
**Wet bevolkingsonderzoek:
prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (2)**

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek:
prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (2)'
Uw kenmerk : GZB/GZ 2.111.574
Ons kenmerk : U2750/WvV/iv/272/00
Bijlagen : 1
Datum : 15 december 2000

Mevrouw de minister,

Op 9 oktober 2000 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam . Deze aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk project, gekoppeld aan het Europese proefbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker (ERSPC). Het project is erop gericht de specificiteit en sensitiviteit van PSA-screening te verhogen met twee extra bloedtests.

Hierbij bied ik u het gevraagde advies aan. Het is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,
w.g.
prof. dr JJ Sixma

**Wet bevolkingsonderzoek:
prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (2)**

aan

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/05WBO, Den Haag, 15 december 2000

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” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/05WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-355-4

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Belang van de volksgezondheid	11
3	Toetsing	13
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	13
3.2	Wettelijke regels voor medisch handelen	19
3.3	Verhouding tussen nut en risico's	20
4	Conclusies	23
	Literatuur	25
	Bijlage	29
A	De commissie	31

Inleiding

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel. Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de Voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in, hierna te noemen: de commissie. De samenstelling ervan is vermeld in bijlage A.

Voor de werkingssfeer van de WBO zijn twee zaken bepalend. De wet kan alleen van toepassing zijn op 'bevolkingsonderzoek', maar heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Bevolkingsonderzoek is 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.

Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt verleend (artikel 7, eerste lid, WBO) mits:

- het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is
- het in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen

- het te verwachten nut van het onderzoek opweegt tegen de risico's ervan voor de gezondheid.

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is als bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als “het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert” (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 9 oktober 2000 vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van het Instituut Urologie van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam voor screening op prostaatanker. Het gaat om een deelonderzoek van de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). Voor de uitvoering van het Nederlandse aandeel in de ERSPC, in de regio Rotterdam, verleende de minister op 15 augustus 1997 vergunning.

In hoofdstuk 2 en 3 toetst de commissie het in de aanvraag beschreven deelonderzoek aan de vereisten van artikel 7, eerste en tweede lid, WBO. Haar conclusies volgen in hoofdstuk 4.

Belang van de volksgezondheid

De ERSPC heeft als hoofddoel na te gaan of via screening de sterfte aan prostaatkanker kan worden verminderd. Het Rotterdamse aandeel in de ERSPC heeft ook als doel de screeningsmethode te optimaliseren. Daar is het beoogde deelonderzoek op gericht. Dit betekent voor 700 deelnemers aan de tweede screeningsronde een tijdelijke uitbreiding van het lopende screeningsonderzoek waarvoor de minister vergunning heeft verleend. Net als het lopende experiment is volgens de commissie het deelonderzoek een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd “als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert”. Gezien het onderstaande ziet de commissie geen reden voor weigering van de gevraagde vergunning op deze grond.

Eerder adviseerde de commissie positief over de ERSPC-Rotterdam (GR96, GR97). Nog steeds vindt zij dat er behoefte is aan wetenschappelijk onderzoek gericht op verbetering van de screeningsmethode. De beschikbare bevindingen betreffen vaak kleine groepen patiënten uit urologische praktijken of vrijwilligers (zie ook 3.1) en zijn moeilijk te interpreteren.

In de ERSPC wordt sinds 1997 als enige screeningstest om de vier jaar het gehalte aan prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed van de deelnemers bepaald. Bij een PSA-waarde van 3 of meer nanogram per milliliter (ng/ml) is de uitkomst ‘positief’ en krijgt de deelnemer het advies zich nader te laten onderzoeken (biopsie van de prostaat) om uit te maken of er wel of niet sprake is van prostaatkanker. Deze benadering heeft als

nadeel dat veel deelnemers (bijna 19 procent) in aanmerking komen voor prostaatbiopsie. Van hen heeft een op de vijf prostaat­kanker. Dit betekent dat vier op de vijf mannen (15 procent van de deelnemers) achteraf gezien nodeloos prostaat­biopsie ondergaan. Het is nodig de specificiteit van de screening te verhogen, dit wil zeggen het aantal fout-positieve uitkomsten te verminderen.

Ook de sensitiviteit van de PSA-test staat ter discussie (Car00, Cat00, Sch00a). De vraag is vooral of mannen met prostaat­kanker vroeg genoeg worden opgespoord. Als prostaat­kanker is uitgezaaid, heeft screening weinig zin. Opsporing van gevallen waarin nog geen sprake van uitzaaiing is maar wel van doorgroei door het prostaat­kapsel, heeft waarschijnlijk ook niet veel zin. De betrokken mannen zijn niet altijd ten dode opgeschreven maar de ziekte is niet meer goed te genezen.

