

PSA-test voor vroege opsporing van prostaatkanker

Nr. 2017/06D, Den Haag 21 juni 2017

Achtergronddocument bij:

Maat houden met medisch handelen

Nr. 2017/06, Den Haag 21 juni 2017

Gezondheidsraad



inhoud

Casus in het kort	3
01 Opsporing van prostaatkanker: historisch overzicht	5
02 Beantwoording vragen minister van VWS	7
2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?	7
2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?	9
2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?	14
03 Conclusie	15
Literatuur	16



casus in het kort

In Nederland wordt per jaar bij meer dan 10.000 mannen prostaatkanker vastgesteld. Prostaatkanker komt vooral bij oudere mannen veel voor. Het is een vorm van kanker die over het algemeen langzaam groeit. In sommige gevallen groeit de tumor echter snel en kan de kanker uitzaaien naar andere organen. In die situatie is de kanker minder goed te behandelen en is de overlevingskans aanzienlijk kleiner.

De PSA-test

Vooraf bij snel groeiende tumoren zou vroege opsporing veel gezondheidswinst kunnen opleveren. Sinds de jaren negentig wordt hiervoor gebruikgemaakt van de zogenoemde PSA-test, waarbij het ‘prostaat-specifiek antigeen’ (PSA) in het bloed wordt gemeten. PSA is een eiwit dat alleen door de prostaat wordt aangemaakt. Het circuleert in kleine hoeveelheden in het bloed van gezonde mannen. Wanneer een man prostaatkanker heeft, is de PSA-waarde in het bloed vaak verhoogd. Een ‘normale’ waarde van PSA bestaat echter niet; ook bij gezonde mannen kan de PSA-waarde verhoogd zijn.

Richtlijnen voor screening op PSA

De PSA-test geeft dus geen zekerheid over de aanwezigheid van prostaatkanker. De uitslag is veeleer een risico-inschatting. De Nederlandse

richtlijnen voor screening op PSA adviseren om deze reden om terughoudend te zijn met het gebruik van de test. Het risico op ‘vals alarm’ (overdiagnose) en onnodige medische interventies (overbehandeling) is in de gegeven omstandigheden namelijk groot.

Niettemin heeft het gebruik van de PSA-test in Nederland de afgelopen vijftien jaar een enorme vlucht genomen. Achterliggende redenen hiervoor waren onder meer: groeiende onzekerheid bij mannen en sociale druk van vrienden en familie.

Onderzoek naar opbrengst PSA-screening

In 2009 zijn de eerste resultaten verschenen van twee grootschalige ‘randomized controlled trials’ (RCT’s) naar PSA-screening. Uit één van deze onderzoeken, verricht in Europa, bleek dat PSA-screening leidt tot sterftereductie onder mannen met prostaatkanker, maar wel ten koste van relatief veel overdiagnose en overbehandeling. Om één sterfgeval te voorkomen moesten 1.410 mannen worden gescreend en 48 mannen worden behandeld bij wie de kanker zonder screening nooit tot klachten, laat staan de dood, zou hebben geleid. Vanwege deze slechte kosten/batenverhouding is PSA-screening in Nederland nooit opgenomen in het bevolkingsonderzoek.

Kenmerken van ongewenste medicalisering in deze casus

Deze casus vertoont een drietal kenmerken van ongewenste medicalisering:



1. De introductie van PSA-test heeft de diagnostische mogelijkheden om prostaatkanker op te sporen verruimd. Verruiming van de indicatie om te testen leidt echter tot *overtesten*.
2. Hiermee is de kans toegenomen dat de diagnose prostaatkanker ten onrechte wordt gesteld, zodat er sprake is van *overdiagnose*.
3. Wanneer de diagnose prostaatkanker op basis van een PSA-testuitslag vaker ten onrechte wordt gesteld zal dit tot gevolg hebben dat ook vaker een behandeling wordt ingezet zonder medische noodzaak, zodat er sprake is van *overbehandeling*.

Tabel 1 vermeldt de verschillende kenmerken van ongewenste medicalisering die in deze casus aan de orde zijn.

Tabel 1. Kenmerken van ongewenste medicalisering

Kenmerken van ongewenste medicalisering	Casus PSA-test voor opsporing van prostaatkanker
Definiëren van nieuwe ziektes of uitbreiding van bestaande ziekte-definities	
Indicatieverruiming	x
Overtesten	●
Overdiagnose	x
Overbehandeling	x

In de tabel is met een ● weergegeven welke (hoofd)vorm van medicalisering (al dan niet gewenst) de betreffende casus illustreert, en met een x welke overige vormen er verder een rol in spelen.

Leeswijzer

Voor de beschrijving van deze casus vormen de vragen in de adviesvraag van de minister van VWS de leidraad:

1. *Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?*

Bij de beantwoording van deze vraag brengen we de toename van het aantal gediagnosticeerde gevallen van prostaatkanker in de periode 1990-2015 in beeld, gecorrigeerd voor demografische factoren. We gaan ook na in hoeverre deze volumetoename kan worden toegeschreven aan een verruiming van de indicatie voor het instellen van diagnostisch onderzoek in het eerste decennium van deze eeuw. Ook belichten we alternatieve verklaringen voor toegenomen incidentie van prostaatkanker tussen 2002 en 2010.

2. *Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?*

Bij de beantwoording van deze vraag kijken we naar het belangrijkste mechanisme van ongewenste medicalisering in deze casus: overtesten door verruiming van de indicatie voor het inzetten van de PSA-test. Aan de orde komen onder andere de indicatieverruiming in Nederlandse en internationale richtlijnen voor de diagnose en behandeling van prostaatkanker, de argumenten voor de indicatieverruiming die in deze richtlijnen is doorgevoerd tussen 2000 en 2012 en de vraag in hoeverre er een verband aanwijsbaar is tussen indicatieverruiming en overbehandeling.

3. *Wat zijn in deze casus de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?*

Voor de beantwoording van deze vraag hebben we ons toegespitst op de kosten van het toegenomen aantal gevallen van gediagnosticeerde prostaatkanker. Is het mogelijk om kwantitatief te bepalen hoe de indi-



catieverruiming voor het inzetten van de PSA-test bijdraagt aan deze kosten? Verschillende studies doen hierover uitspraken.

