
Wet bevolkingsonderzoek: erfelijke prostaatkanker

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: erfelijke
prostaatkanker'
Uw kenmerk : GZB/GZ 2.103.298
Ons kenmerk : U539/pb/iv 272
Bijlagen : 1
Datum : 9 maart 2001

Mevrouw de minister,

Op 31 augustus 2000 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) te Leiden. Deze aanvraag heeft betrekking op wetenschappelijk onderzoek naar periodieke screening op prostaatkanker onder mannen met deze ziekte in de familie.

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

Hoogachtend,

prof. dr JJ Sixma

Wet bevolkingsonderzoek: erfelijke prostaatkanker

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2001/01WBO, Den Haag, 9 maart 2001

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: erfelijke prostaatcancer. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-368-6

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Prealabele kwesties	11
2.1	Achtergrond	11
2.2	De adviesaanvraag	12
2.3	Aanbod, bevolkingsonderzoek, vergunningplicht	13
3	Belang van de volksgezondheid	15
4	Toetsing	17
4.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	17
4.2	Wettelijke regels voor medisch handelen	19
4.3	Nut en risico's	21
5	Conclusies	25
	Literatuur	27
	Bijlage	31
A	De commissie	33

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, geldt bovendien dat een vergunning kan worden geweigerd als "het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert" (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 31 augustus 2000 (brief kenmerk GZB/GZ 2.103.298) vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) voor een wetenschappelijke onderzoek getiteld: "Periodiek onderzoek op prostaatkanker in families met hereditair prostaatcarcinoom (HPC) in Nederland".

Dit advies heeft betrekking op deze vergunningaanvraag en een onderzoeksvoorstel dat de onderzoekers hebben ingediend bij ZorgOnderzoek Nederland. Dit laatste was noodzakelijk, omdat het project onvolledig beschreven was in de vergunningaanvraag. Op haar verzoek kreeg de commissie aanvullende schriftelijke informatie van de aanvrager. Deze is mondeling toegelicht tijdens een hoorzitting. Daarnaast raadpleegde de commissie een deskundige die niet betrokken was bij het beoogde project.

In hoofdstuk 2 schetst de commissie de achtergrond van screening op prostaatkanker en bespreekt zij de vergunningaanvraag. In hoofdstuk 3 wordt het belang van de volksgezondheid besproken. Hoofdstuk 4 bevat de toetsing. Het advies eindigt in hoofdstuk 5 met de conclusies.

Prealabele kwesties

2.1 Achtergrond

Prostaat­kanker is in Nederland de tweede meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. In 1996 werden ongeveer 6500 nieuwe gevallen van prostaat­kanker gediagnosticeerd en overleden ruim 2400 mannen aan deze ziekte (Vis00). Sinds 1979 is het mogelijk om het gehalte aan prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed te bepalen (Wan79). Deze methode opende nieuwe mogelijkheden voor vroege opsporing. In 1994 is een Europees gerandomiseerd experiment begonnen naar het effect van vroege opsporing van prostaat­kanker via PSA-bepaling op de sterfte aan deze ziekte (*European Randomised study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC*). De resultaten hiervan worden over vijf tot tien jaar verwacht.

Prostaat­kanker blijkt in bepaalde families vaker voor te komen dan in de algemene bevolking. Hier speelt, zo blijkt uit overervingsanalyses, autosomaal dominante overerving een rol (Car92, Grö97b, Sch98a). Hierbij zijn verscheidene genlocaties betrokken, maar het is nog niet gelukt deze genen te identificeren. In 1993 is op geleide van een overervingsanalyse een werkdefinitie voor erfelijke prostaat­kanker (*hereditary prostate cancer, HPC*) opgesteld (Car93). Deze definitie is als volgt: er is in een familie sprake van erfelijke prostaat­kanker als de aandoening voorkomt:

- bij drie of meer eerstegraads familieleden óf
 - in elke van drie opeenvolgende generaties in de paternale of maternale lijn óf
-

- bij twee of meer eerste- of tweedegraads familieleden vóór de leeftijd van 56 jaar.

Het nut van prostaatkankerscreening bij HPC-families is niet aangetoond.

Onderzoeksgegevens over (georganiseerde) screening van deze risicogroep zijn schaars (Mat99).