Bij via screening opgespoorde personen met prostaat­kanker is veel minder vaak sprake van uitzaaiingen dan gewoonlijk, buiten screenings om. Minder dan één procent van de mannen bij wie prostaat­kanker werd vastgesteld via de eerste screeningsronde van de ERSPC-Rotterdam, had uitzaaiingen. Normaal heeft ongeveer één op de vijf nieuwe patiënten met prostaat­kanker bij diagnose uitzaaiingen (Pos00, San00). Ruim een kwart van de bij screening gevonden tumoren vertoont echter al doorgroei door het prostaat­kapsel (Sch00a). Het is nodig de sensitiviteit van de screening voor vroegere stadia van prostaat­kanker te verhogen.

Toetsing

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

In het deelonderzoek zullen 700 deelnemers aan de tweede screeningsronde van de ERSPC met een PSA-waarde tussen 2 en 4 ng/ml aanvullend onderzoek ondergaan. Dit bestaat voor mannen met een PSA-waarde tussen 2 en 3 ng/ml uit prostaatbiopsie en extra bepalingen in het bloed, naast het PSA-gehalte, en voor mannen met een PSA tussen 3 en 4 ng/ml alleen uit extra bepalingen in het bloed (zie 3.1.1). (Volgens het huidige ERSPC-protocol komen de mannen uit de tweede groep al in aanmerking voor prostaatbiopsie). Het deelonderzoek heeft de volgende vraagstellingen:

- Hoe vaak komt bij mannen met een PSA-waarde tussen 2 en 3 ng/ml prostaatkanker voor? Hoe kunnen deze mannen doelmatig worden opgespoord?
- Hoe kan prostaatkanker bij mannen met een PSA-waarde tussen 3 en 4 ng/ml doelmatiger worden opgespoord dan met de huidige benadering?

3.1.1 *Percentage vrij PSA, humaan glandulair kallikreïne*

Het extra bloedonderzoek bestaat uit bepaling van de zogenoemde vrije fractie van het PSA (fPSA) en het gehalte aan humaan glandulaire kallikreïne (hK2). In combinatie met de standaardbepaling van het (totale) PSA-gehalte (tPSA, dit wil zeggen vrij plus gebonden PSA) kan dan het quotiënt fPSA:tPSA, oftewel het percentage vrij PSA (%fPSA), worden berekend. Het doel is tPSA, fPSA en hK2 in verschillende combinaties te onderzoeken op hun testkenmerken (positief voorspellende waarden van respectievelijk screen-

ingstest en biopsie-advies, detectiecijfer, relatieve sensitiviteit, specificiteit) en in verband te brengen met de agressiviteit en andere tumorkenmerken van de vastgestelde gevallen van prostaatcancer. Hiermee hoopt de aanvrager een betere screeningsstrategie te ontwerpen.

De meeste mannen met een 'positieve' PSA-test hebben geen kanker maar een vergrote of ontstoken prostaat. Anders dan het tPSA hangen de vrije PSA-fractie en het %fPSA *niet* samen met het volume van de prostaat (Pre97). Er zijn al enige tijd aanwijzingen dat met het %fPSA een beter onderscheid valt te maken tussen goed- en kwaadaardige aandoeningen van de prostaat dan met alleen het totale PSA-gehalte (Ste91). Dit geldt zowel bij matig verhoogde PSA-waarden, tussen 4 en 10 ng/ml (Ban97, Cat95, Cat98, Lud95, Pre97, Rei97, Ste94), als bij waarden tussen 2,5 en 4 (Cat96, Cat97).

De uitkomst van het eerste onderzoek met het %fPSA suggereerde dat twee op de drie fout-positieve uitkomsten, bij mannen met een vergrote prostaat, konden worden vermeden (Ste91). Winst aan specificiteit betekent verlies aan sensitiviteit, afhankelijk van de gekozen drempelwaarde voor het %fPSA. Globaal genomen is het aantal fout-positieve screeningsuitkomsten — en daarmee ook het aantal achteraf gezien onnodige biopsieën bij mannen zonder prostaatcancer — te verminderen met 10 tot 40 procent tegen een verlies aan sensitiviteit van nul, vijf of tien procent (Ban97, Cat95, Cat96, Cat97, Cat98, Rei97, Ste94, Vas97). Een verlies aan sensitiviteit kan worden gecompenseerd door verlaging van de drempelwaarde voor de eerste screeningsstap, de PSA-test, maar dat geeft weer meer fout-positieve screeningsuitkomsten. Onderzoek naar het %fPSA bij lage PSA-waarden is nog schaars, vooral tussen 2 en 3 ng/ml (Cat97, Ega97, Hor00, Tör99).

