

# WBO: onderzoek naar screening op prostaatkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2018/21, Den Haag 27 november 2018

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Nut-risicoverhouding</b>	<b>11</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>4</b>	4.1 Nut	11
1.1 Voorgesteld onderzoek	4	4.2 Risico's	11
1.2 Getoetste WBO-criteria	4	<b>05 Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen</b>	<b>12</b>
<b>02 Over de vergunningaanvraag</b>	<b>6</b>	5.1 Neutrale en volledige informatie	13
2.2 Wetenschappelijk onderzoek met PSA-test	7	5.2 Algemene verordening gegevensbescherming (AVG)	13
2.3 Opzet proefbevolkingsonderzoek	7	<b>06 Belang van de volksgezondheid</b>	<b>13</b>
<b>03 Wetenschappelijke deugdelijkheid</b>	<b>9</b>	<b>07 Advies</b>	<b>13</b>
3.1 Onderzoeksvraag 1: geïnformeerde keuze	9	<b>Literatuur</b>	<b>14</b>
3.2 Onderzoeksvraag 2: deelnamegraad	10		
3.3 Onderzoeksvraag 3: samenwerking en logistiek	10		
3.4 Onderzoeksvraag 4: <i>active surveillance</i>	10		
3.5 Onderzoeksvraag 5: opportunistische screening	10		



# samenvatting

De afdeling Public Health van het Erasmus MC wil een proefbevolkingsonderzoek uitvoeren waarbij met een PSA-test wordt gescreend op prostaatkanker. Voor dat onderzoek is op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunning vereist. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft de vergunningaanvraag getoetst aan de WBO en adviseert de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de vergunning niet te verlenen.

## Vergunningaanvraag

De aanvragers willen een onderzoek uitvoeren waarbij mannen tussen de 55 en 59 jaar oud uit de regio Midden-West worden onderzocht op het gehalte PSA in het bloed. Afhankelijk van de uitkomst krijgen zij het advies voorlopig niet opnieuw een PSA test te doen of krijgen zij een verwijzing naar de uroloog. De onderzoekers willen vijf onderzoeksvragen beantwoorden die

betrekking hebben op geïnformeerde keuze, de deelnamegraad, de samenwerking en logistiek, het opvolgen van behandelingsbeleid en de mate van opportunistische screening.

## Toetsing aan eisen WBO

### *Wetenschappelijke deugdelijkheid*

De commissie vindt het onderzoek niet voldoende wetenschappelijk deugdelijk. De gekozen onderzoeksopzet of –methode zijn niet geschikt om de onderzoeksvragen te beantwoorden. Ook is de hypothese dat dit proefbevolkingsonderzoek de opportunistische screening zal verminderen, onvoldoende onderbouwd.

### *Nut-risicoverhouding*

De commissie oordeelt dat het nut niet opweegt tegen het risico voor de deelnemers. Het nut is beperkt, terwijl de risico's van overdiagnose en

overbehandeling en de psychische belasting aanzienlijk zijn.

### *Overeenstemming regels medisch handelen*

De commissie oordeelt dat het onderzoek niet voldoet aan de regels voor medisch handelen, omdat de informatie aan de deelnemers onvolledig is en niet neutraal.



# 01 inleiding

De afdeling Public Health van het Erasmus MC heeft een vergunning aangevraagd voor een proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 25 mei 2018 om advies over deze vergunningaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria, waarbij de aanvrager schriftelijk is gehoord. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 27 november 2018 aan de staatssecretaris aangeboden.

De adviesaanvraag van de staatssecretaris en de aanbiedingsbrief aan de staatssecretaris staan op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

## 1.1 Voorgesteld onderzoek

Voor het proefbevolkingsonderzoek worden mannen tussen 55 en 59 jaar uit de regio Midden-West getest op aanwezigheid van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed. Bij een positieve testuitslag (PSA:  $\geq 3$  ng/ml) volgt een consult met een uroloog voor vervolgonderzoek en eventueel behandeling. Bij een negatieve testuitslag wordt geadviseerd de komende jaren geen PSA-test uit te laten voeren. De onderzoekers willen vaststellen wat de deelnamegraad aan het proefbevolkingsonderzoek is

(uptake) en welke informatie de deelnemers nodig hebben om een geïnformeerde keuze over deelname te kunnen maken. Daarnaast willen de onderzoekers de logistieke processen in kaart brengen, evenals de samenwerking tussen de verschillende partijen, zoals laboratoria en ziekenhuizen. Tenslotte willen de onderzoekers evalueren of de deelnemers de aangereikte adviezen over toekomstige PSA-tests en eventueel behandelingsbeleid opvolgen en wat de redenen voor niet (meer) opvolgen zijn.

