

---

## Wet bevolkingsonderzoek: een beslishulp bij prostaatkankerscreening (2)

---





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: een beslishulp bij prostaat-  
kankerscreening (2)*

Uw kenmerk : PG/ZP-2884565

Ons kenmerk : I-437-08/LvR/pm/272-X11

Bijlagen : 1

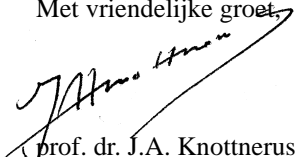
Datum : 28 april 2010

Geachte minister,

Op 10 oktober 2008 vroeg u, op grond van de Wet op het Bevolkingsonderzoek, de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het NIPED in Amsterdam, Erasmus MC te Rotterdam, VUmc Amsterdam te Amsterdam en UMC St. Radboud te Nijmegen voor bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met een beslishulp (2) 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 (2)**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2010/03WBO, 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](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: een beslissing bij prostaatkankerscreening (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/03WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-90-5549-798-0

---

---

# 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	12

---

2	Projectvoorstel	13
2.1	Risicoprofilering en beslissingsondersteuning	13
2.2	NIPED en preventiekompas	14
2.3	Voorgesteld project NIPED: Prostaatwijzer	14

---

3	Toetsing vergunningaanvraag	18
3.1	De doelgroep van het NIPED-PreventieKompas	18
3.2	Effectevaluatie en valideren van de Prostaatwijzer	19
3.3	Kwaliteit van leven	20
3.4	Conclusie	20

---

---

4 Conclusie 21

---

Literatuur 23

---

Bijlage 25

A De commissie 26

---

# 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 NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam, Erasmus MC te Rotterdam, VUmc Amsterdam en het UMC St Radboud te Nijmegen hebben, 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](http://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](http://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](http://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.<sup>1</sup> Daarnaast loopt sinds 1994 de *European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*; het Erasmus MC in Rotterdam coördineert de ERSPC en is medeaanvrager van de studie waarover dit advies is gevraagd.<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  nanogram per milliliter (ng/ml).

Zowel de Europese als de Amerikaanse onderzoekers publiceerden in 2009 voorlopige resultaten.<sup>3,4</sup> 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.<sup>3</sup> Die conclusie wordt internationaal breed gedragen.<sup>5-7</sup> The National Health Service (NHS) Cancer Screening Programmes ([www.cancerscreening.nhs.uk](http://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](http://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](http://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.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> In Nederland in 2009 liet, volgens cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek ([www.cbs.nl](http://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 beslissing zou hierbij bruikbaar kunnen zijn en internationaal is redelijk wat onderzoek gedaan naar de effectiviteit van dergelijke beslissingen - onder andere voor prostaatkankerscreening.<sup>10</sup> Gemiddeld zouden, volgens deze resultaten, met een beslissing 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 beslissingen en de aanpak. Daarbij is (zoals al eerder werd opgemerkt) over de risicofactoren van prostaatkanker weinig bekend en daarom zullen met een beslissing – misschien – minder mannen een PSA-test laten doen,

---

maar blijft de nut-risicoverhouding in de basis gelijk. In Nederland zijn er al enige beschikbare hulpen te vinden op het internet; het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft een NHG-patiëntenbrief over onderzoek naar prostaatkanker ([nhg.artsennet.nl](http://nhg.artsennet.nl)) en verwijst naar de kieshulp van Kiesbeter.nl ([www.kiesbeter.nl/](http://www.kiesbeter.nl/)) en dan is er nog de Prostaatwijzer ([www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl)). Deze Prostaatwijzer is onderwerp van studie in de vergunningaanvraag van het NIPED, Erasmus MC, VUmc en het UMC St Radboud.

---

## 1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) trad op 1 juli 1996 in werking<sup>11</sup> 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 ‘vergunningsplichtig’ 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 10 oktober 2008 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies over de vergunningaanvraag van het NIPED in samenwerking met het Erasmus MC, VUmc en UMC St Radboud. Na een beoordeling van een eerdere aanvraag is, op verzoek van de aanvrager, een aangepaste aanvraag ingediend op 6 oktober 2009. Op basis van de WBO (paragraaf 1.2) wordt de vergunningplicht getoetst.

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 – een groep in aanmerking komende mannen die deelnemen aan het PreventieKompas van het NIPED – 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 prostaatankerscreening. Voor zo'n combinatie geldt (paragraaf 1.2) 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.<sup>12-15</sup> Dit instrument, de Prostaatwijzer genoemd, is zowel op papier als op internet ([www.prostaatwijzer.nl](http://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 NIPED en preventiekompas**

Het NIPED te Amsterdam biedt getrapte screening aan op basis van geïntegreerde risicoprofilering: een vorm van selectieve screening met een voorselectie die gericht is op verschillende aandoeningen met gemeenschappelijke risicofactoren. Het projectvoorstel is gekoppeld aan het bestaande screeningsaanbod van NIPED, waarbij met het zogenoemde PreventieKompas risicoprofielen in kaart gebracht worden voor onder meer hart- en vaatziekten en psychische stoornissen. Het PreventieKompas berust op drie modules, bestaande uit een thuis in te vullen vragenlijst op internet, een lichamelijk onderzoek en onderzoek van bloed, urine en ontlasting.

NIPED werkt momenteel vooral samen met bedrijfsgeneeskundige diensten en ziektekostenverzekeraars. Maandelijks maken op dit moment ruim 800 deelnemers gebruik van het PreventieKompas, onder wie zo'n 120 mannen tussen de 55 en 75 jaar. Dit aantal zal volgens de aanvrager verder toenemen, ook omdat vanaf 2010 pilots gestart worden in huisartsenpraktijken.

---

## **2.3 Voorgesteld project NIPED: Prostaatwijzer**

Het project heeft tot doel om het nut van de Prostaatwijzer te evalueren. Alle mannen van 55 tot 75 jaar die deelnemen aan het PreventieKompas kunnen deelnemen, mits zij nog geen PSA-test hebben laten doen én geen prostaatkanker hebben (gehad). Deze mannen worden door loting bepaald ingedeeld (gerandomiseerd) in de controlegroep die alleen de gebruikelijke KWF-informatie ([www.KWFKankerbestrijding.nl](http://www.KWFKankerbestrijding.nl)) krijgt of de interventiegroep die naast de KWF-informatie ook de Prostaatwijzer krijgt. De primaire onderzoeksvraag is:

- Wat is het effect van het toevoegen van de Prostaatwijzer aan de gebruikelijke informatie (de KWF-brochure) op de geïnformeerde besluitvorming?

Het effect wordt gemeten met een vragenlijst waarin items zijn opgenomen over kennis, attitude en intentie.<sup>16</sup>

De secundaire onderzoeksvragen zijn:

- Wat is het effect van de verschillende informatiebronnen op de generieke kwaliteit van leven, gemeten met een generieke kwaliteit-van-leven-vragenlijst, de zogenaamde *twelve-item Short Form Health Survey (SF-12)*?<sup>17</sup>
- Wat is het effect van de verschillende informatiebronnen op de prostaatanker-specifieke kwaliteit van leven gemeten met de MAX-PC-vragenlijst (de *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer*)?<sup>18,19</sup>
- Wat is afhankelijk van de verschillende informatiebronnen, de frequentie van het vóórkomen van besliskonflikten? Zoals de aanvrager beschrijft, wordt dit gemeten door te evalueren hoe vaak beslissingen worden genomen in tegenstrijd met de screeningsaanbeveling; bijvoorbeeld geen PSA-test laten doen terwijl de eerste schijf van de Prostaatwijzer positief is (een zogenoemd '1<sup>e</sup> graad besliskonflikt') en geen verwijzingsadvies accepteren terwijl de PSA-test positief is (een zogenoemd '2<sup>e</sup> graad besliskonflikt').

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](http://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.<sup>14</sup> 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 prostaatanker binnen acht jaar < 0,5 procent is ofwel minder dan 5 op de 1 000 mannen. Mannen met een laag risico krijgen als advies: *‘Uw risico op ziekte door prostaatanker 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 prostaatanker binnen acht jaar van < 1,4 procent ofwel minder dan 14 op de 1 000 mannen. Mannen met een matig risico krijgen als advies: *‘Uw risico op ziekte door prostaatanker 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 1 000 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.<sup>20</sup> 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 of in het AZ Groningen, het ZH Tilburg of het AVL te Amsterdam, afhankelijk van de regio waar hij woont. De uroloog wordt geacht te handelen volgensvervolgstappen 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.

Het voorgestelde project zal volgens de aanvrager 4 jaar duren. In deze periode kan met de huidige aantallen (paragraaf 2.2) aan 5 760 mannen de prostaatwijzer worden aangeboden (120 mannen \* 12 maanden \* 4 jaar). De aanvrager



gaat uit van 50 procent deelname aan schijf 1 en geschat wordt dat 20 procent van deze groep een PSA-waarde  $\geq 3$  ng/ml heeft.

---

## 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. Via randomisatie wordt een interventiegroep gevormd met de beslishulp (de Prostaatwijzer) en een controlegroep zonder beslishulp. De commissie concludeert dat met de gekozen opzet de onderzoeksdoelen effectevaluatie en validering van een beslishulp, voorkomen van beslisconflicten en generieke- én prostaatkankerspecifieke kwaliteit van leven niet met voldoende kwaliteit te behalen zijn. De commissie onderbouwt deze conclusie over de wetenschappelijke deugdelijkheid in de volgende paragrafen.

---

### 3.1 De doelgroep van het NIPED-PreventieKompas

De onderzoeksgroep bestaat uit een selectie van de deelnemende mensen aan het PreventieKompas van het NIPED – namelijk de mannen tussen de 55 en 75 jaar die nog niet eerder een PSA-test hebben laten doen en nog geen prostaatanker hebben (gehad). Echter mannen die al meedoen aan screening met het PreventieKompas zijn waarschijnlijk meer screeningsbereid dan gebruikelijk. Daarnaast zijn het veelal werkende mannen uit specifieke bedrijven. Kortom: de doelpopulatie is duidelijk géén aselechte steekproef uit de algemene bevolking.

---

Daarnaast worden de uitgenodigde mannen via het PreventieKompas geïnformeerd over en uitgenodigd voor diverse andere vormen van screening. Het is aannemelijk dat de mannen beïnvloed worden door de informatie en de gevolgen van al dan niet deelnemen aan de andere vormen van screening. Kortom: de onderzoeksopzet is duidelijk niet vergelijkbaar met een bevolkingsonderzoek primair gericht op prostaatkanker.

Samenvattend is de externe geldigheid van de onderzoeksresultaten in het geding; de resultaten gelden met andere woorden niet zondermeer voor andere omstandigheden en doelpopulaties.

---

### **3.2 Effectevaluatie en valideren van de Prostaatwijzer**

In aanmerking nemend dat het nog te vroeg is voor het actief aanbieden van screening op prostaatkanker (zie 1.1), 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). Daarnaast is validering van de Prostaatwijzer in de selecte doelgroep (zie 3.1) zeer beperkt mogelijk. Er is wel vergelijking mogelijk tussen de groepen met en zonder Prostaatwijzer, maar de totale onderzoeksgroep is dusdanig geselecteerd dat eventuele verschillen niet te generaliseren zijn naar de algemene bevolking.

Tevens heeft de commissie 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. Daarbij komt dat de aanvrager wel twee metingen heeft gepland met vragenlijsten, maar geen meting voorafgaand aan de informatie. Er kan daarom geen individuele verandering als effect van de soort informatie worden gemeten; hetzelfde geldt voor een verandering in een mogelijk beslisconflict. Er kan alleen een verschil tussen de groep met en de groep zonder Prostaatwijzer worden gemeten en alleen na de gegeven informatie.

---

---

### 3.3 Kwaliteit van leven

Door de aanvrager wordt voorgesteld om zowel generieke als prostaatkanker-specifieke kwaliteit van leven te meten.<sup>17-19</sup> Het besluit om deel te nemen zal de kwaliteit van leven, in ieder geval op groepsniveau, niet substantieel beïnvloeden. De kwaliteit van leven wordt niet voor en na de beslisthulp gemeten, waardoor alleen globale verschillen tussen de twee groepen kunnen worden gemeten en niet de – hooguit – subtiele veranderingen binnen het individu. Bovendien is in ieder geval de generieke kwaliteit-van-leven-vragenlijst (SF-12; *twelve-item Short Form Health Survey*), niet erg gevoelig voor dergelijke subtiele veranderingen in kwaliteit van leven.<sup>17,21,22</sup>

---

### 3.4 Conclusie

De commissie concludeert dat het project – zoals beschreven in zowel de oorspronkelijke als de aangepaste aanvraag (1.3) – 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 NIPED te Amsterdam, Erasmus MC te Rotterdam, VUmc Amsterdam en het UMC St Radboud te Nijmegen voor een wetenschappelijk onderzoek. Deze studie betreft screening op prostaatkanker met meerdere doelen. Als belangrijkste doel wordt genoemd: effectmeting en validering van een beslischulp 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 beslischulpen in zijn algemeenheid een toegevoegde waarde kunnen hebben, maar oordeelt dat in dit concrete onderzoeksvoorstel de ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ ontoereikend is. Aanbod van PSA-screening is niet gerechtvaardigd als bevolkingsonderzoek voor de totale groep mannen en dus ook niet voor mannen die deelnemen aan het PreventieKompas. De doelstelling van de aanvragers is om algemene uitspraken te doen over de effectiviteit en validiteit van een beslischulp, 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 beslischulp.

Op basis van bovenstaande argumenten oordeelt de commissie dat het onderzoeksvoorstel 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  
overdetection 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 prostaatcancer 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 Koedoot CG, Oort FJ, de Haan RJ, Bakker PJ, de GA, de Haes JC. The content and amount of  
information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their  
treatment options are. palliative chemotherapy and watchful-waiting. *Eur J Cancer* 2004; 40(2): 225-  
235.
- 17 Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Generic measures of health-related quality of life  
in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2002;  
41(12): 1380-1387.
- 18 Bergh RC van der, Korfage IJ, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Essink-Bot ML. Prostate cancer-  
specific anxiety in Dutch patients on active surveillance: validation of the memorial anxiety scale for  
prostate cancer. *Qual Life Res* 2009; 18(8): 1061-1066.
- 19 Roth AJ, Rosenfeld B, Kornblith AB, Gibson C, Scher HI, Curley-Smart T e.a. The memorial anxiety  
scale for prostate cancer: validation of a new scale to measure anxiety in men with with prostate  
cancer. *Cancer* 2003; 97(11): 2910-2918.
- 20 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.
- 21 Rubenach S, Shadbolt B, McCallum J, Nakamura T. Assessing health-related quality of life following  
myocardial infarction: is the SF-12 useful? *J Clin Epidemiol* 2002; 55(3): 306-309.
- 22 Ni H, Toy W, Burgess D, Wise K, Nauman DJ, Crispell K e.a. Comparative responsiveness of Short-  
Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure. *J Card  
Fail* 2000; 6(2): 83-91.
-



---

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.