HK2 is een met PSA verwant eiwitplitsend enzym. Net als PSA is het ook in bloed aantoonbaar, maar in kleinere hoeveelheden (Rec98). In vergelijking met mannen met een vergrote prostaat of zonder prostaataandoening hebben mannen met prostaatcancer een hoger gehalte aan hK2 (Bec99, Bec00, Boe99, Cat99, Nam00, Rec98), vooral in gevallen met agressieve kenmerken (Kwi99, Rec00). Het fPSA en %fPSA zijn juist lager bij mannen met prostaatcancer (Bec00, Cat98, Ega97). Recente onderzoeksresultaten geven aan dat de specificiteit van screening verder verbeterd kan worden door naast het gehalte aan PSA en fPSA ook het hK2 te bepalen (Bec00). Een onderzoek met bewaarde bloedmonsters in twee academische centra had als uitkomst dat met de verhouding hK2:fPSA 40 procent van de gevallen van prostaatcancer bij PSA-waarden tussen 2 en 4 ng/ml is op te sporen met vermindering van vijf op de zes onnodige biopsieën (Cat99, Par99). Een soortgelijk onderzoek onder deelnemers aan een screeningsprogramma wees uit dat met dezelfde specificiteit bijna 65 procent van de kankergevallen onder mannen met een PSA-waarde van 3 ng/ml of hoger is op te sporen met het verhoudingsgetal hK2:%fPSA (Bec00).

3.1.2 Grenswaarde voor de PSA-test

Volgens de aanvrager zijn er aanwijzingen dat mannen met PSA-waarden tussen 2 en 3 ng/ml vaak prostaat­kanker hebben (Sch00a, Sch00b). Hij verwacht dat één op de zeven deelnemers aan de tweede screeningsronde een PSA-waarde tussen 2 en 3 ng/ml heeft en dat bij 12 procent van hen prostaat­kanker is vast te stellen via biopsie.

De commissie tekent bij deze verwachting aan dat het argument om een grenswaarde van 2 ng/ml voor de PSA-test te onderzoeken *niet* is dat de sensitiviteit van de test bij een hogere grenswaarde tekort zou schieten. Dat zou zich moeten uiten in een groot aantal deelnemers met ‘intervalkanker’ (prostaat­kanker optredend in het interval van vier jaar tussen twee screeningsronden) of in ongunstige kenmerken van de gevallen van prostaat­kanker die worden vastgesteld bij vervolgscreening. De aanvrager ontleent zijn argumenten aan de uitkomsten van biopsie bij lage PSA-waarden in de periode tot begin 1997, toen de screening bestond uit drie tests. In het vooronderzoek en het begin van het hoofdonderzoek van de ERSPC (tot begin 1997) werd biopsie verricht bij deelnemers met een PSA-waarde van 4 ng/ml of hoger, of bij afwijkende uitkomsten van echografische screening (TRUS, *transrectal ultrasound*) of rectaal toucher (DRE, *digital rectal examination*).

Voor de PSA-test geldt buiten de ERSPC algemeen een grenswaarde van 4 ng/ml voor het adviseren van prostaat­biopsie. Er is weinig bekend over het vóórkomen van prostaat­kanker bij mannen met lagere PSA-waarden maar zonder voor die ziekte verdachte afwijkingen bij DRE of TRUS. Bij screening onder Amerikaanse vrijwilligers ondergingen 332 mannen met een PSA-waarde tussen 2,6 en 4 ng/ml en zonder DRE-afwijkingen prostaat­biopsie (Cat97). Bij 73 mannen (22 procent) werd prostaat­kanker vastgesteld. Dat is bijna even vaak als bij PSA-waarden tussen 4 en 10 ng/ml (Sch00a). Ook uit andersoortig onderzoek onder mannen met een laag PSA-gehalte, met frequente screening (twee of drie keer per jaar drie tot vier jaar lang) gevolgd door biopsie bij afwijkende uitkomsten, blijkt dat vrij vaak prostaat­kanker kan worden vastgesteld: bij 4 tot 13 procent van de mannen met oorspronkelijk PSA-waarden tussen 2 of 2,5 en 4 ng/ml (Har97, Smi96) en bij 20 procent van degenen met een PSA tussen 3 en 4 ng/ml (Cat00).

Het blijft de vraag of er voldoende aanleiding is om te onderzoeken of bij screening de grenswaarde voor de PSA-test moet worden verlaagd naar 2 ng/ml. Het gaat er volgens de commissie niet om alle gevallen van prostaat­kanker op te sporen en ook nog zo vroeg mogelijk. Het doel zou moeten zijn vroeg genoeg in te grijpen om de ziektelast en sterfte te kunnen verminderen.

Mede op basis van aanwijzingen dat bij mannen met PSA-waarden tussen 2,5 en 4 ng/ml prostaat­kanker ongeveer even vaak is vast te stellen (via biopsie) als bij hogere waarden (Cat97), zijn modelberekeningen gemaakt. De uitkomst hiervan doet vermoeden dat verlaging van de grenswaarde voor de PSA-test van 4 naar 2,5 ng/ml nauwelijks de sterfte aan prostaat­kanker gunstig beïnvloedt (Ros00). Deze vergelijking betreft echter ondoelmatige, jaarlijkse screening en berust op gebrekkige gegevens over het natuurlijk beloop van prostaat­kanker.