## 1.2 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningsaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO):

- Er is sprake van aanbod van onderzoek: mannen worden uitgenodigd om deel te nemen aan een proefbevolkingsonderzoek.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: 12.000 mannen van 55, 57 en 59 jaar oud uit een aantal gemeenten in de regio Midden-West.
- Met het proefbevolkingsonderzoek wordt prostaatkanker opgespoord.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van deelnemers: op basis van de testuitslag krijgen zij advies over vervolgstappen.

Voor het verrichten van dit proefbevolkingsonderzoek is een vergunning vereist, omdat het een bevolkingsonderzoek naar kanker betreft.



De commissie heeft de aanvraag zoals beschreven in hoofdstuk 2 getoetst aan de eisen die de WBO stelt aan bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning is vereist (zie kader WBO-criteria vergunning). Het advies van de commissie heeft betrekking op de:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (hoofdstuk 3)

- nut-risicoverhouding (hoofdstuk 4)
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (hoofdstuk 5).

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op het belang van de volksgezondheid.

#### Reikwijdte WBO

De WBO definieert bevolkingsonderzoek als ‘geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.’

(artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken als vergunningplichtig:

- bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen);
- bevolkingsonderzoek naar kanker;
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is.

(artikel 2, eerste lid WBO)

#### Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (art.3), onderzoek met wilsontbewamen (art. 2), en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).

#### WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- 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 daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert

(artikel 7, tweede lid WBO).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

(artikel 7, derde lid WBO)



## 02 over de vergunningaanvraag

### 2.1 Prostaatkanker

#### 2.1.1 Voorkomen en sterfte

Prostaatkanker is een veelvoorkomende ziekte bij oudere mannen. Jaarlijks wordt bij ongeveer 11.000 mannen prostaatkanker vastgesteld en ongeveer 2.700 mannen overlijden hieraan.<sup>1,2</sup> De diagnose wordt het meest gesteld bij mannen tussen 65 en 85 jaar oud – meer dan 70% van de patiënten valt in deze leeftijdsgroep. Voor de leeftijd van 50 jaar komt prostaatkanker nauwelijks voor. Prostaatkanker is de meest voorkomende kankersoort bij mannen. Van de mannen met kanker heeft ongeveer 20% prostaatkanker. Sterfte aan prostaatkanker komt relatief weinig voor: ongeveer 11% van de kankersterfte onder mannen is het gevolg van prostaatkanker. De 5- en 10-jaarsoverleving van prostaatkanker zijn respectievelijk 88% en 79%.<sup>3</sup>

#### 2.1.2 Verloop en behandeling

De ontwikkeling van prostaatkanker verloopt over het algemeen langzaam en binnen het prostaatkapsel, waardoor er vaak geen klachten zijn. Prostaatkanker wordt daarom vaak niet of slechts door toeval ontdekt. Behandeling van prostaatkanker gebeurt door het verwijderen van de prostaat (radicale prostatectomie) of bestraling (radiotherapie). Soms wordt er ook hormoontherapie gegeven. In veel gevallen is behandeling echter niet of

nog niet nodig. In dat geval kan door een beleid van actief afwachten (ook wel *active surveillance* genoemd) de ontwikkeling van de tumor gevolgd worden (meestal door middel van een PSA-test en een volumemeting) en wordt er pas behandeld op een moment dat dat nodig is. Wanneer de tumor uitgezaaid is naar andere organen of de botten (gemetastaseerde prostaatkanker) kan de patiënt in de meeste gevallen niet meer genezen en is de behandeling palliatief.

