostaatkankerscreening (1)*
Uw kenmerk : PG/OGZ 2999246
Ons kenmerk : I-461-09/LvR/pm/272-W11
Bijlagen : 1
Datum : 28 april 2010

Geachte minister,

Op 19 juni 2009 vroeg u, op grond van de Wet op het Bevolkingsonderzoek, de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam voor bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met een beslisthulp (1) aan.

Hierbij ontvangt u het advies dat de commissie Wet Bevolkingsonderzoek (WBO) heeft opgesteld. Op basis van de toetsing concludeert de commissie dat de aanvraag niet voldoet aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijke deugdelijkheid' en stelt zij de minister voor de gevraagde vergunning niet te verlenen. Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 67 34
E-mail: L.G.M.v.Rossum@gr.nl

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

Wet bevolkingsonderzoek: een beslissing bij prostaatkankerscreening (1)

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/02WBO, Den Haag, 28 april 2010

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: een beslissing bij prostaatkanker-screening (1). Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/02WBO.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-296-6

Inhoud

1	Inleiding	7
1.1	Context van het projectvoorstel	8
1.2	Wet op het bevolkingsonderzoek	10
1.3	Toetsing van de vergunningplicht	11
1.4	Leeswijzer	11

2	Projectvoorstel	12
2.1	Risicoprofilering en beslissingsondersteuning	12
2.2	Voorgesteld project Erasmus MC: Prostaatwijzer	13

3	Toetsing vergunningaanvraag	17
3.1	Informatievoorziening en aanbod van screening	18
3.2	PSA-gebruik in de controlegroep	19
3.3	Effectevaluatie en valideren van de Prostaatwijzer	20
3.4	Verandering in verdeling van prognostische factoren	21
3.5	Conclusie	22

4 Conclusie 23

Literatuur 25

Bijlage 27

A De commissie 28

Inleiding

Dit advies gaat over een wetenschappelijk onderzoek naar het nut van een beslishulp – de zogenoemde Prostaatwijzer – om een beslissing te nemen over wel of niet gebruikmaken van prostaatkankerscreening. Het Erasmus MC te Rotterdam heeft, voor het mogen uitvoeren van deze studie, vergunning gevraagd aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

In Nederland hebben mannen gebaseerd op cijfers van 1999 tot 2003 vanaf de geboorte tot de leeftijd van 75 jaar een tot bijna 7 procent oplopende kans om prostaatkanker te krijgen (www.ikcnet.nl). In 2007 werden in Nederland bijna 10 000 nieuwe gevallen van prostaatkanker geregistreerd en stierven ruim 2 400 mannen aan deze ziekte (www.ikcnet.nl); daarmee is deze ziekte bij mannen de meest voorkomende vorm van kanker. De vijfjaarsoverleving is gemiddeld ongeveer 85 procent (www.ikcnet.nl). Prostaatkanker geeft in een vroeg stadium vrijwel nooit klachten, doordat de tumor doorgaans perifeer gelegen is. Het natuurlijk beloop is grillig en niet goed te voorspellen. Veel mannen worden er oud mee en sterven aan iets anders.

Over de risicofactoren voor prostaatkanker is nog weinig bekend, zodat er geen doeltreffende preventie mogelijk is. Onderzocht wordt of vroege opsporing van mannen met prostaatkanker (screening) werkt en wat de nut-risicoverhouding is, en onderzoek naar het nut van een beslishulp bij prostaatkankerscreening – zoals voorgesteld in deze aanvraag – zou onderdeel uit kunnen maken van dergelijk onderzoek.

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. Mondiaal zijn er echter slechts twee gerandomiseerde trials gaande naar het effect van screening op sterfte aan prostaatkanker in de algemene bevolking. De *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO-) trial* van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten omvat bijna 77 000 mannen van 55 tot 75 jaar, van wie de helft jaarlijks screening met de PSA-test en een rectaal toucher kreeg aangeboden en de andere helft alleen de gebruikelijke gezondheidszorg.¹ Daarnaast loopt sinds 1994 de *European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*; het Erasmus MC in Rotterdam coördineert de ERSPC en is ook aanvrager van de studie waarover dit advies is gevraagd.² Dit proefbevolkingsonderzoek omvat ruim 162 000 mannen tussen de 55 en 70 jaar in 8 landen. De mannen in de interventiegroep kregen eens per 4 jaar een PSA-test aangeboden en verwijzing voor nadere diagnostiek met prostaatbiopsie volgde bij een PSA-waarde ≥ 3 nanogram per milliliter (ng/ml).