Meer zeggingskracht valt te ontle­nen aan empirisch onderzoek. Er zijn verschillende (retrospectieve) longitudinale onderzoeken gedaan naar het optreden van prostaat­kanker bij mannen van wie serummonsters zijn bewaard en waarvan alsnog het PSA-gehalte is bepaald (Car92b, Gan95, Hug00, Par95, Ste94, Tör99, Whi95). Uitkomsten daarvan geven aan dat prostaat­kanker meestal langzaam maar gestaag groeit (Car92b, Sch93, Ste94, Ste97). Berekend is dat het bij prostaat­kanker ongeveer drie jaar duurt eer het PSA-gehalte zich verdubbelt (Car92a, Sch93, Ste94). PSA-screening kan de diagnose ‘prostaat­kanker’ vervroegen met gemiddeld vijf tot zes jaar (Car92b, Gan95, Lab93, Ste94); bij PSA-screening met een grenswaarde van 3ng/ml is dat zeven jaar (Hug00) en bij PSA-screening in combinatie met bepaling van het %fPSA is dat mogelijk zelfs ongeveer tien jaar (Car97, Pea96). Geschat wordt dat PSA-screening om de vier jaar met een grenswaarde van 4 ng/ml een sensitiviteit van 73 tot 95 procent heeft (Car92b, Gan95, Ste94, Whi95).

Onder de deelnemers aan de *Physicians Health Study* die tussen 1982 en 1992 prostaat­kanker kregen, had in 1982 16 procent een PSA-waarde tussen 2 en 3 ng/ml en 10 procent tussen 3 en 4 (Gan95). Uit de resultaten van een ander retrospectief onderzoek valt een sensitiviteit te berekenen van 82 procent bij een grenswaarde van 3 ng/ml en een screeningsinterval van vijf jaar (Tör99). Dit betekent dat er weinig gevallen van ‘intervalkanker’ zijn te verwachten, zeker bij de huidige grenswaarde van 3 ng/ml en een screeningsinterval van vier jaar.

Uit prospectief onderzoek met screening om de vier jaar, zoals in de ERSPC, is (nog) niet gebleken dat de sensitiviteit lager is (en het aantal mannen met ‘intervalkanker’ hoger) dan verwacht op grond van de uitkomsten van het zojuist genoemde retrospectieve onderzoek met bewaarde serummonsters. Maar er zijn nog alleen voorlopige, niet-gepubliceerde gegevens beschikbaar over het interval tussen de eerste en tweede screeningsronde van de ERSPC-Rotterdam. De sensitiviteit valt pas goed te beoordelen met volledige gegevens over de eerste twee of drie screeningsronden, inclusief de tumor­kenmerken van de vastgestelde gevallen van prostaat­kanker.

3.1.3 Tumorkenmerken

Uiteindelijk gaat het om *vroege* opsporing van biologisch agressieve prostaatkanker. Dit wil zeggen: lokaal beperkt (\leq pT2, zonder tumordoorgroei door het prostaatkapsel) en histologisch agressief. In de eerste ronde van de ERSPC-Rotterdam was bij 58 procent van de mannen met een PSA boven de 4 ng/ml die prostaatkanker bleken te hebben en radicaal geopereerd werden, de tumor lokaal beperkt. Lokaal beperkt en histologisch agressief (Gleason-score \geq 7) was 30 procent (Sch00a).

Het natuurlijk beloop van gevallen van prostaatkanker die zijn op te sporen bij PSA-waarden tussen 2 en 4 ng/ml is niet bekend. Als 'eindpunt' voor het deelonderzoek gelden histologische kenmerken van tumoragressiviteit in biopten of in operatiepreparaten van mannen bij wie de prostaat radicaal wordt verwijderd. Het betreft hier dus intermediaire eindpunten en niet (vermindering van) de sterfte aan prostaatkanker.

Op grond van ervaring met het ERSPC-onderzoeksprotocol dat tot begin 1997 gold (zie 3.1.1), verwacht de aanvrager dat bij PSA-waarden tussen 2 en 3 ng/ml de helft van de kankergevallen lokaal beperkt is en agressieve kenmerken (Gleason-graad \geq 7) heeft, net als bij PSA-waarden tussen 3-4 ng/ml (Sch00a). Dit aandeel is groter dan bij hogere PSA-waarden (eenderde bij waarden tussen 4 en 10 en een vijfde boven 10 ng/ml). De aanvrager verwacht geen grotere kans op overdiagnose bij PSA-waarden tussen 2 en 4 ng/ml dan daarboven. De tumor is weliswaar ruim de helft kleiner (0,6 milliliter) dan bij een PSA tussen 4 en 10 ng/ml (1,3 ml), maar ongeveer even vaak biologisch agressief (58 respectievelijk 51 procent Gleason-score \geq 7) (Sch00a).