#### 2.1.3 Vroege opsporing en diagnose

Voor een effectieve behandeling van prostaattumoren met een slechte prognose (bijvoorbeeld vanwege snelle groei) is vroege opsporing van belang. Omdat de beginfase van prostaatkanker vaak asymptomatisch verloopt, wordt bij veel mannen de diagnose vermoed op basis van een verhoogde concentratie van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed. Het PSA is een eiwit dat geproduceerd wordt door het klierweefsel van de prostaat en dat normaliter in lage concentraties aanwezig is in bloed. Hogere concentraties PSA kunnen veroorzaakt worden door verschillende prostaataandoeningen, waaronder prostaatkanker. Maar ook zonder aanwijsbare oorzaak kan de PSA-waarde verhoogd zijn. Om de diagnose prostaatkanker te kunnen stellen is daarom vervolgonderzoek nodig. Dat bestaat uit een volumemeting en biopsie, waaraan een MRI-scan toegevoegd kan worden. Omdat het PSA een orgaanspecifiek en geen kankerspecifiek eiwit is, kan er ook sprake zijn van prostaatkanker zonder dat de PSA-waarde verhoogd is. De diagnose wordt dan



door een arts vermoed op basis van klachten en met hetzelfde vervolgonderzoek (volumemeting, biopsie en eventueel MRI) kan de diagnose worden gesteld.

## 2.2 Wetenschappelijk onderzoek met PSA-test

Er zijn verschillende wetenschappelijke studies uitgevoerd waarin onderzocht werd of screening op prostaatkanker met de PSA-test effect had op prostaatkankersterfte. In één studie werd dit effect aangetoond, in twee andere studies niet. De *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) trial<sup>4</sup> werd in zeven Europese landen uitgevoerd, tussen 1993 en 2006, bij ruim 160.000 mannen tussen 55-69 jaar oud. De PSA-test werd gemiddeld om de vier jaar aangeboden. Na 13 jaar follow-up werd een afname van prostaatkankersterfte aangetoond. In twee andere studies, de *Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer* (CAP)<sup>5</sup> en de *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening* (PLCO) trial,<sup>6</sup> werd na een follow-up periode van 10 en van 13 jaar geen effect op prostaatkankersterfte aangetoond. In de CAP-trial werd in het Verenigd Koninkrijk bij ruim 400.000 mannen tussen 50-69 jaar oud eenmalig een PSA-test uitgevoerd. In de PLCO-trial werd in de Verenigde Staten bij ruim 70.000 mannen tussen 55-74 jaar oud jaarlijks een PSA-test uitgevoerd gedurende 6 jaar. Gezien de verschillen in opzet van de studies en de tegenstrijdige resultaten, is er op dit moment geen eenduidige conclusie te trekken over het effect van prostaatkankerscreening met een PSA-test op prostaatkankersterfte.

## 2.3 Opzet proefbevolkingsonderzoek

De onderzoekers willen een proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker uitvoeren, waarbij de PSA-test de screeningsmethode is. In drie gemeenten in de regio Midden-West worden 4.000 mannen van 55, 4.000 mannen van 57 en 4.000 mannen 59 jaar oud uitgenodigd voor een bloedafname om de concentratie PSA in het bloed te bepalen. Bij een negatieve uitslag volgt het advies om in de eerstkomende acht jaar geen PSA-test af te nemen (PSA: <1 ng/ml) of volgt het advies om over twee jaar de PSA-waarde opnieuw te bepalen (PSA: 1-3 ng/ml). Bij een positieve uitslag (PSA: ≥3 ng/ml) wordt de deelnemer verwezen naar een uroloog. Door middel van een volumemeting en met behulp van de Prostaatwijzer<sup>a</sup> wordt een inschatting gemaakt van het risico op prostaatkanker. Bij een gunstige uitslag volgt het advies om over twee jaar opnieuw de PSA-waarde te bepalen. Bij een ongunstige uitslag volgt biopsie, die, afhankelijk het ziekenhuis waarin de deelnemer wordt behandeld, voorafgegaan wordt door een MRI-scan. Na de biopsie wordt het vervolgtraject bepaald dat bij de diagnose prostaatkanker bestaat uit behandelen of *active surveillance*, en dat in andere gevallen bestaat uit het advies om na twee jaar opnieuw de PSA-waarde te bepalen.

<sup>a</sup> Prostaatwijzer is een rekenmodel waarmee het risico op prostaatkanker wordt geschat aan de hand van verschillende gegevens zoals de leeftijd, plasklachten en de PSA-waarde.