Zowel de Europese als de Amerikaanse onderzoekers publiceerden in 2009 voorlopige resultaten.^{3,4} Alleen de ERSPC toonde een vermindering van de prostaatkankersterfte in de groep die screening kreeg aangeboden; de PLCO-trial liet geen verschil zien tussen de interventie- en de controlegroep. De resultaten van de ERSPC hebben een grotere bewijskracht, vooral door de grotere aantallen deelnemers en sterfgevallen aan prostaatkanker en doordat in de Amerikaanse studie zeer veel mannen in de controlegroep buiten het onderzoeksprotocol om zijn gescreend met PSA; vergelijking van de screeningsgroep met de controlegroep is hierdoor niet goed mogelijk. Feit is dat in de ERSPC pas na 7 jaar een verschil in sterfte optrad tussen de groepen die wel of geen screening kregen aangeboden en dat dit verschil pas na een jaar of 10 zo substantieel werd dat het verschil statistisch significant was. Een informatief en inzichtelijk resultaat uit de Europese studie is het aantal van 1 410 mannen die gescreend moeten worden op en 48 mannen die behandeld moeten worden voor prostaatkanker om 1 sterfgeval aan prostaatkanker te voorkomen. Dat wil zeggen dat overdiagnostiek en overbehandeling een groot probleem zijn bij PSA-screening. Daarnaast treden als extra ongewenste bijeffecten als gevolg van de (over)diagnostiek en (over)behandeling vaak complicaties op als urine-incontinentie en impotentie. Overdiagnostiek, overbehandeling en complicaties treden direct op, terwijl het eventuele voordeel van screening minimaal 7 jaar op zich laat wachten. De voorlopige conclusie van de ERSPC onderzoekers zelf, is dat de voordelen van bevolkingsonderzoek naar

prostaatkanker met de PSA-test niet opwegen tegen de nadelen.³ Die conclusie wordt internationaal breed gedragen.⁵⁻⁷ The National Health Service (NHS) Cancer Screening Programmes (www.cancerscreening.nhs.uk) raadt mannen – die een PSA-test overwegen – aan om naar hun huisarts te gaan, die beschikt over specifieke informatie pakketten. Ook in Nederland concludeert bijvoorbeeld het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG, www.ngh.artsennet.nl) dat bevolkingsonderzoek naar darmkanker nog niet is geïndiceerd, en de KWF Kankerbestrijding (voorheen het Koningin Wilhelmina Fonds) raadt mannen en vooral mannen zonder klachten – die een PSA-test overwegen – aan dit eerst bijvoorbeeld met hun huisarts te overleggen (www.KWFKankerbestrijding.nl).

Hoewel een gunstige nut-risicoverhouding van prostaatkankerscreening dus nog niet is aangetoond, is er volop opportunistische screening. Opportunistische screening betekent in dit geval dat een man zonder symptomen of klachten (bijvoorbeeld via de eerstelijnsgezondheidszorg) prostaatkankeronderzoek (een PSA-test) laat doen. Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten laat 75 procent van de mannen boven de 50 jaar zich weleens testen en 54 procent geregeld.⁸ Ook in Nederland bestaat opportunistische screening. Uit een vragenlijstonderzoek in 2005 – na aanvang van en in de regio van de ERSPC – bleek, dat ruim 20 procent van de mannen van 40 jaar of ouder in de voorgaande 5 jaar 1 of meer keer een PSA-test had laten doen; boven de 70 jaar was dit bijna 40 procent.⁹ In Nederland in 2009 liet, volgens cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl), bijna 25 procent van de mannen van 40 jaar en ouder een PSA-test doen en boven de 65 was dit 47 procent – waarvan ruim de helft zonder klachten om preventieve redenen.

Omdat prostaatkankerscreening belangrijke nadelen heeft, die niet in verhouding staan tot de – statistisch marginaal significant – verminderde kans om te sterven aan prostaatkanker, is het begrijpelijk dat deze omvangrijke opportunistische screening de vraag oproept hoe mannen voorgelicht moeten worden en hoe onwenselijke medicalisering is tegen te gaan. Een beslischulp zou hierbij bruikbaar kunnen zijn en internationaal is redelijk wat onderzoek gedaan naar de effectiviteit van dergelijke beslischulpen – onder andere voor prostaatkankerscreening.¹⁰ Gemiddeld zouden, volgens deze resultaten, met een beslischulp mogelijk minder mannen besluiten deel te nemen aan PSA-screening, maar het verschil is klein en de generaliseerbaarheid van conclusies worden gelimiteerd door gebrek aan uniformiteit in de beslischulpen en de aanpak. Daarbij is (zoals al eerder werd opgemerkt) over de risicofactoren van prostaatkanker weinig bekend en daarom zullen met een beslischulp – misschien – minder mannen een PSA-test laten doen, maar blijft de nut-risicoverhouding in de basis gelijk. In Nederland zijn er al enige beslischulpen te vinden op het internet; het Nederlands Huisartsen

Genootschap (NHG) heeft een NHG-patiëntenbrief over onderzoek naar prostaat­kanker (nhg.artsennet.nl) en verwijst naar de kieshulp van Kiesbeter.nl (www.kiesbeter.nl/) en dan is er nog de Prostaatwijzer (www.prostaatwijzer.nl). Deze Prostaatwijzer is onderwerp van studie in de vergunningaanvraag van het Erasmus MC.