Om de vragen in context te plaatsen, volgt eerst een kort historisch overzicht.

01 opsporing van prostaatkanker: historisch overzicht

In Nederland wordt er per jaar bij meer dan 10.000 mannen prostaatkanker vastgesteld. Het is daarmee de vijfde meest voorkomende kanker-soort. Ieder jaar sterven in Nederland ongeveer 2.600 mannen aan de gevolgen van prostaatkanker.¹

Prostaatkanker komt vooral voor bij oudere mannen. Prostaatkanker (een kwaadaardige tumor in de prostaat) groeit vaak langzaam. De ziekte is daarom over het algemeen goed te behandelen. In sommige gevallen groeit de tumor echter snel en kan de kanker uitzaaien naar andere organen. In die situatie is de kanker minder goed te behandelen en is de overlevingskans aanzienlijk kleiner.² Bij vroege opsporing kan voorkomen worden dat de tumor zich lokaal en via metastasen verspreidt. Vooral bij snel groeiende tumoren zou dat veel gezondheidswinst kunnen opleveren.

Opsporingstechniek jaren negentig: transrectale echografie en biopsie

Om de prognose voor het verloop van prostaatkanker te verbeteren is vroege opsporing van belang. Lokale behandeling van de kanker is dan nog goed mogelijk, zodat de schade beperkt kan blijven. In de jaren negentig werd in Nederland vooral gebruikgemaakt van transrectale echografie om prostaatkanker op te sporen, gevolgd door een biopsie bij positieve bevindingen.³ Deze techniek kent een goede sensitiviteit (tussen 86 en 90); de specificiteit ligt echter slechts tussen de 41 en 60. Het grootste nadeel hiervan is dat bij een groot deel van de patiënten ten onrechte een biopsie wordt verricht.⁴

Vanaf 2002: steeds vaker screening op PSA

Vanaf 2002 nam het gebruik van PSA-tests in Nederland toe.³ PSA (prostaat-specifiek antigeen) is een eiwit dat elke prostaatcel aanmaakt. Het zit in zaadvocht, maar er komt altijd ook wat van dit eiwit in het bloed terecht. Bij verschillende prostaataandoeningen, waaronder kanker, kan er méér PSA in het bloed terechtkomen. Bij mannen kan de PSA-waarde worden bepaald om na te gaan of er sprake zou kunnen zijn van prostaatkanker. Echter, een verhoogde PSA-waarde is niet een uniek kenmerk van prostaatkanker. Er kunnen ook andere oorzaken zijn. Regelmatig wordt ook een verhoging van het PSA gemeten zónder aanwijsbare oorzaak. En het omgekeerde komt eveneens voor: bij een normaal PSA-gehalte kan toch sprake zijn van prostaatkanker. In zo'n geval geeft een PSA-test een fout-



negatieve uitslag.

Twee kritische studies over PSA-screening: ERSPC en PLCO

In 2009 werden de eerste resultaten gepubliceerd van twee grote RCT's over PSA-screening. Een grote Amerikaans onderzoek (hierna: PLCO-studie)^a onder 76.700 mannen in de leeftijdscategorie 55-74 jaar vond geen effect van screening op prostaatkankersterfte.⁵ In het andere onderzoek, een grote Europese multicenterstudie (hierna: ERSPC-studie)^b, werd wél een relatieve reductie van sterfte aan prostaatkanker waargenomen.⁶

Volgens deze studie bedroeg de reductie 20% na een gemiddelde follow-up van negen jaar (absolute ziektespecifieke reductie van 0,71 sterfgevallen aan prostaatkanker per 1.000 man na een gemiddelde follow-up van negen jaar). Deze reductie ging echter gepaard met relatief veel overdiagnose en overbehandeling. Om één sterfgeval te voorkomen:

- moesten 1.410 mannen worden gescreend (betrouwbaarheidsinterval: 1.142-1.721);
- moesten 340 bipten worden genomen;
- moest bij 82 mannen de diagnose prostaatkanker worden gesteld;
- zou bij 48 (betrouwbaarheidsinterval: 39-51) mannen de tumor zonder screening onontdekt zijn gebleven.⁴

In de follow-up-studies uit 2012 en 2014 werden de eerste bevindingen

^a PLCO: prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening.

^b ERSPC: European randomized study of screening for prostate cancer.

bevestigd. De absolute ziektespecifieke sterftereductie nam toe, maar de screening had geen invloed op de totale sterftereductie.

Dat bij veel mannen zonder screening de tumor onontdekt zou blijven, komt doordat de snelheid waarmee de kwaadaardige prostaattumoren groeien sterk kan verschillen. Traag groeiende tumoren geven vaak geen symptomen tijdens het leven en verkorten de levensduur niet.

De agressiviteit van tumorcellen wordt uitgedrukt in de zogenoemde Gleasons score. De minimale score is 2, de maximale 10. Hoe hoger de score, des te agressiever de tumor en dus des te groter de kans op uitzaaiingen. In de hiervoor aangehaalde Europese studie had 28% van de mannen met prostaatkanker die een screening hadden ondergaan een Gleasons score van 7 of hoger, ten opzichte van 45% in de controlegroep.