### 2.3.1 Doel en onderzoeksvragen

De onderzoekers willen een proefbevolkingsonderzoek uitvoeren. Zij verwachten dat het zal leiden tot een afname van de aan prostaatkankergerelateerde mortaliteit (sterfte) en morbiditeit (ziekte). Ook verwachten zij dat screening in de leeftijd van 55-59 jaar zal leiden tot een afname van opportunistische screening in de leeftijdsgroep van 60-80-jarigen. De mate van overdiagnose en overbehandeling zou daardoor verminderen en de zorgkosten zouden dalen. Het proefbevolkingsonderzoek is volgens de onderzoekers kosteneffectief met een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €21.953 per QALY (quality-adjusted life year; een gewonnen levensjaar in goede gezondheid).

De onderzoekers verwachten een deelnamegraad van 60%. Daarnaast verwachten zij dat ongeveer 750 deelnemers zullen worden doorverwezen naar een uroloog, dat er ongeveer 450 biopsieën en ongeveer 450 MRI-scans zullen worden uitgevoerd en dat er bij ongeveer 150 deelnemers de diagnose prostaatkanker zal worden gesteld, van wie een deel behandeld zal worden en een deel *active surveillance* geadviseerd krijgt.

De onderzoekers willen met dit proefbevolkingsonderzoek vijf onderzoeksvragen beantwoorden:

1. Welke informatie hebben de eventuele deelnemers nodig om een geïnformeerde beslissing te kunnen maken over (niet-)deelname aan het bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker?

2. Hoeveel mannen zullen na lezing deze informatie begrijpen en willen deelnemen aan het bevolkingsonderzoek?
3. Hoe verloopt de samenwerking en logistiek tussen Erasmus MC, laboratoria, huisartsen, urologen en andere partijen?
4. Welk deel van de mannen die in aanmerking komen voor *active surveillance* zal dit daadwerkelijk volgen?
5. Welk deel van de deelnemers aan het proefbevolkingsonderzoek stopt met deelname aan opportunistische screening?

Daarnaast zal het proefbevolkingsonderzoek volgens de onderzoekers informatie opleveren over detectiecijfers en de stadia waarin prostaatkanker wordt ontdekt.

### 2.3.2 Onderzoeksmethode

Om de onderzoeksvraag over geïnformeerde keuze te beantwoorden (onderzoeksvraag 1) worden steekproefsgewijs 1.000 mannen uit de groep van 12.000 geselecteerd. Zij ontvangen naast de uitnodiging en informatiebrochure een vragenlijst waarmee hun kennis van prostaatkanker en hun houding en intentie ten opzichte van het proefbevolkingsonderzoek gemeten wordt na het lezen van de brochure. Geïnformeerde keuze wordt door de onderzoekers gedefinieerd als het percentage mannen bij wie houding (attitude) overeenkomt met werkelijke (niet-)deelname, onder de voorwaarde dat de man voldoende kennis heeft van het proefbevolkingsonderzoek. De onderzoekers verwachten een





respons van 25%. De onderzoekers hebben 250 ingevulde vragenlijsten nodig om een verschil in kennis en in geïnformeerde keuze te kunnen aantonen tussen mannen die de informatiebrochure hebben gelezen en mannen die de brochure niet hebben gelezen.

Om de onderzoeksvragen over deelname aan het proefbevolkingsonderzoek (onderzoeksvraag 2) en *active surveillance* (onderzoeksvraag 4) te beantwoorden wordt het aantal deelnemers geteld en worden alle deelnemers gevolgd om te bepalen hoeveel van hen het advies *active surveillance* krijgen. Twee jaar later wordt bepaald hoeveel deelnemers dit advies nog opvolgen en wordt nagevraagd wat de eventuele redenen zijn geweest om ermee te stoppen.

Om de onderzoeksvraag over de samenwerking en logistiek (onderzoeksvraag 3) te beantwoorden willen de onderzoekers vragen naar ervaringen van tweehonderd deelnemers, tien huisartsen en zes urologen. Eveneens zullen de wachttijden voor een consult in het ziekenhuis, biopsie en MRI worden geïnventariseerd.

Om de onderzoeksvraag over opportunistische screening (onderzoeksvraag 5) te beantwoorden, wordt vier jaar na het proefbevolkingsonderzoek gekeken naar het aantal keren dat de deelnemers opnieuw de PSA-waarde hebben laten bepalen. Dit wordt vergeleken met het gemiddeld aantal keer dat er een PSA-waarde wordt bepaald in dezelfde leef-

tijdsgroep over de tijd bij mensen die niet aan het proefbevolkingsonderzoek hebben deelgenomen. De onderzoekers verwachten de gegevens van tenminste 3.500 mannen uit het proefbevolkingsonderzoek en de bevolking nodig te hebben om een statistisch significante afname van 10% in opportunistische screening te kunnen detecteren.