Ook andere onderzoeksresultaten wijzen erop dat verlaging van de grenswaarde voor de PSA-test, bijvoorbeeld van 4 naar 2,6 ng/ml, kan resulteren in opsporing van meer gevallen van goed behandelbare, agressieve prostaatkanker zonder grotere kans op overdiagnose (Cat97, Cat00, Hor00). Daarbij komt dat het hK2 of het verhoudingsgetal hK2: fPSA of fPSA: (tPSA x hK2) waarschijnlijk een grotere sensitiviteit heeft voor agressieve prostaatkanker dan tPSA (Kwi99, Rec00). Maar onderzoek op dit gebied is schaars en de uitkomsten zijn niet geheel eensluidend (Car00). Dit laatste is waarschijnlijk toe te schrijven aan verschillen in onderzoekspopulatie en criteria voor 'onschuldige' prostaatkanker (Cat00).

3.1.4 Consequenties voor de ERSPC

Het deelonderzoek leidt ertoe dat ongeveer 420 mannen extra prostaatbiopsie ondergaan, wegens een PSA tussen 2 en 3 ng/ml. Bijna 60 van hen zullen naar verwachting prostaatkanker blijken te hebben.

Dit kan de uitkomst van de ERSPC positief vertekenen. Het vergroot de kans dat een vermindering van de sterfte aan prostaatkanker wordt aangetoond. De kans op vertekening is echter klein. Het extra aantal van bijna 60 is klein vergeleken met de al meer dan duizend mannen in de ERSPC-Rotterdam bij wie prostaatkanker is vastgesteld. Bovendien worden er maatregelen genomen om bij de analyse te waken voor vertekening van de uitkomsten.

3.1.5 Conclusie

Bij screening met de PSA-test en een grenswaarde van 3 ng/ml is ongeveer 15 procent van de uitkomsten fout-positief. Dit percentage is te verminderen tot onder de tien bij verhoging van de grenswaarde voor de PSA-test tot 4 ng/ml. Behalve de specificiteit van de PSA-test (veel fout-positieven) staat ook de sensitiviteit ter discussie. Maar dat is niet vanwege het aantal te verwachten en tot nu geregistreerde gevallen van 'intervalkanker'. Dat aantal is klein, ook volgens de eerste gegevens van de ERSPC-Rotterdam. Veeleer gaat het om de tumorkenmerken. Het is de vraag of ziektegevallen vroeg genoeg worden opgespoord via screening. Bij ongeveer 30 procent van de mannen met prostaatkanker vastgesteld bij een PSA van 4 ng/ml of hoger in de eerste screeningsronde van de ERSPC-Rotterdam, is de tumor door het prostaatkapsel doorgroeid.

Waarschijnlijk is prostaatkanker in een vroeger stadium op te sporen bij een PSA tussen 2 en 4 ng/ml, zonder dat dit de kans op overdiagnose vergroot. Verlaging van de grenswaarde voor de PSA-test naar 2 ng/ml zou echter betekenen dat één op de drie deelnemers het advies krijgt prostaatbiopsie te ondergaan en dat het aantal fout-positieve screeningsuitkomsten bijna verdubbelt (een stijging van 15 naar 27 procent).

Een verlaging van de grenswaarde voor de PSA-test naar 2 ng/ml vindt de commissie alleen verantwoord als de specificiteit van de screening drastisch verbetert. Nieuwe tests (fPSA, hK2, combinaties daarvan onderling of met tPSA) houden die belofte in. Als het met nieuwe tests lukt om daadwerkelijk bijvoorbeeld vijf op de zes fout-positieve screeningsuitkomsten te vermijden, kan toepassing ervan bij PSA-waarden tussen 2 en 4 ng/ml het aantal deelnemers aan screening die nodeloos prostaatbiopsie ondergaan, terugbrengen tot ongeveer 12,5 procent. Dat percentage kan mogelijk nog verder vermindert worden als de nieuwe tests ook verantwoord toe te passen zijn bij PSA-waarden boven de 4 ng/ml. Bovendien zijn er aanwijzingen dat deze nieuwe tests een grote gevoeligheid hebben voor de opsporing van agressieve, maar lokaal beperkte prostaatkanker.

De commissie concludeert dat het voorgestelde deelonderzoek een goede gelegenheid biedt voor beantwoording van belangrijke vragen op dit terrein.

3.2 Wettelijke regels voor medisch handelen

De weigeringsgrond die in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid onder b, WBO), heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. Zo vloeien rechten van deelnemers voort uit de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, opgenomen in boek 7 van het Burgerlijk Wetboek), de Wet persoonsregistraties (WPR) en de Wet klachtrecht cliënten zorgsector. Het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is, stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen (Sta96).

De voorlichting voor de deelnemers moet aan hoge eisen voldoen, in het bijzonder omdat het hier een wetenschappelijk bevolkingsonderzoek betreft. Het Besluit bevolkingsonderzoek (artikel 3.2) verlangt dat de informatie over bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, zó gegeven wordt dat “redelijkerwijs zeker” is dat betrokkene deze naar inhoud heeft begrepen (Sta96). Op grond hiervan stelt de commissie in zo’n geval als voorwaarde dat de aanvrager voorafgaand aan het project proefondervindelijk vaststelt, in een representatieve steekproef uit de doelgroep, dat de informatie wordt begrepen en, wanneer het tegendeel blijkt, het informatiemateriaal alsnog begrijpelijk maakt. De commissie concentreert zich hier op de informatie voorafgaand aan deelname en de toestemmingsprocedure.