NHG in 2009: grootschalig bevolkingsonderzoek niet nodig

Uit de hiervoor genoemde onderzoeken hebben het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging van Urologie (NVU) in 2009 geconcludeerd dat grootschalig bevolkingsonderzoek op prostaatkanker door middel van een PSA-bepaling niet aan te bevelen is (<https://www.nhg.org/nhg-standpunt-prostaatkankerscreening-voorlopig-niet-geindiceerd>). Ook de RCT's die na 2009 zijn verschenen, waaronder twee follow-up-studies van de ERSPC-studie van 2009, geven vooralsnog geen aanleiding tot het instellen van een grootschalig bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.⁷⁻⁹



Onderzoek uit 2014: PSA-screening beperken tot specifieke gevallen

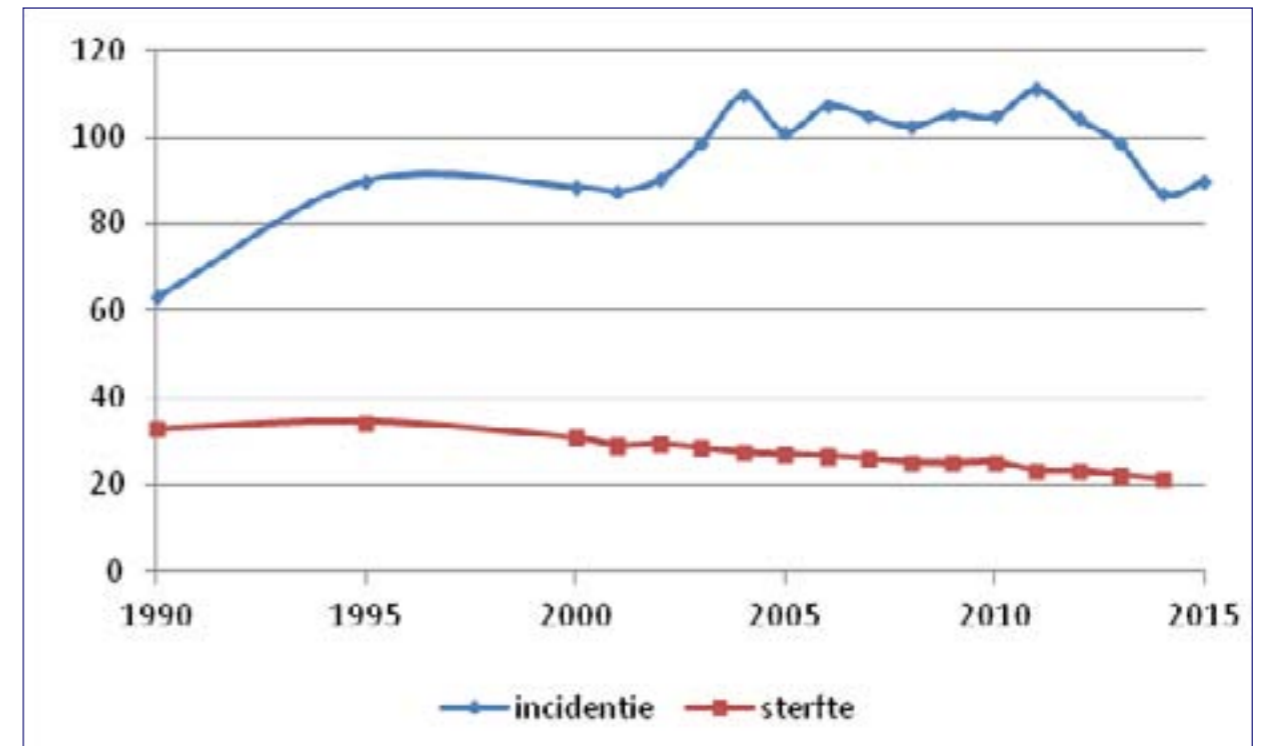
Vickers e.a. hebben in 2014 gekeken naar overdiagnose bij mannen in verschillende leeftijdsgroepen met verschillende PSA-waarden.¹⁰ De auteurs kwamen tot de conclusie dat overdiagnose bij prostaatkanker sterk kan worden gereduceerd wanneer PSA-screening wordt beperkt tot mannen ouder dan 60 jaar bij wie op jongere leeftijd een PSA-gehalte boven de 1 ng/ml is vastgesteld, en wanneer screening bij mannen ouder dan 70 alleen plaatsvindt in specifieke gevallen. Vooralsnog zijn er geen andere studies bekend die tot dezelfde conclusie zijn gekomen.

02 beantwoording vragen minister van VWS

2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?

Volumetoename gecorrigeerd voor demografische factoren

In Nederland is prostaatkanker de afgelopen decennia steeds vaker vastgesteld. Het aantal gediagnosticeerde gevallen tussen 1990 en 2015 is toegenomen van 63 per 100.000 mannen naar 90 per 100.000 mannen; zie Figuur 1. In deze cijfers is de invloed van leeftijdsverschillen in de bevolkingssamenstelling uitgeschakeld (i.e. de cijfers zijn gecorrigeerd voor demografische factoren).



Figuur 1. Voor demografische factoren gecorrigeerde cijfers over incidentie en sterfte prostaatkanker per 100.000 mannen over de periode 1990-2015. Bron: cijfersoverkanker.nl

Te zien is dat de toename van het aantal gediagnosticeerde gevallen van prostaatkanker niet lineair verloopt. Tussen 1990 en 1994 nam de incidentie van prostaatkanker sterk toe. Datzelfde geldt voor de periode 2002-2005. De toename tussen 1990 en 1994 betrof voornamelijk het aantal opgespoorde T1c-tumoren. Verantwoordelijk daarvoor zijn waarschijnlijk (a) een toegenomen 'awareness' voor prostaatkanker en (b) het gebruik van transrectale echografie als beeldvormende diagnostiek in combinatie met bipten. Na 1994 volgde een stabilisatie op een hoog niveau, tot het aantal opgespoorde gevallen van prostaatkanker opnieuw sterk steeg vanaf 2002. Na 2010 is de incidentie vervolgens weer gedaald. Het



verhoogde aantal vastgestelde gevallen van prostaatkanker tussen 2002 en 2010 zou het gevolg kunnen zijn van de introductie van de PSA-test in Nederland.

De sterfte aan prostaatkanker in Nederland is in de periode 1990-2014 gedaald. Het (voor demografische factoren gecorrigeerde) jaarlijkse sterftecijfer per 100.000 mannen bedroeg 33 in 1990 en 21 in 2014 (www.cijfersoverkanker.nl). De daling in de sterfte verloopt, in tegenstelling tot de stijging in de incidentie, wél lineair. Dit is een belangrijk gegeven, want het kan erop wijzen dat de daling in de sterfte niet samenhangt met de introductie van de transrectale echografie of de PSA-test.