## 03 wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. De commissie oordeelt dat dit bij het voorgestelde proefbevolkingsonderzoek niet het geval is. De commissie stelt vast dat het proefbevolkingsonderzoek niet de juiste methode is of niet de juiste opzet heeft om de onderzoeksvragen te beantwoorden.

### 3.1 Onderzoeksvraag 1: geïnformeerde keuze

De commissie stelt vast dat met de gekozen onderzoeksoptzet geen antwoord op de onderzoeksvraag kan worden verkregen, omdat er onvoldoende eenduidige evidence-based informatie over prostaatkankerscreening met de PSA-test beschikbaar is en er maar één bron van informatie wordt gebruikt (informatiebrochure), die niet neutraal en niet volledig is (zie hoofdstuk 5). Daarnaast staat het benodigd aantal mannen voor het



beantwoorden van deze onderzoeksvraag (250) niet in verhouding tot het aantal mannen dat wordt uitgenodigd voor deelname aan het proefbevolkingsonderzoek (12.000). De onderzoeksopzet is daarom niet geschikt voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag.

### 3.2 Onderzoeksvraag 2: deelnamegraad

De commissie stelt vast dat met dit proefbevolkingsonderzoek de onderzoeksvraag beantwoord kan worden, maar dat een onderzoekspopulatie met een omvang van 12.000 uitgenodigde deelnemers daarvoor niet noodzakelijk is. De onderzoeksopzet is daarom niet geschikt voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag.

### 3.3 Onderzoeksvraag 3: samenwerking en logistiek

De commissie stelt vast dat met dit proefbevolkingsonderzoek een antwoord verkregen kan worden op deze onderzoeksvraag. Echter, een proefbevolkingsonderzoek met een omvang van 12.000 deelnemers is niet noodzakelijk voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. De onderzoeksopzet is daarom niet geschikt voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag.

### 3.4 Onderzoeksvraag 4: *active surveillance*

De commissie stelt vast dat een proefbevolkingsonderzoek niet noodzakelijk is om de onderzoeksvraag over *active surveillance* te beantwoorden

en dus dat de onderzoeksmethode niet geschikt is voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag.

### 3.5 Onderzoeksvraag 5: opportunistische screening

De onderzoekers verwachten dat een proefbevolkingsonderzoek onder mannen van 55-59 jaar zal leiden tot een aanzienlijke reductie van opportunistische screening onder mannen van 60-80 jaar, inclusief de bijbehorende overdiagnose, overbehandeling en zorgkosten. Deze hypothese is gebaseerd op schattingen die voortkomen uit de resultaten van de ERSPC-trial.<sup>4,7,8</sup> De commissie stelt vast dat deze onderbouwing voor de hypothese onvoldoende is. Daarbij stelt de commissie vast dat het onderzoek niet de juiste opzet heeft voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag. Een periode van vier jaar is te kort om een vermindering van opportunistische screening in de leeftijdsgroep 60-80 jaar te meten. De deelnemers zijn dan immers 59, 61 en 63 jaar oud. Ook stelt de commissie vast dat het advies om de eerstvolgende acht jaar geen PSA-test uit te laten uitvoeren – dat deelnemers krijgen als hun PSA-waarde lager is dan 1 ng/ml – niet in lijn is met de doelstelling opportunistische screening te verminderen. Immers, na acht jaar zijn de deelnemers 63, 65 en 67 jaar oud en het is zeer voorstelbaar dat mannen dan op eigen initiatief een PSA-test willen laten uitvoeren. Tot slot staat het aantal verwachte deelnemers aan het proefbevolkingsonderzoek (7.200 bij 60% deelname) niet in verhouding tot het aantal mannen dat de onderzoekers zeggen nodig te hebben (3.500) om deze onderzoeksvraag te beantwoorden.



## 04 nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek een gunstige nut-risicoverhouding moet hebben. Dat betekent dat voor deelnemers het te verwachten nut moet opwegen tegen de mogelijke risico's. De commissie stelt vast dat de nut-risicoverhouding van het voorgestelde proefbevolkingsonderzoek ongunstig is. Dit proefbevolkingsonderzoek zal weinig wetenschappelijke inzichten opleveren en zal bij slechts enkele deelnemers gezondheidswinst opleveren. Dit proefbevolkingsonderzoek zal tegelijkertijd bij een grote groep deelnemers leiden tot een psychische belasting, overdiagnose en overbehandeling met daaraan gekoppeld kans op complicaties en bijwerkingen. Het verwachte nut weegt niet op tegen deze risico's.