De aanvrager heeft een uitnodigingsbrief voor deelname aan de tweede screeningsronde, informatiemateriaal over het experiment en het deelonderzoek, een vragenlijst en een toestemmingsformulier voor deelname aan het deelonderzoek bij de aanvraag overgelegd.

De uitnodigingsbrief is niet duidelijk over de verhouding tussen het hoofd- en het deelonderzoek. De brief en het onderwerp “uitnodiging ronde 2” in het briefhoofd wekken de suggestie dat het deelonderzoek een onlosmakelijk onderdeel is van het hoofdonderzoek. Dit heeft overigens het risico de deelname aan de tweede screeningsronde te benadelen. Het zou duidelijker zijn de informatie over het deelonderzoek uit de uitnodigingsbrief te halen en in een afzonderlijke brief op te nemen, die uitsluitend over het deelonderzoek gaat. Deze brief zou alleen bedoeld moeten zijn voor deelnemers met een PSA-waarde tussen 2 en 3 ng/ml. Voor de overige deelnemers is die informatie niet relevant. Dat geldt ook voor degenen met een PSA tussen 3 en 4 ng/ml. Hun toestemming (voor extra bloedtests) hoeft niet te worden gevraagd, want dat is al gebeurd bij de eerste screeningsronde.

In elk geval moet keuzevrijheid vooropstaan. Afzien van deelname aan het deelonderzoek mag geen repercussies hebben voor het kunnen blijven deelnemen aan het hoofdonderzoek. Ook de schijn van het tegendeel mag niet gewekt worden.

Drang moet worden vermeden door woorden als “vastgelegd” en “opgeroepen” te vervangen. Dat kan bijvoorbeeld door te spreken van: “Het hoofdonderzoek houdt in dat

u om de vier jaar aan de screening kunt deelnemen”. En in plaats van “opgeroepen”: uitgenodigd. Drang lijkt ook te schuilen achter het in de uitnodigingsbrief vermelde niet-deelnameformulier (*opting out*), dat overigens niet aan de commissie is voorgelegd.

Ook het informatiemateriaal is onduidelijk over de verhouding tussen het hoofd- en het deelonderzoek. De hiervoor gebruikte benamingen zijn verwarrend. Specifieke ‘koppen’ en consistente hantering van begrippen kunnen bijdragen aan de vereiste duidelijkheid. Een aparte brochure over het deelonderzoek, voor zover daarvoor toestemming vereist is, valt zoals gezegd, te overwegen.

Het informatiemateriaal behoeft op enkele punten actualisering. Het aantal nieuwe patiënten met prostaatkanker is nu jaarlijks ruim 6500. Het Praeventiefonds is opgevolgd door ZorgOnderzoek Nederland.

De gegeven informatie is niet toereikend. Niet duidelijk wordt gewezen op de kans op een fout-positieve uitkomst en de nadelen daarvan. Een van de doelstellingen van de “zijstudie” (liever: deelonderzoek) is juist om het aantal fout-positieve uitkomsten te verminderen. Dat verdient nadrukkelijker vermelding. Informatie over de kans op ‘intervalkanker’ ontbreekt. Deelnemers moeten weten dat een gunstige screeningsuitkomst geen garantie is de komende vier jaar gevrijwaard te blijven van prostaatkanker.

De commissie concludeert dat de uitnodigingsbrief en het informatiemateriaal niet voldoen aan de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”. De gegeven informatie is niet duidelijk en ontoereikend. Proefondervindelijk is nog niet vastgesteld dat de informatie begrepen wordt.

3.3 Verhouding tussen nut en risico's

Het nut van het deelonderzoek waarvoor vergunning wordt gevraagd, is primair wetenschappelijk van aard en al eerder besproken (in hoofdstuk 2 en paragraaf 3.1). Hier valt nog op te merken dat mogelijk één op de drie gevallen van prostaatkanker die op te sporen zijn door alle mannen met een PSA boven de 2 ng/ml te bioteren, is te vinden bij een PSA tussen 2 en 3 ng/ml. Verder is te verwachten dat de helft van deze gevallen agressief is (Gleason-graad 7) en lokaal beperkt, net als prostaatkanker bij PSA-waarden tussen 3 en 4 ng/ml. De commissie beseft het potentiële nut van het deelonderzoek. Het deelonderzoek kan ook nuttig zijn voor de deelnemers zelf, hoewel men nog niet ten volle van gebleken voordelen voor de deelnemers kan spreken in de zin van vermindering van de sterfte aan prostaatkanker.