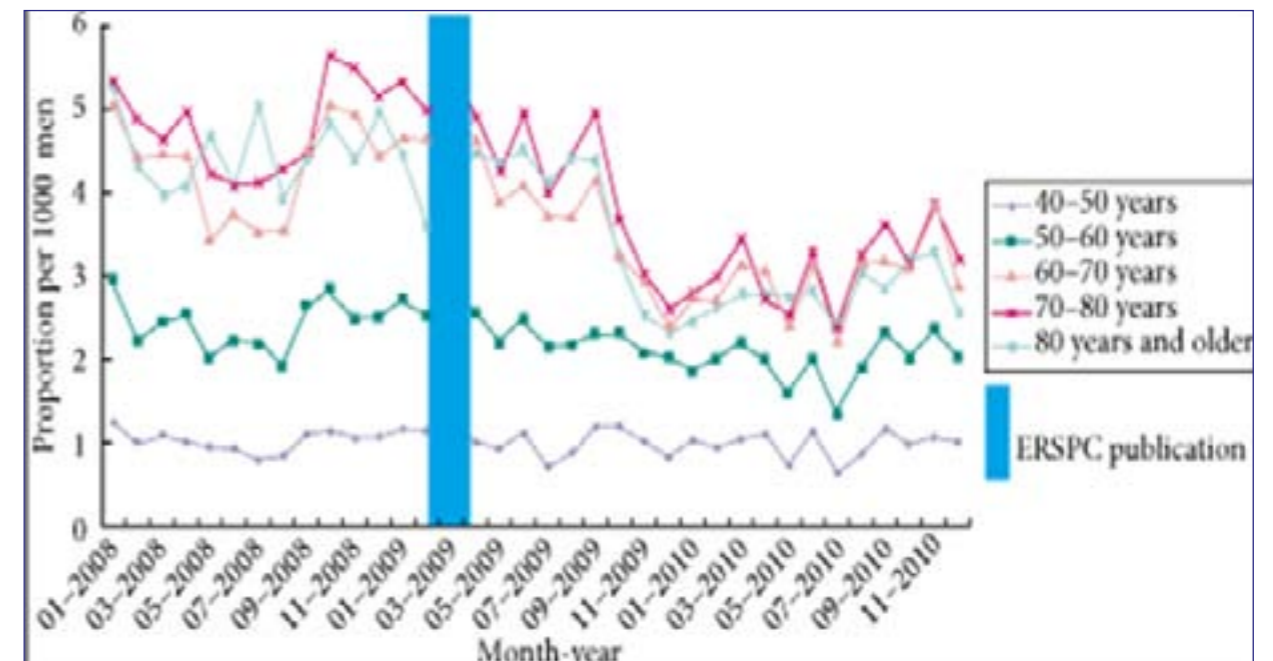
Wereldwijd varieert de incidentie van prostaatkanker enorm. Met name in Australië/Nieuw Zeeland, West- en Noord-Europa en Noord-Amerika worden veel gevallen van prostaatkanker opgespoord. Dit is deels als gevolg van het testen op PSA en (indien de hoeveelheid PSA in het bloed verhoogd is (>3 ng/mL) daaropvolgende biopten. In Zuid- en Centraal Azië is de incidentie van prostaatkanker juist laag.¹¹

Rol van indicatieverruiming voor testen in de volumetoename

Er zijn aanwijzingen dat de groei in het aantal gediagnosticeerde gevallen van prostaatkanker vanaf 2002 samenhangt met een toenemend gebruik van de PSA-test. Volgens Cremers (2010) verliep de introductie van PSA-tests in Nederland langzaam;³ in 2001 was bij slechts 14% van de mannen boven de 45 jaar in de vijf jaar ervoor een PSA-test afgenomen.

In 2010 gaf bijna een kwart van de mannen van 40 jaar of ouder aan dat zij in de voorgaande vijf jaar een PSA test hadden ondergaan (CBS, 2011).

Van der Meer (2013) heeft onderzoek gedaan naar het gebruik van PSA-tests door huisartsen voor en na het verschijnen van de ERSPC-studie in 2009 (zie Figuur 2).¹² Het voor leeftijd gecorrigeerde aantal geteste mannen per jaar was 33,09 per 1.000 mannen vóór het verschijnen van de ERSPC-publicatie en 27,52 per 1.000 mannen ná het verschijnen van de ERSPC-publicatie, wat een significante daling is.



Figuur 2. Aandeel mannen die een eerste PSA-test hebben laten afnemen, naar leeftijd, per 1.000 man, over de periode 2008-2010 (Uit: Van der Meer, 2013)¹⁴



Een andere studie, gebaseerd op data van het Julius Huisartsen Netwerk, laat zien dat het gebruik van de PSA-test onder mannen boven de 45 jaar (per 1.000 persoonsjaren) in de periode 2009-2011 nog steeds toenam, al vlakke deze toename in het laatste jaar wel af.¹³ In ieder geval is de conclusie dat in de periode 2002-2010 PSA-tests in Nederland relatief veel werden afgenomen.

Doordat met PSA-tests tumoren worden gevonden die anders nooit tot symptomen zouden hebben geleid en zonder test dus ook nooit zouden zijn gevonden, zou de toenemende incidentie van prostaatkanker in het eerste decennium van de 21e eeuw kunnen samenhangen met het toenemende gebruik van de PSA-test in dezelfde periode (zie Figuur 1). De afname van de incidentie van prostaatkanker na 2010 (in 2015 was de incidentie terug op het niveau van 2002) zou dan kunnen worden verklaard doordat na het verschijnen van de ERSPC- en PLCO-studies in 2009 het aantal uitgevoerde PSA-tests is teruggelopen. Denkbaar is ook dat het aantal uitgevoerde PSA-tests vanaf 2010/2011 is teruggelopen doordat de meeste mannen die wilden worden getest, inmiddels getest waren – waarbij moet worden bedacht dat in Nederland geen hertest wordt aanbevolen.

Overige verklaringen voor toegenomen incidentie prostaatkanker tussen 2002 en 2010

De tienjaarsprevalentiecijfers van prostaatkanker laten ook een stijgende

lijn zien (cijfersoverkanker.nl). Dit betekent dat het aantal mensen bij wie in een voorafgaande periode van tien jaar prostaatkanker is vastgesteld en die nog in leven zijn, is toegenomen. Een mogelijke reden hiervan is een verbeterde behandeling van prostaatkanker (zie ook Figuur 1).