### 4.1 Nut

De commissie heeft bij de beoordeling gekeken naar het nut voor deelnemers en het wetenschappelijke nut van het proefbevolkingsonderzoek. De onderzoekers verwachten met het proefbevolkingsonderzoek bij 150 deelnemers (~2%) de diagnose prostaatkanker te stellen als de deelname 60% is. Bij een deel zal behandeling van de tumor nooit nodig blijken. Bij het andere deel zal direct of op enig moment behandeld worden. De kans op gezondheidswinst voor een deelnemer aan het proefbevolkingsonderzoek is dus gering.

Volgens de onderzoekers heeft het proefbevolkingsonderzoek wetenschappelijk nut, omdat het informatie kan opleveren over detectiecijfers en de stadia waarin prostaatkanker wordt ontdekt, over geïnformeerde keuze en deelnamegraad en over uitvoering en uitwerking in praktijk. De commissie vindt onderzoek naar deze aspecten relevant kan zijn. Echter, de onderzoeksopzet en -methode zijn niet geschikt voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen (zie hoofdstuk 3). Het wetenschappelijk nut van het proefbevolkingsonderzoek is daarom beperkt.

### 4.2 Risico's

Deelname aan het proefbevolkingsonderzoek kan nadelige effecten hebben als gevolg van de PSA-test, diagnostiek, diagnose en behandeling en het geeft een psychische belasting. Vooral de risico's van overdiagnose en overbehandeling en psychische belasting vindt de commissie aanzienlijk.

#### 4.2.1 PSA-test

Om de PSA-waarde te bepalen wordt bloed afgenomen en dat kan leiden tot duizeligheid, een bloeduitstorting of flauwvallen.<sup>9,10</sup> Volgens de commissie is dit risico beperkt: deze nadelige effecten zijn niet ernstig en treden naar verwachting bij minder dan 5% van de deelnemers op.



#### 4.2.2 Overdiagnose

Bij ongeveer 450 deelnemers met een positieve uitslag (PSA:  $\geq 3$  ng/ml) zal een biopsie worden uitgevoerd. Een biopsie is een belastende medische handeling waarbij met een naald stukjes weefsel van de prostaat wordt weggehaald, zodat dat weefsel onderzocht kan worden op de aanwezigheid van kankercellen. Er is daarbij een kleine kans op complicaties zoals bloedingen en infecties.<sup>9-11</sup> Bij ongeveer 300 deelnemers zal geen prostaatkanker worden ontdekt en was de PSA-testuitslag foutpositief. Bij ongeveer 150 deelnemers zal prostaatkanker worden vastgesteld. Bij een deel zou de tumor nooit klachten hebben gegeven en zou de diagnose zonder het proefbevolkingsonderzoek nooit zijn gesteld. Bij deze groep is er sprake van overdiagnose. Volgens de onderzoekers is er bij 33% van de door het proefbevolkingsonderzoek gedetecteerde kankers sprake van overdiagnose.<sup>7</sup>

#### 4.2.3 Overbehandeling

Een deel van de 150 prostaatkankergevallen zal behandeld worden, terwijl dat zonder de diagnose als gevolg van het proefbevolkingsonderzoek niet gebeurd en niet nodig zou zijn. In dat geval is er sprake van overbehandeling. Hoewel steeds vaker wordt gekozen voor *active surveillance*, zal ook geregeld behandeling plaatsvinden. Complicaties en bijwerkingen die daarbij op kunnen treden zijn incontinentie, erectiestoornissen, darmklachten en andere chirurgische complicaties.<sup>9,12,13</sup> Onderzoek laat

zien dat bij een groot deel van de behandelingen deze nadelige effecten optreden en dat die jaren kunnen aanhouden.<sup>9,12,13</sup>

#### 4.2.4 Psychische belasting

Alle mannen die voor het proefbevolkingsonderzoek uitgenodigd worden (12.000), worden geïnformeerd over prostaatkanker en de mogelijkheid dat de ziekte zich bij hen ontwikkelt of bij hen aanwezig is. Dat kan onrust en stress veroorzaken. Ook een positieve testuitslag kan onrust en stress teweegbrengen, die in het geval van een foutpositieve testuitslag niet nodig zou zijn geweest.<sup>9,14</sup> De diagnose, (complicaties en bijwerkingen van) behandeling en *active surveillance* leiden eveneens tot een verminderde kwaliteit van leven en een psychische belasting, die niet nodig zou zijn geweest bij de deelnemers bij wie er sprake is van overdiagnose en/of overbehandeling.<sup>15</sup>

## 05 overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Hieronder valt ook relevante privacywet-



geving, zoals de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). De commissie is van mening dat de informatievoorziening onvoldoende neutraal en onvolledig is, waardoor deelnemers geen afweging kunnen maken tussen nut en risico's van deelname.

### 5.1 Neutrale en volledige informatie

Volgens de commissie is de informatie over het proefbevolkingsonderzoek niet neutraal en niet volledig. De informatiebrochure wekt te hoge verwachtingen over de te bereiken gezondheidswinst. Tegelijkertijd ontbreekt er informatie over de mogelijke gevolgen (complicaties en bijwerkingen) van behandeling en over hoeveel mannen daarmee te maken zullen krijgen. Daarnaast wordt er onterecht geen informatie gegeven over het wetenschappelijk onderzoek dat aan het proefbevolkingsonderzoek gekoppeld is.

### 5.2 Algemene verordening gegevensbescherming (AVG)

Op 25 mei 2018 is de AVG in werking getreden. De commissie wijst erop dat de proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier niet voldoen aan de eisen van de AVG.

## 06 belang van de volksgezondheid

Voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning ook kan worden geweigerd, 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'. Nu de commissie concludeert dat niet voldaan wordt aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid en de nut-risicoverhouding ongunstig is, komt zij niet toe aan toetsing van dit criterium.

## 07 advies

In dit advies heeft de commissie in het kader van de WBO een vergunningsaanvraag van het ErasmusMC beoordeeld voor een proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker, waaraan onderzoeksvragen gekoppeld zijn die betrekking hebben op geïnformeerde keuze, deelnamegraad, samenwerking en logistiek, *active surveillance* en opportunistische screening. De commissie stelt vast dat het voorgestelde onderzoek niet voldoende wetenschappelijk deugdelijk is en dat het nut niet duidelijk opweegt tegen de risico's. De commissie adviseert de staatssecretaris om de vergunning voor het proefbevolkingsonderzoek niet te verlenen.



# literatuur

- <sup>1</sup> *Incidentie Prostaatkanker*. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie\\_prostaat/img568b9b5b8749f](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie_prostaat/img568b9b5b8749f). Geraadpleegd: september 2018.
- <sup>2</sup> *Sterfte Prostaatkanker* Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie\\_prostaat/img5b926941748de](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie_prostaat/img5b926941748de). Geraadpleegd: september 2018.
- <sup>3</sup> *Overleving Prostaatkanker*. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): <https://www.cijfersoverkanker.nl/nkr/index>. Geraadpleegd: oktober 2018.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, e.a. *Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2018; 319(9): 883-95.
- <sup>6</sup> Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, e.a. *Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up*. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125-32.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borras JM, de Carvalho TM, Castells X, Eklund M, e.a. *Summary statement on screening for prostate cancer in Europe*. *Int J Cancer* 2018; 142(4): 741-6.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, 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.
- <sup>11</sup> Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder 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): 826-30.
- <sup>12</sup> Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J, e.a. *The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial*. *Eur J Cancer* 2011; 47(4): 545-53.



- <sup>13</sup> Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, e.a. *Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer*. N Engl J Med 2013; 368(5): 436-45.
- <sup>14</sup> Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. *Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2008; 149(3): 192-9.
- <sup>15</sup> Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, e.a. *Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial*. The Lancet Oncology 2011; 12(9): 891-9.



# commissie

## Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek (BVO) tbv advies

### WBO: onderzoek naar screening op prostaatkanker

- prof. dr. J Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. G.J. van der Wilt, hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, VUmc, Amsterdam
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden
- dr. W.J. Dondorp, ethicus, Maastricht University
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, VUmc, Amsterdam
- prof. dr. C.H. van Gils, hoofddocent epidemiologie, UMC Utrecht
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, AMC, Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen

#### Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- R. van Tol, VWS, Den Haag

#### Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag





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 Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. WBO: onderzoek naar screening op prostaatkanker  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/21.

Auteursrecht voorbehouden