Tegenover het potentiële nut van screening staan risico's. Deelname aan screening kan de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden. Prostaatbiopsie kan leiden tot bloedverlies, in urine of sperma, of tot koorts, maar zelden tot ernstiger complicaties (Rie97). De ver-

schillende therapieën voor prostaatkanker hebben hun risico's. Screening heeft vaak fout-positieve uitkomsten en kan leiden tot overdiagnose. Deze risico's heeft de commissie al eerder besproken (GR96). Zij heeft daarbij aangetekend dat gegevens op dit terrein schaars zijn, vooral over de kwaliteit van leven. Juist daarom wordt aan het ERSPC-Rotterdam onderzoek (empirisch onderzoek en modelberekeningen) naar gezondheidsrisico's en kwaliteit van leven gekoppeld.

Aan het deelonderzoek zullen ongeveer 700 mannen deelnemen. Voor 280 van hen, met een PSA tussen 3 en 4 ng/ml, betekent deelname alleen extra bloedonderzoek (het ERSPC-protocol schrijft prostaatbiopsie voor bij een PSA van 3,0 ng/ml of hoger).

Voor de overige 420 mannen betekent het deelonderzoek behalve extra bloedtests ook het ondergaan van prostaatbiopsie. Bij ongeveer één op de zeven zal prostaatkanker worden vastgesteld. Dit betekent voor 360 mannen — met een fout-positieve screeningsuitslag — prostaatbiopsie met voor henzelf alleen de nadelen daarvan, afgezien van de geruststelling geen prostaatkanker te hebben.

Voor het deelonderzoek gelden dezelfde kwaliteitswaarborgen, procedures voor *monitoring* en stopregels als voor het hoofdonderzoek. Deze zijn al eerder besproken (GR96).

In samenvatting gaat het om een wetenschappelijk onderzoek dat een beperkt aantal mannen blootstelt aan het risico van achteraf gezien nodeloze prostaatbiopsie. De uitkomst van dit deelonderzoek kan eraan bijdragen dat mannen met prostaatkanker gerichter opgespoord worden, met minder kans op nodeloze biopsie, dan nu het geval is. De commissie vindt dat het potentiële nut opweegt tegen de risico's.

Conclusies

In dit advies beoordeelt de commissie een vergunningaanvraag voor een deelonderzoek gekoppeld aan een wetenschappelijk experiment waarvoor de minister in 1997 vergunning verleende. Het deelonderzoek is een tijdelijke uitbreiding van de tweede screeningsronde van de *European randomized study of screening for prostate cancer* in de regio Rotterdam. Die uitbreiding betekent extra bloedonderzoek voor 280 mannen met een PSA-waarde tussen 3 en 4 ng/ml, en tevens prostaatbiopsie voor 420 mannen met een PSA tussen 2 en 3 ng/ml. De commissie stelt vast dat het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek.

Volgens de commissie voldoet het deelonderzoek aan de wettelijke eisen inzake “het belang van de volksgezondheid” en “wetenschappelijke deugdelijkheid”. Dit geldt ook voor de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”, mits het informatiemateriaal wordt aangepast en vooraf proefondervindelijk blijkt dat het begrepen wordt.

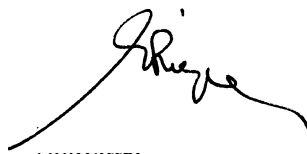
De commissie vindt dat het nut van het deelonderzoek opweegt tegen de risico's voor de deelnemers.

Zij stelt voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- voorafgaand aan het deelonderzoek past de aanvrager het informatiemateriaal aan conform de opmerkingen van de commissie (3.2) en wordt een steekproefonderzoek gedaan waaruit blijkt dat de informatie wordt begrepen
 - de vergunning geldt uitsluitend tijdens de looptijd van het deelonderzoek; als de uitkomst van het deelonderzoek bekend is, moet de situatie opnieuw worden bezien.
-

Den Haag, 15 december 2000,
voor de commissie

WA van Veen, arts,
secretaris



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'WA van Veen', written over a horizontal line.

Literatuur

-
- Ban97 Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R, e.a. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997; 57: 2191-6.
- Bec99 Becker C, Lilja H, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J. HK2 measurements in a randomly selected, population based screening for prostate cancer. *J Urol* 1999; 161 (Suppl 4): 320, Abstract 1233
- Bec00 Becker C, Piironen T, Pettersson K, e.a. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/ml or greater. *Urology* 2000; 55: 694-9.
- Boe99 Boeken Kruger AE, Schröder FH, Thomas C, e.a. Sensitive and specific assay of human kallikrein 2 (hK2) in serum improves prostate cancer diagnosis. *J Urol* 1999; 161 (Suppl 4): 317, Abstract 1222.
- Car92a Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, e.a. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992; 52: 3323-8.
- Car92b Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, e.a. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
- Car97 Carter HB, Partin AW, Ludeerer AA, e.a. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997; 49: 379-84.
- Car00 Carter HB. A PSA threshold of 4.0 ng/ml for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 2000; 55: 796-9.
- Cat95 Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, e.a. Evaluation of percentage of free prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214-20.
- Cat96 Catalona WJ, Smith DS, Colberg JW, e.a. Measurement of percent-free PSA improves specificity for lower PSA cutoffs in prostate cancer screening. *J Urol* 1996; ISS (Suppl): 422A.
-