2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?

Het belangrijkste mechanisme van ongewenste medicalisering in deze casus is de verruiming van de indicatie voor het inzetten van de PSA-test.

Indicatieverruiming in Nederlandse richtlijn

Zoals hiervoor vastgesteld is het goed mogelijk dat de groei in het aantal gediagnosticeerde gevallen van prostaatkanker vanaf 2002 samenhangt met een verruiming van de indicatie voor het verrichten van diagnostisch onderzoek met behulp van de PSA-test. Deze indicatieverruiming zien we ook weerspiegeld in de Nederlandse richtlijn (opgesteld door het NHG) voor de diagnostiek en behandeling van prostaatkanker. De indicatieverruiming is echter niet zo expliciet als in sommige internationale richtlijnen (zie hierna).

In de eerste Nederlandse, *evidence based* richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van prostaatkanker uit 2007 werden geen uitspraken gedaan over screening of vroegdetectie van prostaatkanker omdat hierover toentertijd geen voldoende wetenschappelijk bewijs bestond.¹⁴ In de gereviseerde versie van de richtlijn wordt geadviseerd om geen bevolkingson-



derzoek naar prostaatkanker uit te voeren.¹⁵ De waarde van zo'n onderzoek is nog onduidelijk volgens de opstellers van de richtlijn. Zij refereren hierbij naar de Europese gerandomiseerde studie (ERSPC) waaruit blijkt dat, indien screening met behulp van de serum PSA test en prostaatbiopsen wordt uitgevoerd volgens een strikt protocol, de ziektespecifieke sterfte kan dalen met 20%. Hiervoor moeten echter 1410 mannen worden getest en 48 mannen behandeld bij wie de kanker zonder screening en behandeling nooit tot klachten, laat staan de dood, zou hebben geleid (overtesten en overbehandeling). De opstellers van de richtlijn vinden wel dat een goed geïnformeerde man, geschikt voor vroegopsporing naar prostaatkanker, op verzoek, toegang moet hebben tot een PSA-test en eventuele aanvullende diagnostiek.

In de NHG-standaard 'Mictieklachten bij mannen' van 2013 is een bijlage opgenomen over prostaatkanker.¹⁶ Het is een herziene versie van een eerdere standaard uit 2005, waarin het NHG huisartsen adviseerde om terughoudend te zijn met het gebruik van de PSA-test.¹⁷ In de nieuwe standaard heeft het NHG op advies van de prostaatvereniging de richtlijn neutraler geformuleerd; mannen moeten zelf kunnen kiezen of ze een PSA-test willen laten doen.¹¹ Wel wordt huisartsen afgeraden om actief ongevraagd een PSA-bepaling aan te bieden aan mannen zonder klinische symptomen van prostaatkanker. Wanneer een patiënt verzoekt om een onderzoek, wordt huisartsen aangeraden om voorafgaand aan een eventuele PSA-bepaling de patiënt goed te informeren over de mogelijke

consequenties van een afwijkende uitslag. De keuzehulp op kiesbeter.nl kan hierbij volgens de NHG-standaard ondersteunend zijn.

Indicatieverruiming in internationale richtlijnen

De American Urological Association (AUA) adviseerde in 2000 in een 'best practice statement' vroegtijdige opsporing van prostaatkanker door het uitvoeren van PSA-tests bij mannen van 50 jaar en ouder met een levensverwachting van tien jaar of langer. Ook mannen tussen de 40 en 50 jaar binnen de risicogroep (familieleden met prostaatkanker of afro-amerikaanse achtergrond) kregen dit advies. Daarnaast adviseerde de AUA om het besluit om een biopsie uit te voeren niet alleen te baseren op uitkomsten van een PSA-test, maar ook uit te gaan van de resultaten van een rectaal onderzoek.¹⁸

In 2009, net na het uitkomen van de ERSPC- en PLCO-studies, volgde een update van dit statement, waarbij het op twee punten werd aangepast.¹⁹ Allereerst adviseerde de AUA nu om ook al een PSA-test te doen bij mannen vanaf *40 jaar* met een levensverwachting van tien jaar of meer. Volgens de AUA kan op basis van het PSA-niveau worden ingeschat om de hoeveel tijd iemand met een verhoogd risico op prostaatkanker moet worden getest. Ten tweede adviseerde de AUA om het besluit om een biopsie uit te voeren niet alleen te baseren op uitkomsten van een PSA-test en een rectaal onderzoek, maar ook de achtergrond van de betreffende man hierin mee te nemen (afkomst, familiegeschiedenis, eerdere biopsies enzovoort).



Tot en met de AUA-richtlijn van 2009 is er dus sprake geweest van een duidelijk toenemende verruiming van de indicatie voor diagnostisch onderzoek naar prostaatkanker. Hierin kwam verandering in 2013, toen een nieuwe richtlijn van AUA uitkwam.²⁰ In deze *evidence based* richtlijn, die nog steeds van kracht is, is het advies om routinematig te testen bij mannen onder de 55 jaar teruggedraaid. Voor mannen die tot de risicogroep behoren (bijvoorbeeld door afkomst of familiegeschiedenis) wordt nu geadviseerd om op individueel niveau te kijken naar het profijt van een PSA-test voor de persoon in kwestie. Voor de 55 tot 69-jarigen adviseert de AUA om de beslissing om wel of niet een PSA-test uit te voeren af te laten hangen van persoonlijke waarden en voorkeuren. Om de schadelijke gevolgen van PSA-tests (overdiagnose en foutpositieven) te verminderen, prefereert de AUA een interval van twee of meer jaar boven die van één jaar. Ten slotte wordt in de huidige richtlijn routinematig testen afgeraden bij mannen boven de 70 of bij mannen met een levensverwachting van minder dan 10 tot 15 jaar.