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) trad op 1 juli 1996 in werking¹¹ en is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid; de wet voorziet daarom in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid); daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A), hierna te noemen: de commissie.

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’, 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 pas gevolgen als het gaat om ‘vergunningplichtig’ bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt ‘geweigerd’ (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

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

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), kan bovendien een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid).

1.3 Toetsing van de vergunningplicht

Op 19 juni 2009 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies over de vergunningaanvraag van het Erasmus MC. Er is contact geweest met de aanvrager over de inhoud van de aanvraag en deze werd op 18 november 2009 door de aanvrager aangevuld. 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. De doelgroep – de controlegroep van het Rotterdamse onderdeel van de ERSPC – krijgt screening aangeboden. In de tweede plaats heeft de screening plaats ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’: deelnemers krijgen onderzoeksresultaten te horen en wanneer de uitslag afwijkend blijkt, komen zij in aanmerking voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig omdat het betrekking heeft op kanker (artikel 2, eerste lid). Het bovenstaande betekent dat de commissie het projectvoorstel moet toetsen aan de wettelijke criteria. Naast de aan het einde van de vorige paragraaf genoemde drie criteria (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) is het voorgestelde bevolkingsonderzoek tevens wetenschappelijk onderzoek: het draait om een evaluatie van het nut van risicoprofilering en beslissingsondersteuning in het kader van prostaatkankerscreening. Voor zo’n combinatie geldt – zoals eerder gezegd (vorige paragraaf) – dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid). Dit betekent dat de commissie het projectvoorstel moet toetsen aan de wettelijke criteria.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie het projectvoorstel, zoals beschreven door de aanvrager, zonder deze te beoordelen. In hoofdstuk 3 toetst zij het projectvoorstel – zoals beschreven in hoofdstuk 2 – aan de wettelijke criteria. In hoofdstuk 4 beschrijft de commissie haar conclusie.

Projectvoorstel

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie slechts het projectvoorstel, zoals beschreven door de aanvrager, zonder deze te beoordelen.

Bij elke vorm van screening is het van belang dat de burger goed geïnformeerd is over zowel de voor- als nadelen van het screeningsaanbod. Het is echter niet eenvoudig om beide in een brochure te verduidelijken. Voor het individu is het vervolgens nog moeilijker om een gewogen beslissing te nemen over het wel of niet deelnemen aan bevolkingsonderzoek. Een beslishulp met daarin een duidelijke afweging van nut en risico's kan valse verwachtingen helpen voorkomen. Deze vergunningsaanvraag gaat over validering en het meten van het effect van zo'n beslishulp voor bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.

2.1 Risicoprofilering en beslissingsondersteuning

Het Erasmus MC heeft een risicowijzer en beslishulp bij prostaatkankerscreening ontwikkeld op basis van resultaten van de ERSPC.¹²⁻¹⁵ Dit instrument, de Prostaatwijzer genoemd, is zowel op papier als op internet (www.prostaatwijzer.nl) te gebruiken. De Prostaatwijzer bestaat uit 6 schijven; 3 tot 6 zijn bedoeld voor urologen. Het projectvoorstel betreft alleen schijf 1 en 2; beide zijn bedoeld om geïnteresseerde mannen en eventueel de huisarts te helpen bij de afweging: wel of niet een PSA-test doen.

Schijf 1 presenteert de individuele kans op het vinden van prostaatkanker op basis van een risicoalgoritme uitgaande van plasklachten, familiegeschiedenis en

leeftijd. De risicoschatting die bij schijf 2 tot stand komt, wordt alleen gebaseerd op de uitkomst van een eventuele PSA-test. De man krijgt bij de uitkomst zeer globaal informatie over de voor- en nadelen van vroege opsporing, voor verdere informatie over de voor- en nadelen van vroege opsporing, vervolgdagnostiek en eventuele therapie (prostaatbiopsie, operatief verwijderen van de prostaat, hormoontherapie) wordt verwezen naar de website van KWF Kankerbestrijding (voorheen het Koningin Wilhelmina Fonds). De Prostaatwijzer is bedoeld om aan de hand van de individuele risicoschattingen op de schijven een gewogen keus te maken voor eventuele vervolgstappen.

2.2 Voorgesteld project Erasmus MC: Prostaatwijzer

Zoals in de aanvraag staat beschreven betreft dit hele project alleen de mannen, die in 1993 werden ingedeeld in de controlegroep van het Rotterdamse deel van de ERSPC, die nog in leven zijn, die jonger zijn dan 75 jaar (conform het leeftijds criterium van de oorspronkelijke studie). Het project heeft in deze doelgroep een aantal doelstellingen:

- 1 deze mannen te informeren over de resultaten van de ERSPC
- 2 deze mannen een PSA-test aan te bieden (door de aanvrager 'compassionate screening' genoemd)
- 3 inventarisatie welke van deze mannen al een PSA-test hebben laten doen ('opportunistische screening')
- 4 validering van de Prostaatwijzer en het meten van het effect daarvan in deze groep mannen
- 5 inventarisatie en typering van de prostaatkankers in deze groep mannen, en vergelijking met de door screening ontdekte prostaatkankers in de eerste screeningsronde van ERSPC (1993-2000).

Volgens de beschrijving in de aanvraag is het primaire doel van de Prostaatwijzer het bevorderen van een geïnformeerd besluit over de PSA-test (*informed choice*). Het secundaire doel is het bepalen van de mate van beslisconflicten, waarbij door het vergelijken tussen vragenlijst 1 (voorafgaand aan de prostaatwijzer) en 2 (na de prostaatwijzer) moet worden bepaald of de Prostaatwijzer leidt tot:

- 1 toename van kennis
 - 2 verandering in attitude
 - 3 verandering in intentie om een PSA-test te laten doen
 - 4 vermindering van een eventueel beslisconflict.
-

In het voorstel krijgen eerst alle mannen uit de oorspronkelijke controlegroep van de ERSPC die dan nog leven en jonger zijn dan 75 jaar, een brief met informatie en een antwoordformulier met vragen over eerdere (opportunistische) PSA-screening en over de mogelijke interesse om alsnog deel te nemen aan PSA-screening. Een aanvullend doel van de vraag naar opportunistische PSA-screening betreft de evaluatie van de gegevens van het regionale huisartsenlaboratorium, in hoeverre komen die gegevens en de zelfrapportage met elkaar overeen.

Alle mannen uit deze groep die geïnteresseerd blijken te zijn en die nog niet eerder een prostaatonderzoek of prostaatkanker hebben gehad, krijgen een vragenlijst toegezonden met vragen over: gezondheid; kennis over de prostaat en prostaatkanker; en meningen in verband met de PSA-test.

Alle mannen die de vragenlijst retourneren en waarvan uit de vragenlijst blijkt dat ze in screening geïnteresseerd zijn, krijgen de papieren versie van de schijven 1 en 2 van de Prostaatwijzer toegestuurd. De totale Prostaatwijzer bestaat uit zes schijven, maar de schijven 3-6 betreffen het traject na een positieve PSA-screening en worden hier verder niet beschreven. Samen met de Prostaatwijzer wordt een tweede tevens laatste vragenlijst (grotendeels een kopie van de eerste) toegestuurd. Door de resultaten van de vragenlijsten te vergelijken, wil de aanvrager bestuderen in hoeverre de prostaatwijzer het beslisproces ondersteunt.

Door mannen in de interventiegroep die op basis van de KWF-informatie en de eerste schijf van de Prostaatwijzer (schijf 1), besluiten een PSA-test te ondergaan, kan de tweede schijf worden beoordeeld die is gebaseerd op de uitslag van de PSA-test (schijf 2). Overigens maakt schijf 2 (ofwel de PSA-waarde) de resultaten van schijf 1 overbodig, en daarom is – zoals in de Prostaatwijzer kan worden gelezen – in dit stadium alleen schijf 2 nodig voor de beslissing of al dan niet vervolgonderzoek nodig is.

Schijf 2 is bedoeld om een persoonlijke risicoschatting te kunnen aflezen aan de hand van de gemeten PSA-waarde. Schijf 2 bestaat zelf weer uit twee met elkaar verbonden schijven waarvan de binnenste schijf los kan draaien van de buitenste. De spreiding van risicoschattingen op de buitenste schijf, loopt uiteen van laag naar hoog risico: van 1 tot 90. De PSA-waarden op de binnenste schijf, lopen uiteen van 0.4 tot 50 ng/ml. Door nu de binnenste schijf te draaien kan men op basis van de persoonlijke PSA-waarde de persoonlijke risicoschatting aflezen. Bij een PSA-waarde van 0.4 ng/ml komt die overeen met 2 à 3, bij 50 ng/ml met 80. PSA-waarde 4 neemt een centrale positie in op de binnenste schijf: een PSA-waarde 4 ng/ml komt overeen met een risico van 20 of hoger. In de tekst bij

schijf 2 wordt uitgelegd *‘dat u bij een PSA gehalte van 4 ng/ml of hoger voor verder onderzoek wordt doorverwezen naar een uroloog’* (www.prostaatwijzer.nl).

In het onderzoeksproject dat bij deze aanvraag hoort, wordt – conform de oorspronkelijke ERSPC –, een afkappunt van 3 ng/ml gehanteerd, wat weer overeenkomt met een risicoschatting van 16 of hoger. Volgens de aanvraag kan prostaatbiopsie worden uitgesteld tot de PSA-waarde duidelijk stijgt.¹⁴ Onder ‘laag risico’ op grond van schijf 2 (passend bij een PSA-waarde < 2,0 ng/ml) verstaat de aanvrager dat de kans op het krijgen van klinisch relevante prostaatkanker binnen acht jaar < 0,5 procent is ofwel minder dan 5 op de 1000 mannen. Mannen met een laag risico krijgen als advies: *‘Uw risico op ziekte door prostaatkanker is zeer laag. Dit maakt aanvullend onderzoek niet zinvol. U wordt geadviseerd om over vijf tot acht jaar opnieuw uw PSA te laten bepalen.’*

Onder ‘matig risico’ (passend bij een PSA-waarde 2,0 tot 3,0 ng/ml) verstaat de aanvrager een kans op prostaatkanker binnen acht jaar van < 1,4 procent ofwel minder dan 14 op de 1000 mannen. Mannen met een matig risico krijgen als advies: *‘Uw risico op ziekte door prostaatkanker is laag. Dit maakt aanvullend onderzoek niet zinvol. U wordt geadviseerd om over twee jaar opnieuw uw PSA te laten bepalen.’*

Bij een verhoogd risico (PSA-waarde \geq 3 ng/ml) ofwel een risico van 1,4 procent of meer binnen 8 jaar – meer dan 14 op de 1000 mannen – volgt een advies voor verwijzing naar een uroloog voor prostaatbiopsie. Van alle mannen van 55 tot 75 jaar zal 20 procent in aanmerking komen voor verwijzing naar een uroloog.¹⁶ Naast een PSA-waarde \geq 3 ng/ml staan in de aanvraag nog twee indicaties voor verwijzing naar de uroloog en prostaatbiopsie: afwijkende bevindingen bij rectaal onderzoek of bij echografie (TRUS, *transrectal ultrasound*).

Mannen met een verhoogd risico zullen worden uitgenodigd voor een urologisch consult op het screeningsbureau van de afdeling Urologie van het Erasmus MC in Rotterdam en voor het ondergaan van vervolgstappen die passen bij de volgende schijven van de prostaatwijzer – te beginnen met schijf 3 – die door de uroloog worden gehanteerd.

Door de resultaten van de vragenlijsten te vergelijken, wil de aanvrager bestuderen in hoeverre de prostaatwijzer het beslisproces ondersteunt. Daarbij staat de evaluatie van beslisconflicten die leiden tot niet deelnemen, ondanks dat de bekende risicofactoren en eventueel de PSA-waarde hier wel aanleiding toe geven, centraal.

De aanvrager gaat er vanuit dat (ten tijde van de aanvraag) van het oorspronkelijke aantal van 21 166 mannen in de controlegroep er nog 8 396 in leven en jonger dan 75 zullen zijn; anders gezegd: maximaal 40 procent van de oorspronkelijke controlegroep zou in aanmerking kunnen komen voor dit onderzoek.

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk 3 beoordeelt de commissie de aanvraag en toetst zij de vergunningaanvraag aan de wettelijke criteria (zie hoofdstuk 1 paragraaf 1.2).

Het voorgestelde project heeft de opzet van een prospectief interventieonderzoek zonder controlegroep. De doelgroep betreft alleen de resterende groep mannen die tussen november 1993 en maart 2000 op basis van loting werden ingedeeld (gerandomiseerd) in de controlegroep van het Rotterdamse deel van de ERSPC die nog in leven zijn, jonger zijn dan 75 jaar oud (conform het leeftijdscriterium van de oorspronkelijke studie) en die nog geen diagnose prostaatkanker hebben (op 75^e jarige leeftijd heeft bijna 7% al een diagnose prostaatkanker; www.ikc-net.nl). Van de oorspronkelijke groep zou – volgens de eigen berekeningen van de aanvrager – nu nog maximaal 40 procent in aanmerking kunnen komen voor dit onderzoek. Het project heeft in deze doelgroep een aantal doelstellingen:

- 1 deze mannen te informeren over de resultaten van de ERSPC
- 2 deze mannen screening met een PSA-test aan te bieden (wat door de aanvrager ‘compassionate screening’ wordt genoemd)
- 3 inventarisatie welke van deze mannen al een PSA-test hebben laten doen (‘opportunistische screening’)
- 4 validatie van de Prostaatwijzer en het meten van het effect daarvan in deze groep mannen

- 5 inventarisatie en typering van de prostaatkankers in deze groep mannen, en vergelijking met de door screening ontdekte prostaatkankers in de eerste screeningsronde van ERSPC (1993-2000).

De commissie ziet geen samenhang tussen de verschillende doelstellingen. De commissie concludeert dat aanbod van prostaatkankerscreening nog niet gerechtvaardigd is – ook niet aan de mannen uit de controlegroep van de ERSPC. Verder concludeert de commissie dat de onderzoeksvragen met de gekozen opzet niet te evalueren zijn.

3.1 Informatievoorziening en aanbod van screening

Verslaglegging van de resultaten van een onderzoek aan de deelnemers in een studie is een goede gewoonte na afronding van een studie. Daar is geen speciale vergunning voor nodig. De aanvrager wil overigens – volgens de aanvraag – niet alle deelnemers informeren over de studieresultaten, maar alleen de mannen uit de controlegroep, die nog in aanmerking zouden komen voor screening volgens de ERSPC (zie eerder). Daarbij is de inhoud van de te versturen informatiebrief voor de mannen erg eenzijdig gericht op de mogelijke voordelen van screening.

In deze informatiebrief wordt ook melding gemaakt van de mogelijkheid als nog aan PSA-screening mee te doen. De aanvrager stelt dat, nu is aangetoond dat screening leidt tot verminderde prostaatkankersterfte,² dit aanbod gerechtvaardigd is en de aanvrager noemt dit daarom ‘*compassionate screening*’. De aanvrager refereert hiermee aan artikel 33 van de Verklaring van Helsinki (www.wma.net), waarin staat dat aanbod van een (uit onderzoek) gebleken nuttige behandeling aan onderzoekspersonen niet mag worden onthouden. Ten eerste staat het nut van prostaatkankerscreening volgens de commissie nog niet vast, maar ten tweede moet volgens de Verklaring van Helsinki de uitkomst van de betreffende studie niet opzichzelfstaand worden beschouwd, maar moet hierbij ook de stand van wetenschap betrokken worden. De hoofdvraag is dan ook niet alleen of prostaatkankerscreening bewezen effectief is, maar of de nut-risicoverhouding van screening gunstig uitvalt. Van duidelijk bewezen werkzaamheid is volgens de commissie vooralsnog geen sprake. Daarbij komen de grote nadelen van screening op prostaatkanker, met name de aanzienlijke kans op overdiagnose en overbehandeling, en de complicaties die daarmee gepaard gaan.⁶ Zoals eerder al beschreven in hoofdstuk 1, stelt onder andere het Nederlands Huisartsen Genootschap (www.nhg.artsennet.nl) maar ook de aanvrager zelf vast,² dat dergelijke onbedoelde effecten moeten meewegen in de nut-risicoverhouding en is bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker vooralsnog dan ook niet geïndiceerd.

De commissie concludeert dat aanbod van PSA-screening nog niet gerechtvaardigd is – ook niet aan de mannen in de controlegroep van de ERSPC.

3.2 PSA-gebruik in de controlegroep

Het – opnieuw – inventariseren van PSA-gebruik in de controlegroep (contaminatie) dient volgens de aanvrager twee doelen.

Ten eerste het beter in kaart brengen van contaminatie met PSA-gebruik van de ERSPC dan tot nu toe mogelijk was. De evaluatie van dergelijke contaminatie is noodzakelijk omdat dit het statistisch onderscheidingsvermogen van een studie ernstig kan verminderen, immers als een substantieel deel van de controlegroep eveneens opportunistisch PSA-screening heeft ondergaan wordt een (eventueel) verschil tussen de interventie en de controlegroep verstoord. Contaminatie kon al worden geschat op basis van de resultaten van een landelijke gezondheidsenquête (www.cbs.nl) en van een studie waarin het ERSPC-onderzoeksbestand werd gekoppeld met bestanden van het regionale huisartsenlaboratorium en het PALGA-systeem dat alle pathologielaboratoria in Nederland gebruiken.¹⁷ De aanvrager wil evalueren in hoeverre de mate van opportunistische screening inderdaad geschat kan worden op basis van de gegevens van het regionale huisartsenlaboratorium door aan de mannen uit de controlegroep te vragen of zij een of meer PSA-testen hebben laten doen. De concrete onderzoeksvraag luidt: ‘Komen de gegevens van het huisartsenlaboratorium overeen met de gegevens van zelfrapportage door de mannen uit de controlegroep?’ Dit lijkt een eenvoudige vraag, maar, naast dat contaminatie al diverse malen is onderzocht (met vragenlijsten en koppeling van bestanden),^{17,18} ziet de commissie wel degelijk complicaties. Enerzijds is het niet waarschijnlijk dat de resterende groep mannen in de controlegroep nog een representatief beeld kunnen geven van de te onderzoeken overeenkomsten en/of verschillen; het betreft immers maar een beperkte restgroep van de mannen die tussen november 1993 en maart 2000 gerandomiseerd zijn – velen van de oorspronkelijke groep zijn overleden en de nog levenden zijn ondertussen tussen de 65 en 90 jaar oud. Anderzijds omschrijft de aanvrager niet welke bron hij als referentie (‘gouden standaard’) beschouwt, de ‘herinnering’ van de betreffende mannen of de gegevens van het huisartsenlaboratorium. Het is aannemelijk dat een individu zich kan vergissen bij antwoorden op vragen over testen die ver in het verleden, tot aan 1993 toe, hebben plaatsgevonden. De commissie verwacht daarom niet dat met het projectvoorstel contaminatie nog beter in kaart kan worden gebracht dan al in het eerdere onderzoek is gedaan.

In de tweede plaats heeft het inventariseren van PSA-gebruik in de controlegroep tot doel informatie te verzamelen die van belang is bij overwegingen tot invoering van een bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. Opportunistische screening op grote schaal vermindert (zoals hier voor beschreven) het effect van een bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie kan het projectvoorstel met deze niet-representatieve onderzoekspopulatie echter geen zuiver beeld geven van de mate van opportunistische screening. Het betreft mannen die tijdens randomisatie (tussen november 1993 en maart 2000) 55 tot 74 jaar oud waren. Een aanzienlijk deel van deze mannen is overleden. De nog levende mannen zijn nu tussen de 65 en 90 jaar, terwijl bij een eventueel bevolkingsonderzoek eerder valt te denken aan mannen van 55-69 jaar. Voor oudere mannen is geen vermindering in prostaatkankersterfte door screening aangetoond.² Daarnaast geeft opportunistische screening in een controlegroep uit een gerandomiseerde studie zeer waarschijnlijk een overschatting van de daadwerkelijk te verwachten opportunistische screening in een landelijk bevolkingsonderzoek; dan is er namelijk geen controlegroep meer en zouden ook deze mannen, die nu als ‘kandidaten’ voor opportunistische screening worden gezien, worden uitgenodigd en zal hun behoefte aan opportunistische screening hooguit minimaal zijn.

De commissie concludeert daarom dat de inventarisatie van PSA-screening geen noemenswaardige toegevoegde bijdrage heeft bij meten van contaminatie in de controlegroep en ook dat het geen goed beeld geeft van de te verwachten mate van opportunistische screening in Nederland, wanneer een landelijk bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker wordt geïmplementeerd.

3.3 Effectevaluatie en valideren van de Prostaatwijzer

In aanmerking nemend dat het nog te vroeg is voor het actief aanbieden van screening op prostaatkanker (paragraaf 1.1 en 3.1), is het volgens de commissie niet opportuun om onderzoek naar een beslishulp te koppelen aan een screeningsaanbod. Zo'n beslishulp kan beter onderzocht worden in situaties waarin mannen, zover zij daar behoefte aan hebben, zelf om een PSA-test kunnen vragen, zoals in de eerstelijnsgezondheidszorg (de huisarts).

Gezien de opzet van de Prostaatwijzer is het niet direct aannemelijk dat deze beslishulp zal leiden tot een relevante afname van het percentage mannen dat PSA-screening zal ondergaan. Er is enig internationaal onderzoek dat aanduidt dat deelname aan PSA-screening zou kunnen dalen met een beslishulp – hoewel conclusies gelimiteerd worden door gebrek aan uniformiteit in de beslishulpen en de verschillen in aanpak van de studies.¹⁰ Ook is het nog niet aannemelijk dat de verhouding tussen nut en risico veel zal veranderen voor de deelnemende

mannen. Immers – zoals al opgemerkt in hoofdstuk 1 – is er nog weinig bekend over risicofactoren en wordt er dan ook geen echte risicostratificatie gedaan; de mannen besluiten zelf of zij op basis van schijf 1 voldoende aanleiding zien om een PSA-test te laten doen en daarna op basis van de PSA-waarde moeten zij met schijf 2 zelf beoordelen of zij verwezen willen worden. De aanname lijkt te zijn dat meer mannen met een hoger PSA-waarde – die ook een hogere kans hebben op prostaatkanker – zullen deelnemen dan mannen met een lagere PSA-waarde, maar in de Prostaatwijzer wordt duidelijk aangegeven dat de gebruikelijke verwijdsdrempel 4 ng/ml is (de aanvraag gaat overigens – conform de ERSPC – uit van 3 ng/ml). De vraag is: waarom zou een man afwijken van de geadviseerde verwijdsdrempel, of welke mannen wel en welke niet? Echter daar zal dit onderzoek geen afdoende antwoord op kunnen geven, immers de doelgroep (de controlegroep van de ERSPC) is verre van representatief voor de totale groep mannen die voor screening in aanmerking zouden komen: de controlegroep is al geen doorsnee groep mannen en van de oorspronkelijke groep zal – volgens de berekening van de aanvrager – nog hooguit 40% in aanmerking kunnen komen voor dit onderzoek – de rest is overleden, te oud of heeft al prostaatkanker gehad.

Daarnaast heeft de commissie ook bezwaren tegen de opzet van de effectmeting. Het is niet eenvoudig om te meten of er een geïnformeerd besluit is genomen. De aanvraag geeft ook niet aan hoe een dergelijk besluit geoperationaliseerd is, behalve als: een toename in kennis over prostaatkanker en screening; en een inventarisatie van mogelijke beslisconflicten, die worden gedefinieerd als een discrepantie tussen het screeningsadvies en de uiteindelijke beslissing van de man om al dan niet aan screening deel te nemen. Een geïnformeerd besluit wordt gevormd door meer dan alleen kennis en iemand die een beslissing neemt conform de verwachtingen kan nog steeds een beslisconflict hebben. De evaluatiematen zoals die door de aanvrager worden beschreven, zijn verre van compleet om te bepalen of er wel of geen geïnformeerd besluit wordt genomen, en evenmin of er wel of niet een beslisconflict is ontstaan.

3.4 Verandering in verdeling van prognostische factoren

In de evaluatie van de ERSPC is de inventarisatie van prostaatkanker in de controlegroep en de typering daarvan al opgenomen. Overwegend dat er vooralsnog geen rechtvaardiging is voor een screeningsaanbod (paragraaf 3.1), vervalt de mogelijkheid om nieuwe gevallen van door bevolkingsonderzoek ontdekte prostaatkanker te typeren. Er lijkt ook weinig aanleiding om het natuurlijke beloop van prostaatkanker die door screening in de controlegroep gevonden wordt, apart te bestuderen. Ook hiervoor geldt dat de controlegroep dusdanig van samenstel-

ling veranderd is ten opzichte van de oorspronkelijke doelgroep, dat de waarde van een dergelijk onderzoek hooguit marginaal kan zijn.

3.5 Conclusie

De commissie concludeert dat het voorgestelde project niet voldoet aan de wettelijke criteria van 'wetenschappelijke deugdelijkheid'.

Daarmee komt de commissie niet toe aan toetsing van het projectvoorstel aan de andere wettelijke criteria.

Conclusie

In dit advies heeft de commissie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld van het Erasmus MC voor een wetenschappelijk onderzoek. Deze studie betreft screening op prostaatkanker met meerdere doelen. Als belangrijkste doel wordt genoemd: effectmeting en validering van een beslishulp voor de keuze wel of niet deel te nemen aan prostaatkankerscreening met een PSA-test.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven projectvoorstel een combinatie betreft van bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. De commissie onderkent dat beslishulpen in zijn algemeenheid een toegevoegde waarde kunnen hebben, maar oordeelt dat in dit concrete onderzoeksvorstel de ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ ontoereikend is. Aanbod van PSA-screening is niet gerechtvaardigd als bevolkingsonderzoek voor de totale groep mannen en dus ook niet voor de controlegroep uit de ERSPC (de doelgroep van deze aanvraag door het Erasmus MC). De doelstelling van het Erasmus MC-onderzoek is om algemene uitspraken te doen over de effectiviteit en validiteit van een beslishulp, maar deze selecte doelgroep is niet representatief voor de totale groep mannen. Bovendien schiet ook buiten deze specifieke doelgroep de wetenschappelijke opzet van de aanvraag tekort voor de validering van zo’n beslishulp.

Op basis van bovenstaande argumenten oordeelt de commissie dat het onderzoeksvorstel niet voldoet aan de wettelijke criteria van ‘wetenschappelijke

deugdelijkheid'. Hierdoor komt zij niet toe aan toetsing van het projectvoorstel aan de overige wettelijke criteria. Op basis van deze toetsing adviseert de commissie de minister de gevraagde vergunning niet te verlenen.

Literatuur

- 1 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.
 - 2 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.
 - 3 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V e.a. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.
 - 4 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR e.a. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-1319.
 - 5 Barry MJ. Screening for prostate cancer--the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1351-1354.
 - 6 Law M. What now on screening for prostate cancer? *J Med Screen* 2009; 16(3): 109-111.
 - 7 Shteynshlyuger A, Andriole GL. Prostate cancer: to screen or not to screen? *Urol Clin North Am* 2010; 37(1): 1-9, Table.
 - 8 Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA* 2003; 289(11): 1414-1420.
 - 9 Beemsterboer PM, de Koning HJ, Kranse R, Trienekens PH, van der Maas PJ, Schroder FH. Prostate specific antigen testing and digital rectal examination before and during a randomized trial of screening for prostate cancer: European randomized study of screening for prostate cancer, Rotterdam. *J Urol* 2000; 164(4): 1216-1220.
 - 10 O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB e.a. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD001431.
-

- 11 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).
- 12 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and over-detection 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.
- 13 Bangma CH, Roobol MJ, Schroder FH. Bepaling van het individuele risico op prostaatkanker en indolente tumoren. *Nederlands Tijdschrift voor Urologie* 2006; 148-151.
- 14 Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels <3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol* 2008; 53(5): 901-908.
- 15 Kranse R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008; 68(15): 1674-1680.
- 16 Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009; 19(3): 227-231.
- 17 Otto SJ, van der Crujisen I, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schröder FH e.a. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 394-399.
- 18 Roemeling S, Roobol MJ, Otto SJ, Habbema DF, Gosselaar C, Lous JJ e.a. Feasibility study of adjustment for contamination and non-compliance in a prostate cancer screening trial. *Prostate* 2007; 67(10): 1053-1060.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - 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
 - 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
 - dr. L.G.M. van Rossum, *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.