- Cat97 Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452-5.
- Cat98 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, e.a. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-7.
- Cat99 Catalona WJ, Partin AW, Chan DW, e.a. Detection of prostate cancer with %fPSA and hK2 when PSA is 2-4 ng/ml. *J Urol* 1999; 161 (Suppl 4): 207, Abstract 794.
- Cat00 Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, e.a. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 791-5.
- Ega97 Egawa S, Soh S, Ohori M, e.a. The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. *Cancer* 1997; 79: 90-8.
- Gan95 Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 289-94.
- GR96 Gezondheidsraad. Proeve toepassing Wet bevolkingsonderzoek: prostaatcancer. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/02.
- GR97 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatcancer ERSPEC-Rotterdam. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/09.
- Har97 Harris CH, Dalkin BL, Martin E, e.a. Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *J Urol* 1997; 157: 1740-3.
- Hau00 Hautmann SH, Conrad S, Henke RP, e.a. Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 2000; 163: 1734-8.
- Hor00 Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, e.a. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1322-35.
- Hug00 Hugosson J, Aus G, Becker C, e.a. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-bases studies in Sweden. *BJU Int* 2000; 85: 1078-84.
- Kwi99 Kwiatkowski, Recker F, Piironen T, e.a. Various ratios of human glandular kallikrein (hK2) to free and total PSA improve discrimination between G1-G2 and G3 prostate tumours. *J Urol* 1999; 161 (Suppl 4): 239, Abstract 920.
- Lab93 Labrie F, Dupont A, Suburu R, e.a. Optimized strategy for detection of early stage, curable prostate cancer: role of prescreening with prostate-specific antigen. *Clin Invest Med* 1993; 16: 425-39.
- Lud95 Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, e.a. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *urology* 1995; 46: 187-94.
- Nam00 Nam RK, Diamandis EP, Toi A, e.a. Serum human glandular kallikrein-2 protease levels predict the presence of prostate cancer among men with elevated prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1036-42.
-

- Par95 Parkes C, Wald NJ, Murphy P, e.a. Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer. *Br Med J* 1995; 311: 1340-3.
- Par99 Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, e.a. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54: 839-45.
- Pea96 Pearson JD, Luderer AA, Metter EJ, e.a. Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and without prostatic cancer. *Urology* 1996; 48: 4-9.
- Pos00 Post PN, Kil PJM, Coebergh JWW. Trends in de incidentie en overleving voor prostaatkanker in Zuidoost-Nederland, 1971-1995. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144: 1954-9.
- Pre97 Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can free and total prostate specific antigen and prostate volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol* 1997; 157: 189-94.
- Rec98 Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, e.a. The importance of human glandular kallikrein and its correlation with different prostate specific antigen serum forms in the detection of prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2540-7.
- Rec00 Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, e.a. Human glandular kallikrein as a tool to improve discrimination of poorly differentiated and non-organ-confined prostate cancer compared with prostate-specific antigen. *Urology* 2000; 55: 481-5.
- Rei97 Reissigl, Horninger W, Fink K, e.a. Prostate carcinoma screening in the county of Tyrol, Austria. Experience and results. *Cancer* 1997; 80: 1818-29.
- Rie97 Rietbergen JBW, Boeken Kruger AE, Kranse R, e.a. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology* 1997; 49: 875-80.
- Ros00 Ross KS, Carter HB, Pearson JD, e.a. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000; 284: 1399-1405.
- San00 Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjöld K, e.a. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996. Results from a population-based national cancer register. *Cancer* 2000; 88: 1445-53.
- Sch93 Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 2031-40.
- Sch00a Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, e.a. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 163: 806-12.
- Sch00b Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, Vis A, e.a. PSA based early detection of prostate cancer - Validation of screening without retal examination. In press, *Urology*, 2000.
- Smi96 Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD, Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996; 276: 1309-15.
- Sta96 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. Den Haag: SDU, 1996
-

- Ste91 Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, e.a. A complex between prostate-specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222-6.
- Ste94 Stenman U-H, Hakama M, Knekt P, e.a. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α_1 -antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994; 344: 1594-8.
- Ste97 Stenman U-H. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol* 1997; 79 (suppl 1): 53-60.
- Tör99 Törnblom M, Norming U, Adolfsson J e.a. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/ml. *Urology* 1999; 53: 945-50.
- Vas97 Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 337-44.
- Whi95 Whittemore AS, Lele C, Friedman GD, e.a. Prostate-specific antigen as predictor of prostate cancer in black men and white men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 354-60.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr HR Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
ethicus; Universiteit van Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
psycholoog; Rotterdam
 - dr LP ten Kate
hoogleraar klinische genetica; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr WAHJ van Stiphout
arts-epidemioloog; Den Haag
 - dr FW van der Waals
huisarts; Amsterdam
 - JJJ Pieters, arts, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr PMM Beemsterboer, *adjunct-secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

- mr ETM Olsthoorn-Heim, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag