

Gezondheidsraad

Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkankerscreening met MRI





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkankerscreening met MRI*

Uw kenmerk : PG/OGZ 305579

Ons kenmerk : I-782-11/LvR/bp/894-A21

Bijlagen : 1

Datum : 7 december 2011

Geachte minister,

Op 11 maart 2011 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam en het UMC St. Radboud te Nijmegen. De aanvraag betreft een onderzoek naar opsporing van prostaat­kanker door middel van MRI dan wel transrectale ultrasonografie, bij mannen in de leeftijd van 55 tot 70 jaar.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie staat negatief tegenover het voorgestelde onderzoek en adviseert u om de aanvragers de vergunning niet te verlenen. In het advies geeft de commissie een aantal redenen waarom zij het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk niet deugdelijk vindt, waarvan de voornaamste reden is dat het nut van de PSA-test niet opweegt tegen het risico.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 67 34

E-mail: l.van.Rossum@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl

Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkankerscreening met MRI

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/37, Den Haag, 7 december 2011

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; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie 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 met MRI.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/37.

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-876-5

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 10

- 1 Inleiding 13
 - 1.1 Achtergrond 13
 - 1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek 15
 - 1.3 Toetsing van de vergunningplicht 16
 - 1.4 Leeswijzer 16
-

- 2 De aanvraag 17
 - 2.1 Het onderzoeksvoorstel 17
 - 2.2 TRUS 18
 - 2.3 Prostaatbiopsie 18
 - 2.4 Endorectale multiparametrische MRI 19
 - 2.5 De voordelen van MRI ten opzichte van TRUS 19
 - 2.6 De nadelen van MRI ten opzichte van TRUS 20
-

- 3 Toetsing vergunningaanvraag 22
 - 3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 22
 - 3.2 Overige wettelijke criteria 24
-

4 Conclusie 26

Literatuur 28

Bijlagen 31

A De adviesaanvraag 32

B De commissie 33

Samenvatting

In dit advies beoordeelt de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum (MC) te Rotterdam en het Universitair Medisch Centrum (UMC) St Radboud te Nijmegen. De aanvraag betreft een proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. Op basis van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) is daarvoor een vergunning nodig van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De minister vroeg de Gezondheidsraad haar over de vergunningaanvraag te adviseren. Daartoe heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad de aanvraag getoetst aan de WBO.

Achtergrond

Bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met de prostaatspecifiek antigeen (PSA) test leidt volgens een grote Europese screeningstrial tot een afname van prostaatkankersterfte.¹ Maar dat effect liet jaren op zich wachten. De nadelen zoals (over)diagnostiek en (over)behandeling en de gevolgen daarvan, zoals impotentie en incontinentie, treden direct op. Internationaal heerst de opvatting dat een bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met de PSA-test niet verantwoord is, zolang niet aangetoond is dat de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen.

Het voorgenomen onderzoek

De aanvraag betreft een wetenschappelijk bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met de PSA-test (PSA-screening). In totaal worden volgens het projectvoorstel 15.000 Rotterdamse mannen tussen 55 en 70 jaar uitgenodigd om deel te nemen. Vooraf wordt door het lot bepaald of er na een positieve PSA-test – met een afkappunt groter of gelijk aan 2,0 ng/ml – vervolgonderzoek wordt aangeboden met ofwel Transrectale Ultrasonografie (TRUS-triage) ofwel met *Magnetic Resonance Imaging* (MRI-triage). Tijdens TRUS worden gestandaardiseerd minimaal zes bipten (weefselmonsters) genomen van evenveel gebieden van de prostaat (sextantbiopsie). MRI levert een gedetailleerder beeld van de prostaat. Volgens de aanvrager zijn daarom met MRI-triage minder vaak bipten nodig en als ze wel nodig zijn, is gemiddeld het aantal bipten lager (2 tot 4), omdat alleen waargenomen afwijkingen worden gebiopteerd. Een nadeel is dat een man met afwijkingen twee keer MRI ondergaat (waarvoor hij van Rotterdam naar Nijmegen moet reizen): een keer voor diagnostiek en een keer voor biopsie.

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie oordeelt negatief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag. Zij vergelijkt het onderzoeksvoorstel met een fase drie pragmatisch onderzoek, waarvoor internationaal is vastgesteld dat de controlegroep onderzocht moet worden met de huidige (meest) verantwoorde (effectieve en veilige) test. De PSA-test blijft in de studieopzet de primaire test en aangezien PSA-screening met TRUS-triage niet verantwoord is als bevolkingsonderzoek, is het dat ook niet voor de controlegroep in deze studie.^{2,3}

Volgens de commissie kan de studie niet tot een beleidswijziging leiden als volgens de hypothese alleen aannemelijk kan worden gemaakt, dat MRI-triage minstens net zo goed is als TRUS-triage: TRUS is vele malen goedkoper dan MRI en MRI-triage kan niet acceptabel zijn als het niet bewezen beter is.

Als primaire uitkomstmaat hanteert de aanvrager een maat voor tumoragressiviteit, de Gleasonscore. Deze score is volgens de commissie ontoereikend om het vervolgbeleid voor een individuele patiënt volledig op af te stemmen.⁴ Met een score kleiner dan zeven (het afkappunt in de aanvraag) is de kans om uiteindelijk te overlijden aan prostaatkanker niet voldoende lager dan met een score groter of gelijk aan zeven (10 tegen 29 procent).

Betrouwbare schattingen over de sensitiviteit en specificiteit van (endorectale multiparametrische) MRI binnen bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker

met de PSA-test ontbreken, maar vooralsnog lijkt MRI weinig toegevoegde waarde te hebben.⁵ Ook is niet duidelijk waarom voor de meer bewerkelijke endorectale multiparametrische methode gekozen is.⁶

Een afkappunt van 2,0 ng/ml voor een positieve PSA-test is heel laag. Deze keuze is opmerkelijk omdat het gebruikelijke afkappunt van 4,0 ng/ml al gepaard gaat met 25 procent verwijzingen en een aanzienlijke kans op foutpositieve uitslagen en overdiagnose. De commissie vindt het risico voor de deelnemers van een lager afkappunt niet aanvaardbaar.

Nu de commissie concludeert dat niet voldaan wordt aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid komt zij, conform eerdere adviezen, er niet aan toe de aanvraag aan de overige wettelijk criteria te toetsen.⁷

Conclusie en advies

De aanvraag voldoet volgens de commissie niet aan de wettelijke criteria van de WBO. De commissie adviseert de minister van VWS de gevraagde vergunning niet te verlenen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population screening act: prostate cancer screening using MRI. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/37

In this advisory report, the Committee on Population Screening of the Health Council evaluates a license application from the Erasmus Medical Centre, Rotterdam and the University Medical Centre St Radboud, Nijmegen. The application relates to a population screening pilot for prostate cancer. Based on the Population Screening Act (WBO), a license is required from the minister of Health, Welfare and Sport. The minister asked the Health Council to advise her on the license application. To this end, the Committee on Population Screening of the Council evaluated the application based on the WBO.

Background

According to a large-scale population screening trial, screening using the prostate-specific antigen (PSA) test leads to a drop in prostate cancer mortality.¹ However, this effect took years to become apparent. The disadvantages such as (over) diagnosis and (over) treatment and consequences thereof, such as impotence and incontinence, are immediate. Internationally, the belief remains that population screening for prostate cancer using PSA testing is irresponsible as long as it has not been demonstrated that the benefits of screening outweigh the disadvantages.

The planned study

The application is for a scientific population screening study into prostate cancer using the PSA test (PSA screening). According to the project proposal, a total of 15,000 men from Rotterdam aged 40 to 70 years old will be invited to take part. Random chance will assign men to follow-up positive PSA tests – with a cutoff value greater than or equal to 2.0 ng/ml – using either Transrectal Ultrasonography (TRUS triage) or Magnetic Resonance Imaging (MRI triage). During TRUS, a standard of at least 6 biopsies (tissue samples) are taken of as many areas of the prostate (sextant biopsy). MRI yields a more detailed image of the prostate. According to the applicant, MRI triage will lead to fewer biopsies being needed and, when necessary, a lower average number of biopsies (2 to 4) because only observed abnormalities are biopsied. A disadvantage is that a man with abnormalities has to undergo an MRI twice (requiring a trip from Rotterdam to Nijmegen): once for diagnostic testing, once for the biopsy.

Scientific integrity

The Committee rules negatively on the scientific integrity of the application. It compares the study proposal with a phase three pragmatic study, for which it has been internationally agreed upon that the control group must be monitored using the currently (most) responsible (effective and safe) test. The PSA test remains the primary test in this design, and as PSA screening with TRUS triage is no considered responsible population screening, it is also inappropriate as a control for this study.

According to the Committee, the study cannot lead to a change in policy if the hypothesis can only raise the likelihood that MRI triage is at least equivalent to TRUS triage: TRUS is far cheaper than MRI, and MRI triage cannot be acceptable if not demonstrably better.

The primary outcome measure used by the application is a measure for tumour aggressiveness, the Gleason score. According to the Committee, this score is insufficient for determining full follow-up policy for an individual patient.⁴ For a score of less than 7 (the cutoff in the application), the odds of eventually dying of prostate cancer are not sufficiently lower than for a score greater than or equal to seven (10 versus 29 percent).

Reliable estimates of sensitivity and specificity of (endorectal multi parametric) MRI within population screening for prostate cancer using the PSA test are lacking, but for now, MRI appears to have little added value.⁵ It also remains

unclear why the more complicated endorectal multi parametric method was selected.⁶

A cutoff of 2.0 ng/ml for a positive PSA test is very low. This choice is surprising, as the usual cutoff of 4.0 ng/ml is already associated with 25 percent referred men and a significant risk of false positive results and over diagnosis. The Committee feels the risks of a lower cutoff for study subjects to be unacceptable.

As the Committee concludes the study fails to meet the criterion for scientific integrity, it has not – in accordance with past advisory reports – tested the application for conformity to the remaining legal criteria.

Conclusion and recommendation

The application does not meet the legal criteria outlined in the Population Screening Act (WBO). The Committee recommends the Minister of Health, Welfare and Sport to deny the requested license.

Inleiding

Dit advies gaat over een wetenschappelijk onderzoek naar 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). Alvorens over dergelijke aanvragen een besluit te nemen, vraagt de minister krachtens de WBO de Gezondheidsraad om advies.

1.1 Achtergrond

Cijfers uit de periode 1999 tot 2003 in Nederland (www.cijfersoverkanker.nl) laten zien dat bijna 7 procent van de mannen gedurende de loop van hun leven prostaat­kanker krijgen (het cumulatieve risico vanaf de geboorte tot de leeftijd van 75 jaar). In 2009 werden in Nederland 10.166 nieuwe gevallen van prostaat­kanker geregistreerd. Het is bij mannen de meest voorkomende vorm van kanker. In 2009 stierven 2.492 mannen aan deze vorm van kanker en de gemiddelde vijf­jaarsoverleving (over de periode 2004 tot 2008) na de diagnose prostaat­kanker is 86 procent. Prostaat­kanker geeft in een vroeg stadium vrijwel nooit klachten en het natuurlijk beloop is niet goed te voorspellen: veel mannen worden er oud mee en sterven aan iets anders.

Over risicofactoren voor prostaat­kanker is nog weinig bekend, zodat er geen doeltreffende preventie mogelijk is. Onderzocht wordt of vroege opsporing (screening) van mannen met prostaat­kanker werkt. Sinds 1979 is het mogelijk

om het gehalte aan prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed te bepalen. Mondiaal zijn er resultaten van drie gerandomiseerde studies naar het effect van screening op sterfte aan prostaatkanker in de algemene bevolking: de *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO-) trial* met 77.000 mannen van 55 tot 75 jaar, de *European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* in acht Europese landen met 162.000 mannen van 55 tot 70 jaar en een veel kleinere studie uit Zweden met 9.026 mannen.⁸⁻¹⁰ Van deze studies werden in 2009 en 2011 de eerste resultaten gepubliceerd.^{1,11,12} Alleen in de ERSPC kon een daling van prostaatkankersterfte in de groep die screening kreeg aangeboden worden aangetoond. Deze sterftedaling kon echter pas na tien jaar met voldoende statistische zekerheid vastgesteld worden. De auteurs suggereren dat de sterftedaling verder door zal zetten met langere follow-up, maar in de Zweedse studie gaat de overlevingscurve van de gescreende mannen na 15 jaar follow-up langzaam weer naar de curve van de controlegroep toe. Anderzijds zijn er auteurs die vinden dat de resultaten van de ERSPC het effect van screening op prostaatkankersterfte onderschatten en dat de werkelijke sterftedaling mogelijk hoger zal zijn.¹³

Omgerekend blijkt uit de ERSPC dat er 1.410 mannen gescreend moeten worden en 48 mannen behandeld moeten worden om een sterfgeval aan prostaatkanker te voorkomen. Overdiagnostiek en overbehandeling zijn dan ook een groot probleem met PSA-screening. Bij behandeling treden vaak complicaties op, zoals urine-incontinentie en impotentie. Deze nadelen treden direct op, terwijl het eventuele voordeel vele jaren op zich laat wachten.

De voorlopige conclusie, ook van de ERSPC onderzoekers zelf, is dat de voordelen van PSA-screening niet opwegen tegen de nadelen.¹ Die conclusie wordt internationaal breed gedragen.¹⁴⁻¹⁷ In Finland kunnen huisartsen routinematig PSA-screening aanvragen voor hun patiënten: in 1999 was het percentage dat routinematig PSA-testen aanvroeg voor de patiënten in de eigen praktijk nog achttien procent en dat daalde in 2007 naar negen procent.¹⁸ Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG, ngh.artsennet.nl) concludeert dat bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker nog niet is aangewezen. KWF Kankerbestrijding adviseert mannen die overwegen zich te laten testen hierover eerst met hun huisarts te overleggen.

Omdat prostaatkankerscreeningspecifieke sterftedaling nog relatief onzeker is terwijl de nadelen wel zeker zijn en vaak voorkomen, is het begrijpelijk dat wetenschappers proberen om de verhouding tussen voor- en nadelen te verbeteren. Deze vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam gaat over een dergelijk onderzoek.

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking¹⁹ 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 Bevolkingsonderzoek 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:

- of het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of 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 11 maart 2011 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies over de vergunningaanvraag van het Erasmus MC. De commissie heeft schriftelijk nadere vragen gesteld, die de aanvrager op 9 juni 2011 heeft beantwoord.

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. Mannen in de leeftijd tussen de 55 en 70 jaar krijgen PSA-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) en het is wetenschappelijk onderzoek: het draait om een gerandomiseerde vergelijking van PSA-screening met MRI of TRUS (zie hoofdstuk 2) na een positieve PSA-test. Dit betekent dat de commissie het projectvoorstel moet toetsen aan de wettelijke criteria.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie het projectvoorstel en in hoofdstuk 3 toetst zij het projectvoorstel aan de wettelijke criteria van de WBO. In hoofdstuk 4 beschrijft de commissie haar conclusie en het advies aan de minister.

De aanvraag

2.1 Het onderzoeksvoorstel

Het onderzoeksvoorstel in de aanvraag heeft de opzet van een gerandomiseerd interventieonderzoek met een controlegroep. De doelgroep betreft mannen met een leeftijd tussen 55 en 70 jaar uit de regio Rotterdam. In totaal zullen 15.000 mannen worden uitgenodigd. Vooraf wordt door loting bepaald wie wordt ingedeeld in de interventie- en wie in de controlegroep.

Alle mannen worden uitgenodigd voor een PSA-test. De deelnemers met een PSA-testuitslag van 2,0 ng/ml of hoger worden verwezen voor nader onderzoek. De aanvrager kiest voor dit afkappunt, dat veel lager is dan het meer gebruikelijke afkappunt van 4,0 ng/ml, omdat ook mannen met een uitslag tussen 2,0 en 4,0 ng/ml prostaatcancer kunnen hebben.^{20,21} Net als in de ERSPC krijgt de controlegroep na een positieve PSA-test Transrectale Ultrasonografie (TRUS) aangeboden (TRUS-triage).¹⁰ De interventiegroep krijgt in plaats van TRUS een *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) aangeboden als de PSA-test positief is (MRI-triage).

In de aanvraag veronderstellen de onderzoekers met hun onderzoek te kunnen aantonen dat MRI-triage net zo goed is of beter dan TRUS-triage, met als primaire uitkomstmaat een Gleasonscore van 7 of hoger. De Gleasonscore is een maat voor agressiviteit van prostaatcancer; een hogere score duidt op meer agressiviteit. Een hogere score zou daarmee een proxy zijn voor een hogere kans om uiteindelijk te sterven aan prostaatcancer.⁴

2.2 TRUS

Met TRUS kan de prostaat in beeld worden gebracht. Hiertoe wordt een sonde ingebracht in het rectum van de man waarmee geluidsgolven in de richting van de prostaat worden gestuurd en via echo weer terugontvangen. Ten opzichte van MRI is TRUS relatief goedkoop, maar TRUS zou ook minder gevoelig zijn dan MRI voor het opsporen van prostaatkanker.

Een groot nadeel van TRUS is dat de prostaat moeilijk in beeld wordt gebracht en dat voor een tumor verdachte plekken nauwelijks of niet gezien kunnen worden. Daarom moeten bipten (stukjes weefsel) van de prostaat min of meer 'blind' genomen worden (zonder te weten of en waar een verdachte plek zit). Het ligt voor de hand dat er een gerede kans bestaat om naast een daadwerkelijk bestaande tumor te prikken, met als gevolg een foutnegatieve diagnose. Dat probeert men te voorkomen met behulp van een zogenoemde sextantbiopsie. Dat wil zeggen dat de prostaat virtueel in zessen wordt verdeeld (in links en rechts en in boven, midden en onder) en uit elk deel een bipt wordt genomen. Een enkele keer ziet men ook met TRUS verdachte plekken in de prostaat en zo nodig wordt daaruit nog een extra bipt genomen. Standaard neemt men tijdens TRUS in totaal dus in ieder geval zes bipten en soms nog één of twee extra bipten. Met een gestandaardiseerde sextantbiopsie komen foutnegatieve uitslagen nog steeds voor, maar minder vaak.

2.3 Prostaatbiopsie

Prostaatbiopsie is alleen al door de sonde in het rectum een vervelend onderzoek, maar daarnaast kan het prikken met de biptnaald als onaangenaam of zelfs pijnlijk worden ervaren en treden er frequent (meestal milde) complicaties op. Vooraf krijgen de mannen antibiotica om eventuele infecties te helpen voorkomen.

In totaal treden er bij meer dan de tweederde van de mannen een of meer (milde) complicaties op. De aanvrager vermeldt op basis van eigen onderzoek als meest voorkomende complicatie nabloeden (bloed bij zaadlozing, in de urine of rectaal).²² De meest voorkomende ernstigere complicaties waren: meer dan drie dagen nabloeden bij 226 per 1.000 mannen; pijn bij 50 op de 1.000 mannen; koorts bij 35 op de 1.000 mannen en ziekenhuisopname (allen zonder fatale afloop) bij 5 op de 1.000 mannen. In de Europese richtlijn worden vergelijkbare getallen beschreven.¹⁴

De Europese richtlijn vermeldt dat in Engeland de stijging van het standaard-aantal biopten van zes naar tien niet heeft geleid tot meer complicaties. Ook in de eerder genoemde studie van de aanvrager werd geen verband gevonden tussen het aantal biopten en het optreden van complicaties.

2.4 Endorectale multiparametrische MRI

MRI is een beeldvormende techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van een sterk magnetisch veld. Elk soort weefsel vertoont magnetisme maar wel in verschillende mate. Die verschillen kunnen als beeld worden geregistreerd door het MRI-apparaat. Er zijn verschillende vormen van MRI. In deze aanvraag wordt gewerkt met een zogenoemde endorectale multiparametrische MRI met gebruik van contrastvloeistof. In dit advies wordt deze procedure aangeduid als MRI. Volgens de aanvrager is dit de best beschikbare vorm van MRI om de prostaat en de eventuele tumoren in de prostaat af te beelden en de agressiviteit (volgens de Gleasonscore) te kwantificeren. De aanvrager stelt dat hiervoor niet zozeer meer geavanceerde MRI-apparatuur nodig is, maar vooral speciaal opgeleid personeel om de gegevens te kunnen interpreteren.²³ Volgens de aanvrager kan deze vorm van MRI vooralsnog alleen in het UMC St Radboud in Nijmegen met voldoende kwaliteit worden uitgevoerd.

2.5 De voordelen van MRI ten opzichte van TRUS

De radioloog kan met MRI wel (en meestal niet met TRUS) onderscheid maken tussen gebieden in de prostaat die verdacht zijn voor een tumor of niet. Dat heeft volgens de aanvrager drie voordelen. Als er geen verdachte plekken worden gezien kan de man biopsie worden bespaard. Zonder expliciete onderbouwing schat de aanvrager dat dit geldt voor 43 procent van de mannen in de MRI-arm van het onderzoek met een positieve PSA-test.

De aanvrager verwacht nog twee voordelen van MRI door het alleen gericht bioteren van verdachte plekken met MRI. Ten eerste zouden er daardoor minder foutnegatieven kunnen zijn dan bij het 'blind' bioteren tijdens TRUS. Ten tweede kan daardoor het aantal te nemen biopten lager zijn dan het standaard aantal van zes tot acht biopten bij TRUS. De aanvrager veronderstelt dat er bij mannen met verdachte plekken maximaal vier biopten nodig zijn.

2.6 De nadelen van MRI ten opzichte van TRUS

MRI heeft ten opzichte van TRUS ook een aantal nadelen, blijkt uit de onderzoeksaanvraag. Zo moeten mannen als er verdachte plekken op de MRI worden gezien, nog een keer terugkomen voor de bipten. Met TRUS worden de bipten direct genomen tijdens de echo. Met deze vorm van MRI kan dat niet, want de resultaten moeten eerst geïnterpreteerd worden volgens de multiparametrische methodiek. Daarbij komt dat in Nederland de voorgestelde endorectale multiparametrische MRI van de prostaat voorlopig alleen met voldoende kwaliteit in het UMC St Radboud in Nijmegen kan worden uitgevoerd. Dat betekent dat alle PSA-positieve mannen in de interventiegroep minimaal één keer (43 procent) en bij verdachte plekken twee keer (57 procent) van Rotterdam naar Nijmegen moeten reizen voor een MRI. Voor de reis naar Nijmegen is in een onkostenvergoeding voorzien. De tijd tussen de twee MRI's en de terugkoppeling van de MRI-uitslag, zijn onduidelijk: de uitslag kan niet (zoals gebruikelijk) tijdens een vervolgsconsult worden besproken. Om het reizen te beperken wil de aanvrager proberen de mannen met verdachte plekken op dezelfde dag ook te bipteren. Daarbij is wel een punt in hoeverre er voldoende tijd is om de uitslag goed te bespreken met de patiënt.

Een ander nadeel van MRI is, dat er contrastvloeistof nodig is. De contrastvloeistof wordt toegediend via een infuus en dat kan als onaangenaam worden ervaren. Soms zijn mensen er allergisch voor. Naar verwachting komt een milde allergie voor bij 1 op de 10.000 mannen en een ernstige reactie bij 1 op de 100.000 mannen. Bij een ernstige reactie komt zwelling van gezicht, luchtwegen en mond voor en ook een shock is mogelijk. In theorie is een dergelijk allergische reactie levensbedreigend, maar de kans op een fatale afloop is waarschijnlijk vrijwel verwaarloosbaar.²⁴ De kans op een allergische reactie is aanmerkelijk hoger als de man al eerder een allergische reactie op contrastvloeistof (bij een röntgenfoto, CT-scan of MRI) heeft doorgemaakt. Door vragenlijst gestuurde interviews voorafgaand aan het onderzoek zal de aanvrager inventariseren of er van allergie voor contrastvloeistof sprake kan zijn.

Tot slot zullen niet alle mannen de MRI kunnen ondergaan. Mensen met flink overgewicht passen niet in de vrij krappe buis en ook komt het voor dat mensen met claustrofobie er uiteindelijk niet in durven. Ook mensen bij wie metaal aanwezig is in het lichaam kunnen vaak geen MRI ondergaan, omdat magnetische velden worden verstoord door metalen. Dat kan al gebeuren bij heel weinig metaal dat op een andere plaats in het lichaam zit, zoals een metalen splinter in het oog of een metalen aneurysmaclip in de hersenen. Ook mensen met een pace-

maker, defibrillator, een neurostimulator in het wervelkanaal, insulinepomp, gehoorbeenprothese of blaasstimulator mogen volgens de informatie de MRI-onderzoekskamer niet in. De aanvrager zal de bestaande MRI-richtlijnen toepassen om te bepalen of en onder welke voorwaarden de man de MRI kan ondergaan.

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie de vergunningaanvraag en toetst zij deze aan de wettelijke criteria: de wetenschappelijke deugdelijkheid van het bevolkingsonderzoek, de mate waarin de studie in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen en de nut-risicoverhouding van het onderzoek. Een vergunning moet volgens de WBO worden geweigerd als aan een of meer van de genoemde criteria niet kan worden voldaan.

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 *PSA-screening met TRUS-triage*

De aanvrager presenteert PSA-screening met TRUS-triage alsof het standaardzorg zou betreffen. Maar, zoals beschreven in hoofdstuk 1, is de internationaal breed gedragen conclusie op dit moment dat de voordelen van deze screening niet opwegen tegen de nadelen. De commissie constateert dan ook dat er vooralsnog geen sprake is van een duidelijk bewezen effectiviteit die opweegt tegen de grote nadelen van screening.¹⁶ Ook de aanvrager zelf heeft overigens meer dan eens geconcludeerd dat PSA-screening met TRUS-triage niet geschikt is voor bevolkingsonderzoek.^{10,25}

De commissie vergelijkt de voorgestelde studie met een fase drie pragmatisch onderzoek (*phase III pragmatic trial*).²⁶ Voor dergelijke vergelijkende studies zijn internationaal regels vastgesteld. Zo moet de controlegroep onderzocht

worden met de huidige meest verantwoorde (effectieve en veilige) test.^{26,27} Omdat PSA-screening met TRUS-triage niet gerechtvaardigd is als bevolkingsonderzoek voor de totale groep mannen is het ook geen verantwoorde test voor de controlegroep van het onderzoeksvoorstel.^{2,3}

3.1.2 *Het afkappunt voor PSA*

De commissie constateert dat de aanvrager kiest voor een laag afkappunt voor een positieve PSA-test, namelijk 2,0 ng/ml waar 4,0 ng/ml gebruikelijk is.^{20,21} Met een afkappunt van 3,0 ng/ml zoals in de ERSPC is het percentage verwijzingen al 25 procent en het percentage foutpositieven, de overdiagnose en overbehandeling een groot probleem.²⁸ De commissie concludeert dat het verwijzen van alle mannen met een afkappunt van 2 ng/ml onverantwoord is. Het zou leiden tot te veel extra verwijzingen en iatrogene schade. Volgens de gegevens van de ERSPC zou het aantal verwijzingen kunnen toenemen tot 35 procent van het totaal aantal gescreende mannen en de kans op foutpositieven neemt flink toe naarmate de PSA-uitslag lager is.¹⁰

3.1.3 *De hypothese en de Gleasonscore*

De aanvrager kiest voor een studieopzet waarmee kan worden bewezen dat PSA-screening met MRI-triage minstens net zo goed is als met TRUS-triage. In een dergelijke opzet kan niet worden aangetoond dat MRI-triage beter is. De commissie vindt dit onacceptabel. TRUS is vele malen goedkoper dan MRI en minder bewerkelijk (zie 2.6 voor de uitsluitingen bij MRI). Hierdoor zou MRI-triage, bij gelijke effectiviteit, nooit kosteneffectief kunnen zijn. Aangezien TRUS-triage niet goed genoeg is voor bevolkingsonderzoek, kan een even slechte MRI-triage ook niet acceptabel zijn.

Daarbij komt dat de primaire uitkomstmaat voor het onderzoek in de aanvraag niet prostaatkankersterfte is, maar de zogenoemde Gleasonscore. Daarvoor beoordeelt de patholoog op een schaal van een tot vijf de tumorgraad van alle bipten. De optelsom van de twee meest voorkomende tumorgraden is de Gleasonscore, die doordoor kan variëren van twee tot tien. Gemiddeld geldt, hoe hoger de score hoe slechter de prognose. Toch blijkt uit een Zweedse studie dat met de Gleasonscore prostaatkankersterfte niet goed voorspeld kan worden.⁴ Zonder de Gleasonscore mee te nemen was de overleving in deze studie gemiddeld 18 procent. Voor mannen met een Gleasonscore van zeven of meer was dit gemiddeld 29 procent en voor mannen met een Gleasonscore beneden de zeven gemiddeld 10 procent. Dit verschil is volgens de commissie te beperkt om op

basis hiervan verantwoorde beslissingen voor de individuele patiënt te maken in een bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. Ook in de literatuur vindt men een MRI-geleide aanpak alleen op basis van Gleasonscore ontoereikend.²⁹ De commissie concludeert dan ook dat de voorspellende waarde van de Gleasonscore voor prostaatkankersterfte niet voldoende is. Zelfs als met MRI-triage meer mannen met een hogere Gleasonscore zouden worden ontdekt dan met TRUS-triage, staat daarmee niet meteen vast dat MRI-triage ook het gewenste effect zou hebben op prostaatkankersterfte. Het onderzoek zou daarom volgens de commissie met deze opzet het bestaande beleid niet kunnen wijzigen.

3.1.4 MRI-triage

Betrouwbare schattingen over sensitiviteit en specificiteit van MRI binnen bevolkingsonderzoek met de PSA-test als de primaire test zijn er volgens de commissie nog niet. In ieder geval verandert er niets aan het aantal verwijzingen voor een positieve PSA-test. Er is enig onderzoek gedaan naar de zogenoemde multiparametrische MRI voor de diagnose van prostaatkanker, vooral in klinische settings met verschillende studiedesigns en veelal vrij kleine aantallen patiënten.^{30,31} Uit de literatuur wordt niet duidelijk waarom voor endorectale multiparametrische MRI gekozen moet worden om prostaatkanker vast te stellen of uit te sluiten, zoals de aanvrager voorstelt.^{6,32} Er is nog geen sprake van consensus over de te volgen MRI-methode binnen een eventueel bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. Mogelijk kan een simulatiestudie worden uitgevoerd naar de mogelijkheden en beperkingen van (endorectale multiparametrische) MRI binnen bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met de PSA-test.

De commissie constateert dat MRI op het terrein van prostaatkankeronderzoek in ontwikkeling is, maar dat MRI vooralsnog niet geschikt lijkt voor grootschalig proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.⁵

3.1.5 Conclusie

De commissie concludeert dat het projectvoorstel niet voldoet aan het criterium van wetenschappelijke deugdelijkheid.

3.2 Overige wettelijke criteria

De vergunning moet volgens de WBO al worden geweigerd als aan één van de drie criteria niet kan worden voldaan. Nu de commissie concludeert dat niet vol-

daan wordt aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid, komt zij niet toe aan de toetsing van het beschreven project aan de overige wettelijk criteria.⁷

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 PSA-testen ‘door het lot bepaald’ gevolgd door TRUS of MRI als de PSA-test positief is, met als doel te bepalen of MRI-triage minstens even goed is als TRUS-triage. De commissie heeft vastgesteld dat de aanvraag een combinatie betreft van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. Daartoe heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad de aanvraag getoetst aan de criteria van de WBO.

De commissie concludeert dat de aanvraag niet voldoet aan het wettelijke criterium van wetenschappelijke deugdelijkheid:

- zowel internationaal als nationaal staat vast dat PSA-screening met TRUS-triage als de PSA-test positief is niet verantwoord is als bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. Daarom is het ook geen verantwoorde test voor de controlegroep in een proefbevolkingsonderzoek
- De doelstelling is om te bewijzen dat PSA-screening met MRI-triage minstens net zo goed is als met TRUS-triage. TRUS is echter vele malen goedkoper en minder bewerkelijk, waardoor een even effectieve MRI-triage nooit kosteneffectief kan zijn. En omdat TRUS-triage niet goed genoeg is voor bevolkingsonderzoek zal een even slechte MRI-triage dat ook niet zijn. Daarom is de doelstelling ondeugdelijk

- het probleem van foutpositieven, overdiagnose en overbehandeling is al zeer groot bij het meer gebruikelijke afkappunt van 4,0 ng/ml voor een positieve PSA-test. Dat wordt met het zeer lage afkappunt van 2,0 ng/ml nog groter en is daarom niet verantwoord
- MRI is nog onvoldoende als diagnostische test onderzocht bij patiënten en niet voldoende gestandaardiseerd, zodat inzet in wetenschappelijk onderzoek naar vroegdiagnostiek op grote schaal in een bevolkingsonderzoek vooralsnog niet verantwoord is.

Op basis van de toetsing adviseert de commissie de minister de gevraagde vergunning niet te verlenen.

Literatuur

- 1 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.
 - 2 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: een beslissing bij prostaatkankerscreening (1). Den Haag: Gezondheidsraad; 2010 publicatienr. 2010/02WBO.
 - 3 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: een beslissing bij prostaatkankerscreening (2). Den Haag: Gezondheidsraad; 2010; publicatienr. 2010/03WBO.
 - 4 Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol* 2006; 175(4): 1337-1340.
 - 5 Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol* 2011; 59(4): 495-497.
 - 6 Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Zamecnik P, Schlemmer HP, Scherr MK. [Diffusion-weighted MRI of the prostate]. *Radiologe* 2011; 51(3): 205-214.
 - 7 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de GezondheidsRisicoTest. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009; publicatienr. 2009/02WBO.
 - 8 Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D et al. 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.
 - 9 Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46(6): 717-723.
-

- 10 Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T et al. The story of the European
Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003; 92 Suppl 2: 1-13.
- 11 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from
a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-1319.
- 12 Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening
trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011; 342: d1539.
- 13 Hanley JA. Mortality reductions produced by sustained prostate cancer screening have been
underestimated. *J Med Screen* 2010; 17(3): 147-151.
- 14 EAU. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N et al. Guidelines on
prostate cancer. *European Association of Urology*; 2011.
- 15 Barry MJ. Screening for prostate cancer--the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;
360(13): 1351-1354.
- 16 Law M. What now on screening for prostate cancer? *J Med Screen* 2009; 16(3): 109-111.
- 17 Shteynshlyuger A, Andriole GL. Prostate cancer: to screen or not to screen? *Urol Clin North Am*
2010; 37(1): 1-9, Table.
- 18 Pogodin-Hannolainen D, Juusela H, Tammela TL, Ruutu M, Aro J, Maattanen L et al. Prostate cancer
screening: a survey of attitudes and practices among Finnish physicians in 1999 and 2007. *J Med
Screen* 2011; 18(1): 46-49.
- 19 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).
- 20 Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ et al. Operating
characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower.
JAMA 2005; 294(1): 66-70.
- 21 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of
prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J
Med* 2004; 350(22): 2239-2246.
- 22 Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk
factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-
based screening program. *Urology* 2002; 60(5): 826-830.
- 23 Barentsz J, Dickinson L, Sciarra A. Re: Axel Heidenreich. Consensus Criteria for the Use of
Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer: Not Ready for
Routine Use. *Eur Urol* 2011;59:495-7. *European Urology* 2011; 60(1): e5-e6.
- 24 Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs
low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156(4): 825-832.
- 25 Schröder FH. Stratifying Risk - The U.S. Preventive Services Task Force and Prostate-Cancer
Screening. *N Engl J Med* 2011.
- 26 Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical epidemiology: principles, methods, and applications for clinical
research*. Jones and Bartlett Publishers; 2009.
- 27 Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. *Clinical trials*. Academic Press; 1980.
-

- 28 Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57(1): 79-85.
- 29 Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011; 259(3): 775-784.
- 30 deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008; 63(7): 774-782.
- 31 Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25(1): 146-152.
- 32 Lee SH, Park KK, Choi KH, Lim BJ, Kim JH, Lee SW et al. Is endorectal coil necessary for the staging of clinically localized prostate cancer? Comparison of non-endorectal versus endorectal MR imaging. *World J Urol* 2010; 28(6): 667-672.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 11 maart 2011 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport de onderstaande adviesaanvraag in verband met de WBO voor bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker:

Op 25 januari 2011 ontving ik een aanvraag van Het Erasmus MC te Rotterdam en het St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Het betreft een onderzoek naar opsporing van prostaatkanker door middel van multiparametrisch MRI of transrectale ultrasonografie.

Ik ben van oordeel dat er sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd. Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport, namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid
(w.g.)
prof. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts maatschappij & gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. A.C.J.W. Janssens
hoogleraar epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
 - mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim
gezondheidsjurist, Met Recht, Amsterdam
-

- prof. dr. M.H. Prins (*tot 6 juli 2011*)
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr F. Sturmans (*tot 6 juli 2011*)
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboud Universiteit Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg
hoogleraar kindergeneeskunde en metabole ziekten, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboud Universiteit Nijmegen
- dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

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

schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.