De trend van de laatste jaren om de indicatie voor diagnostisch onderzoek juist weer aan te scherpen is ook waarneembaar in het standpunt dat de USA Preventive Services Task Force (USPSTF) inneemt. Dit instituut stelt zich op het standpunt (op basis van de ERSPC-en de PLCO-studie van 2009) dat het belangrijkste doel van screenen, namelijk het reduceren van het aantal sterfgevallen door prostaatkanker, met PSA-tests niet of nauwelijks wordt bereikt. De USPSTF wijst daarom het routinematig

testen van het PSA-niveau af (www.uspreventiveservicestaskforce.org). In een toelichting adviseert de USPSTF overigens wel om als arts op individueel niveau met de patiënt te bespreken wat de voor- en nadelen zijn van de test.

Ook andere organisaties als de National Health Service in het VK, The Japanese Urological Association, de National Health Committee in Nieuw Zeeland, en de Swedish Board of Health and Welfare adviseren om terughoudend te zijn bij het aanbieden van PSA-tests.²¹

De European Association of Urology Recommendation wijkt enigszins af van de trend om terughoudendheid te adviseren bij het aanbieden van PSA-testen (2013).²² Net als de andere organisaties bevelen zij geen wijdverspreide screening aan maar zij adviseren wel vroegtijdige opsporing bij goed geïnformeerde mannen. De vereniging is tevens voor het afnemen van een zogenaamde PSA-basiswaarde bij mannen tussen de 40 en 45 jaar, omdat mannen van 45 met een PSA-basiswaarde die groter is dan 1,0 ng/ml een verhoogde kans zouden hebben op prostaatkankergerelateerde sterfte. Aan de hand van de basiswaarde kan dan bepaald worden om de hoeveel tijd een PSA-test herhaald moet worden.

Argumenten voor indicatieverruiming

Wat waren in het eerste decennium van deze eeuw de argumenten om de indicatie voor het gebruik van de PSA-test te verruimen? Op nationaal



niveau is er geen sprake geweest van een uitdrukkelijke argumentatie op dit punt. We kunnen alleen vaststellen dat het niet expliciet afraden van de test door het NHG de huisarts ruimte gaf om de test aan te vragen. Maar zoals aangegeven was in Nederland de indicatieverruiming niet zo expliciet als in sommige internationale richtlijnen.

Op internationaal niveau is in de periode 2000-2013 de beweging in de richting van indicatieverruiming veel zichtbaarder geweest. Dit was voornamelijk gebaseerd op de interpretatie van de resultaten van RCT's.

Zoveel jaar na de introductie van de test is er geen sprake meer van indicatieverruiming omdat de meeste organisaties de laatste jaren juist terughoudender zijn geworden in het aanbevelen van het routinematig testen van het PSA-niveau, ook al verschillen de internationale organisaties wel in hun aanbevelingen. Uit de overwegingen in de aanbevelingen blijkt hoe moeilijk het is de meerwaarde van screenings te bepalen. De RCT is daarvoor de gouden standaard. Maar bij PSA-screening leveren de RCT's geen eenduidige conclusies op, onder andere doordat het erg moeilijk is de studies op de juiste manier op te zetten en uit te voeren, en dat grote aantallen mensen moeten worden ingesloten en lange tijd gevolgd. Met name de resultaten van de PLCO- en de ERSPC-studie wijken van elkaar af. In de literatuur worden hiervoor verschillende redenen gegeven. Zo werden de resultaten van de PLCO-studie mogelijk beïnvloed doordat bij inclusie het grootste deel van de mannen al was gescreend en doordat

veel mannen in de controlegroep tijdens de studie alsnog een PSA-test lieten doen. De resultaten van de ERSPC-studie worden volgens sommigen sterk beïnvloed door twee landen. In vijf van de zeven landen werd namelijk geen sterftereductie gevonden na PSA-screening.²³ Daarnaast verschilt de interpretatie van de richtlijnmakers in hoeverre er sprake is van overdiagnose en overbehandeling. Al met al heeft dit geleid tot verschillende richtlijnen over het gebruik van PSA-screening. Ondanks dat nationaal geautoriseerde richtlijnen boven internationale richtlijnen gaan, kan dit onder artsen in Nederland wel leiden tot verwarring en onzekerheid over het te geven advies omtrent de PSA-bepaling. Daarbij was er voor 2004 op nationaal niveau geen richtlijn of standaard waarin aanbevelingen stonden over het gebruik van PSA-testen. Zeker in de eerste jaren na de introductie van de PSA-test in Nederland, zal dus zeker gekeken zijn naar de internationale richtlijnen.

Verband tussen indicatieverruiming en overbehandeling

Leidt indicatieverruiming in richtlijnen tot overbehandeling? Het antwoord op deze vraag is: ja. Zoals de ERSPC-studie van 2009 heeft laten zien gaat de sterftereductie onder mannen met prostaatkanker die wordt bereikt met PSA-screening, ten koste van overbehandeling. Om één sterfgeval te voorkomen moesten 48 mannen worden behandeld bij wie de kanker zonder screening nooit tot klachten zou hebben geleid. De Nederlandse cijfers op dit punt zijn overigens niet zonder meer te vergelijken met de resultaten van de ERSCP-studie uit 2009. In de huidige nationale



richtlijn staat dat de PSA-test *op verzoek* toegankelijk moet zijn voor goed geïnformeerde mannen, geschikt voor vroegopsporing naar prostaatkanker. Dit is een andere groep dan de onderzoeksgroep in de ERSPC-studie.

Invloed 'premiebetaler' op indicatieverruiming in richtlijnen

Heeft 'de premiebetaler' een stem gehad bij de indicatieverruiming die in het eerste decennium van deze eeuw optrad in de richtlijnen voor prostaatkanker? Ook het antwoord op deze vraag is: ja. Bij de ontwikkeling van de richtlijn door de Nederlandse Vereniging van Urologie maakten twee vertegenwoordigers van de ProstaatKankerStichting deel uit van de richtlijnwerkgroep en leverden een actieve bijdrage aan met name de inventarisatie van knelpunten (beginfase) en het becommentariëren van concept teksten (eindfase).

Indicatieverruiming buiten richtlijnen om

Er is begin deze eeuw niet alleen sprake geweest van indicatieverruiming voor de diagnose en behandeling van prostaatkanker *als gevolg van de medische richtlijnen*, maar ook *ondanks de medische richtlijnen*. Ofschoon artsen werd geadviseerd om een zekere terughoudendheid te betrachten bij het aanbieden van de PSA-test, nam het gebruik van de PSA-test tussen 2001 en 2010 toe. Hieronder worden drie mogelijke redenen voor deze toename besproken.

1. *Geen alternatief voor PSA-test*

Er is op dit moment (nog) geen goed alternatief voorhanden voor de PSA-test. Dat kan een reden zijn waarom de test nog steeds regelmatig wordt gebruikt. Er lopen wel verschillende onderzoeken naar betere screeningmogelijkheden, zoals een onderzoek bij het Radboudumc naar PSA-tests in combinatie met MRI-onderzoek. Deze combinatie zou de kans op overdiagnose met 90% kunnen verminderen, maar wel aanzienlijke kosten met zich meebrengen (www.kwf.nl). Een recente studie in Denemarken vond ook dat onzekere huisartsen vaker een PSA-test aanvragen. Ondanks dat het verschil met als niet onzeker geclassificeerde huisartsen in absolute zin klein was (OR 1,03; 95%-BI 1,00 tot 1,06), is het praktisch relevant gezien het hoog aantal PSA-testen dat jaarlijks nog wordt aangevraagd.²⁴

2. *Onzekerheid en ongerustheid onder oudere mannen*

Ook onzekerheid en ongerustheid onder potentiële patiënten kan leiden tot het uitvoeren van meer PSA-testen. Veel huisartsen willen dergelijke ongerustheid het liefst wegnemen en een PSA-test kan dan uitkomst bieden. Dat de onzekerheid en ongerustheid onder oudere mannen is toegenomen, kan te maken hebben met de risicosamenleving waarin we leven. Risico wordt steeds meer gezien als iets dat moet worden beheerst, en ook relatief kleine risico's worden steeds meer als onaanvaardbaar gezien.



Invloed van sociale media en persoonlijke communicatie

De toename in het gebruik van PSA-testen is wellicht ook veroorzaakt door (sociale) media en persoonlijke communicatie. Oudere mannen bij wie een PSA-test is afgenomen en bij wie (asymptomische) prostaatkanker is geconstateerd, adviseren mogelijk hun mannelijke vrienden en familie om ook een test te laten doen, zodat ze er tijdig bij zijn als er iets mis zou zijn. Het gegeven dat de snelheid waarmee kwaadaardige prostaattumoren groeien sterk kan verschillen en dat in veel gevallen de kanker nooit tot klachten, laat staan tot de dood leidt, speelt in de afweging van veel mensen niet mee; als er angst in het spel is worden afwegingen doorgaans niet zuiver rationeel gemaakt.

Voor- en nadelen van indicatieverruiming in deze casus

Bij 76% van de mannen met een verhoogd PSA-gehalte werd blijkens een onderzoek uit 2007 bij biopsie geen kanker geconstateerd.⁶ Hoewel dit op zichzelf voor de betrokkenen goed nieuws is, ondervinden zij vaak wel nadelige effecten van het onderzoek.

De schadelijke gevolgen van diagnostisch onderzoek naar prostaatkanker kunnen aanzienlijk zijn: een PSA-test gevolgd door rectaal onderzoek kan leiden tot bloedingen of pijn. De biopsieën die worden genomen als gevolg van een verhoogd PSA-gehalte kunnen onder andere leiden tot infecties, bloedingen en problemen met urineren. De behandeling van een door een PSA-test gedetecteerde prostaatkanker leidt – afhankelijk van het type behandeling – tot een verminderde kwaliteit van leven en licha-

melijke problemen als urinaire incontinentie, erectiestoornissen en chirurgische complicaties.²⁵

Vaak wordt na het vinden van een tumor op basis van een PSA-test gekozen voor een agressieve behandeling (operatie of bestraling). Zeer recent is een internationale studie gepubliceerd waaruit blijkt dat actief volgen (“watchful waiting”) van mannen met een door PSA-gedetecteerde lokale tumor na 10 jaar niet leidt tot een hogere sterfte ten opzichte van mannen die een operatie of bestraling hebben ondergaan. De incidentie van metastasen is echter wel lager bij een operatie of bestraling.²⁶

Wanneer door indicatieverruiming méér mannen aan diagnostisch onderzoek worden onderworpen, betekent dit dat méér mannen onnodig deze nadelige effecten ondervinden.

2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?

Zoals aangegeven is het belangrijkste mechanisme van ongewenste medicalisering in deze casus de verruiming van de indicatie voor het inzetten van de PSA-test. Kan de bijdrage van deze indicatieverruiming aan de kosten van de groei in het aantal gevallen van gediagnosticeerde prostaatkanker kwantitatief worden bepaald? Verschillende studies doen hierover uitspraken.

Heijnsdijk (2015) voorspelde aan de hand van de ERSPC-studie uit 2009 de kosteneffectiviteit van verschillende strategieën voor de screening op



prostaatkanker.²⁷ Hierbij werd gevarieerd met het screeningsinterval en de leeftijd waarop wordt gestopt met screenen. Heijnsdijk stelde vast dat prostaatkankerscreening kosteneffectief is bij mannen tussen de 55 en 59 jaar, waarbij PSA-screening om de twee jaar plaatsvindt. Bij deze screeningsstrategie is de prostaatkankergerelateerde sterftereductie 13% en is bij 33% van de gediagnosticeerde prostaatkankergevallen sprake van overdiagnose.

Uit een soortgelijke simulatiestudie van Gulati e.a. (2013) kwam naar voren dat de schade van PSA-screening door bijvoorbeeld onnodige biopsies, diagnoses en behandelingen kan worden beperkt door bij oudere mannen de afkapwaarde om door te verwijzen voor een biopsie te verhogen en door mannen met een lage PSA-waarde minder vaak te screenen.²⁸

Pataky (2014) gebruikte informatie uit de ERSPC-studie om de kosteneffectiviteit van PSA-screening te bepalen.²⁹ Alle screeningsstrategieën die zij testten leidden tot een verlies aan *quality adjusted life years* (QALY's). Zij kwamen tot de conclusie dat PSA-screening in sommige gevallen kosteneffectief kan zijn, maar dat dit afhankelijk is van individuele voorkeuren met betrekking tot het belang dat men hecht aan kwaliteit en kwantiteit van leven (de duur van overleven).

03 conclusie

Het testen van het PSA-gehalte in het bloed van mannen om prostaatkanker vroegtijdig op te sporen leidt tot overdiagnose en overbehandeling. De PSA-test is namelijk niet specifiek en sensitief genoeg. Een verhoogde PSA-waarde kan ook andere oorzaken hebben. En andersom kan er bij een normale PSA-waarde toch sprake zijn van prostaatkanker.

Desondanks is in Nederland het gebruik van de test in het eerste decennium van de 21e eeuw toegenomen. Hiervoor zijn verschillende factoren aan te wijzen, waaronder: de indicatieverruiming in nationale en internationale richtlijnen, de ongerustheid en onzekerheid bij potentiële patiënten, de sociale druk van vrienden en familie bij wie eerder prostaatkanker is vastgesteld. Argumenten tégen diagnostisch onderzoek, zoals het risico op overdiagnose en overbehandeling zijn voor veel mensen tamelijk abstract en worden dus vaak niet meegewogen.

Recent zijn er verschillende studies verschenen waarin is onderzocht of de test bij specifieke leeftijdsgroepen (in combinatie met PSA-gehalte) wel gezondheidswinst oplevert die opweegt tegen de nadelige gevolgen, dan wel kosteneffectief is. Vooralsnog zijn de resultaten niet eenduidig.



literatuur

- ¹ Integraal Kankercentrum Nederland (IKN). *Prostaatscarcinoom*. Landelijke richtlijn versie 2.0. Utrecht: IKN; 2014.
- ² American Urological Association (AUA). *Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy*. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Feb;14(2):267-72, 277-8, 280.
- ³ Cremers R, Karim-Kos H, Houterman S, Verhoeven RH, Schröder FH, van der Kwast TH, e.a. *Prostate cancer: Trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006*. *Eur J Cancer* 2010;46(11):2077-87.
- ⁴ Kil P, Hendrikx A, Debruyne F. *Transrectale echografie van de prostaat en de waarde ervan bij opsporen van prostaatkanker*. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1990; 134: 385-90.
- ⁵ Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, e.a. *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. *N Engl J Med*. 2009; 360(13): 1310-9.
- ⁶ Schroder 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): 1320-8.
- ⁷ Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, e.a. *Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up*. *N Engl J Med*. 2012; 366(11): 981-90.
- ⁸ Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, e.a. *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. *Lancet*. 2014; 384(9959): 2027-35.
- ⁹ Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, e.a. *Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial*. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 725-32.
- ¹⁰ Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, Vertosick E, Roobol MJ, Thompson I, e.a. *Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen*. *BMC Medicine* 2014, 12:26.
- ¹¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, e.a. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Geraadpleegd: 20-06-2017.
- ¹² Van der Meer S, Kollen BJ, Hirdes J, Steffens MG, Hoekstra-Weebers J, Nijman JM, e.a. *Impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) on prostate-specific antigen (PSA) testing by Dutch general practitioners*. *BJU International* 2013; 112:26-31.
- ¹³ Hamoen EH, Reukers DF, Numans ME, Barentsz JO, Witjes JA, Rovers MM. *Discrepancies between guidelines and clinical practice regarding prostate-specific antigen testing*. *Fam Pract*. 2013; 30(6): 648-54.
- ¹⁴ Integraal Kankercentrum Nederland (IKN). *Prostaatscarcinoom*. Landelijke richtlijn versie 1.0. Utrecht: IKN; 2007.
- ¹⁵ Integraal Kankercentrum Nederland (IKN). *Prostaatscarcinoom*. Land-



lijke richtlijn versie 2.0. Utrecht: IKN; 2014.

- ¹⁶ Blanker M, Breed S, van der Heide W, Norg R, de Vries A, Wolters R, e.a. *NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen*. Huisarts Wet 2013; (3): 114-22.
- ¹⁷ Gils M van, Mulders P. *De standaard 'Bemoeilijkte mictie bij oudere mannen' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de urologie*. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005; 149: 1551-2.
- ¹⁸ American Urological Association (AUA). *Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy*. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Feb;14(2):267-72, 277-8, 280.
- ¹⁹ Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, e.a. *Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update*. *J Urol*. 2013; 189(1 Suppl): S2-S11.
- ²⁰ Carter HB. *American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale*. *BJU Int*. 2013; 112(5): 543-7.
- ²¹ Adami HO. *The prostate cancer pseudo-epidemic*. *Acta Oncol*. 2010; 49(3): 298-304.
- ²² Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, e.a. *European Association of Urology. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation*. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):347-54. (doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.051. Epub 2013 Jul 9).
- ²³ Mulcahy N. *Final USPSTF Guidelines: No to Routine PSA Testing*. Medscape. May 21, 2012.
- ²⁴ Pedersen A, Carlsen A, Vedsted P. *Association of GPs' risk attitudes, level of empathy, and burnout status with PSA testing in primary care*. *Br J Gen Pract* 2015; 65(641): e845-51.
- ²⁵ Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, e.a. *Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*. 2011; 155(11): 762-71.
- ²⁶ Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, e.a. *10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer*. *N Engl J Med* 2016;375:1415-1424.
- ²⁷ Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, e.a. *Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data*. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(1): 366.
- ²⁸ Gulati R, Gore JL, Etzioni R. *Comparative Effectiveness of Alternative Prostate-Specific Antigen–Based Prostate Cancer Screening Strategies. Model Estimates of Potential Benefits and Harms*. *Ann Intern Med* 2013;158(3):145-153.
- ²⁹ Pataky R, Gulati R, Etzioni R, Black P, Chi K, Coldman A, e.a. *Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia*. *Canada Int J Cancer*. 2014 135(4): 939-47.



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 en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. PSA-test voor vroege opsporing van prostaatkanker. Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06D.

Auteursrecht voorbehouden