2.2 De adviesaanvraag

Het voorliggende onderzoeksproject is gericht op vroege opsporing van mannen met prostaatkanker in HPC-families. Daartoe worden mannen uit families die voldoen aan de in 2.1 gegeven werkdefinitie elke twee jaar onderzocht via PSA-bepaling en een rectaal toucher.

Urologen melden patiënten uit families die waarschijnlijk voldoen aan de criteria voor HPC aan bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET). Deze aanmelding kan ook plaatsvinden via een klinisch-genetisch centrum. Via de behandelend uroloog wordt een contactpersoon gezocht voor familieonderzoek (de aangemelde 'indexpatiënt' of een verwant). Dit familieonderzoek heeft als doel na te gaan of er sprake is van HPC. De StOET vergewist zich ervan dat de behandelend uroloog van de indexpatiënt toestemming heeft gekregen voor het doorgeven van diens personalia aan de stichting en dat de indexpatiënt prijs stelt op benadering door de StOET. Na mondelinge informatievoorziening over het doel en de procedure van familieonderzoek ontvangt de contactpersoon een formulier waarop alle relevante informatie over familieleden en het vóórkomen van prostaat- en andere vormen van kanker kan worden ingevuld. Na ontvangst van het formulier brengt een 'genetisch-veldwerker' een bezoek aan de contactpersoon, waarbij ook andere familieleden aanwezig kunnen zijn. Het doel van dit bezoek is informatie te geven over de StOET, erfelijke prostaatkanker, het familieonderzoek en de mogelijke consequenties daarvan. Met de verzamelde gegevens wordt een voorlopige medische stamboom opgesteld. In overleg met de aanwezigen wordt vastgesteld wie de andere familieleden benadert en het informatiemateriaal over het familieonderzoek doorgeeft. Alle familieleden ontvangen dan een informatiefolder over het familieonderzoek en een toestemmings-formulier voor deelname hieraan en voor het opvragen van medische gegevens in geval het om iemand met prostaatkanker gaat. Deze medische gegevens vormen de basis voor de definitieve vaststelling of er al dan niet sprake is van een familie met erfelijke prostaatkanker.

Na vaststelling dat het een HPC-familie betreft, ontvangen de familieleden die in aanmerking komen voor het periodieke onderzoek daarover informatie en een *informed consent* formulier via de contactpersoon. Alleen de mannen die daarvoor toestemming

hebben gegeven, worden verder in het onderzoek betrokken. De StOET benadert vervolgens hun huisartsen om hen te informeren over de uitslag van het familieonderzoek, de wens van betrokkene om deel te nemen aan het periodieke onderzoek en over het onderzoeksprotocol dat hiervoor is opgesteld.

De huisarts verwijst de man voor periodiek onderzoek naar een uroloog en geeft de naam van deze specialist door aan de StOET. De StOET informeert ook de uroloog over de uitslag van het familieonderzoek, de wens van de man deel te nemen aan het wetenschappelijke screeningsproject en over het screeningsprotocol. Bij een PSA 3 ng/ml of een afwijkende bevinding bij rectaal toucher neemt de uroloog weefsel uit de prostaat (biopsie) om het vermoeden van prostaatkanker te bevestigen of uit te sluiten. De uroloog stuurt de uitslag van het onderzoek naar de StOET. Als geen afwijkingen zijn geconstateerd bij het eerste onderzoek informeert de StOET na twee jaar de man in kwestie, zijn huisarts en zijn uroloog over deelname aan de tweede ronde.

Er zijn in Nederland naar schatting 450 HPC-families. Naar verwachting zullen ongeveer 150 families met gemiddeld twee potentiële deelnemers in het huidige onderzoek participeren. Deze verwachting is gebaseerd op het aantal bekende families dat bij de StOET geregistreerd is en het verwachte aantal dat er gedurende het project jaarlijks bij zal komen. Dit aantal deelnemers is bij lange na niet toereikend om de effectiviteit van periodiek onderzoek te bepalen. De doelstelling van het project is echter beperkt: het aanbieden en evalueren van vroege opsporing van prostaatkanker aan mannen in HPC-families. Bepaling van de testkarakteristieken van de screeningstest, vaststellen van de deelnamegraad, optreden van complicaties na biopsie en de 'kwaliteit van leven' zijn de uitkomstmaten. De uitkomsten worden ook vergeleken met het Rotterdamse deelproject van de ERSPC. Daarnaast wordt getracht een bijdrage te leveren aan het inzicht in het ontstaan en verloop van erfelijke prostaatkanker en in pathologische kenmerken van de opgespoorde tumoren. Het verwachte aantal opgespoorde mannen met prostaatkanker is ongeveer 25.

2.3 Aanbod, bevolkingsonderzoek, vergunningplicht

Mannen tussen de 50 en 70 jaar uit families die waarschijnlijk voldoen aan de definitie 'HPC' worden systematisch benaderd voor deelname aan periodiek onderzoek. Er is hier duidelijk sprake van 'aanbod' in de zin van de WBO, omdat het initiatief niet van de familieleden zelf uitgaat. Evenmin ligt het onderzoeksaanbod direct in het verlengde van zorgverlening aan de contactpersoon; het nut van periodiek onderzoek naar prostaatkanker staat immers nog niet vast. Deelname aan het periodieke onderzoek is "mede ten behoeve van" de deelnemers. De uitslag kan de deelnemers geruststellen of

leiden tot behandeling van prostaatkanker. De commissie concludeert dat er sprake is van bevolkingsonderzoek. Tevens is dit bevolkingsonderzoek vergunningplichtig want het is gericht op kanker.

Belang van de volksgezondheid

Het project betreft bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. Daarom moet het aan een extra voorwaarde voldoen (artikel 7, tweede lid): vergunning kan worden geweigerd “als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert”.

De vraagstellingen van het beoogde project zijn de volgende:

- vaststellen van testkarakteristieken en tumorkarakteristieken bij mannen uit HPC-families die deelnemen aan een tweemaaljaarlijks screeningsonderzoek
- vaststellen van deelnamegraad, complicaties en effect op kwaliteit van leven bij de deelnemers
- participatie in (inter)nationaal onderzoek naar het ontstaan van HPC
- bestudering van de prognose van HPC
- evaluatie van de kans op andere tumoren binnen HPC-families.

Het is niet bekend of screening op prostaatkanker in de algemene bevolking de sterfte aan prostaatkanker kan verminderen. Dit geldt ook voor screening van mannen in HPC-families. De ERSPC is gericht op onderzoek naar het nut in termen van sterftevermindering aan prostaatkanker en de daarmee gepaard gaande vermindering van de ziektelast van uitgezaaide kanker, afgezet tegen de risico's (fout-positieve uitslag, operatierisico, overdiagnose enzovoort). De gunstige en ongunstige effecten, inclusief

die op de kwaliteit van leven, worden in dat onderzoek geëvalueerd. De commissie had destijds - bij de beoordeling van een vergunningaanvraag voor het Rotterdamse aandeel in de ERSPC - geen aanwijzingen dat de verhouding tussen de voor- en nadelen niet gunstig zou zijn en adviseerde vergunning te verlenen aan het wetenschappelijke proefbevolkingsonderzoek in kwestie (GR96a, GR97).

Uit Zweeds onderzoek is bekend dat mannen met prostaatkanker in de familie belang hechten aan screening op prostaatkanker en het vaststellen van de genetische predispositie (Bra00). Ook is uit dat onderzoek duidelijk geworden dat veel van deze mannen zich zonder een screeningsprogramma al geregeld laten onderzoeken. De belangstelling voor screening wordt bevestigd door de uitkomst van een Fins proefbevolkingsonderzoek naar screening op prostaatkanker bij mannen met minimaal één aangedaan familielid, waarin het deelnamepercentage bijna 93% bedroeg (Mat99). De commissie heeft aanwijzingen dat ook in Nederland mannen met prostaatkanker in de familie meer dan mannen zonder deze familiale belasting vragen om periodieke controle bij hun huisarts of uroloog.

Daarnaast komt het voor dat huisartsen en urologen zelf hun patiënt met een familiale belasting adviseren om zich regelmatig (met een interval van 1 à 2 jaar) te laten onderzoeken. Deze ontwikkeling is op zichzelf onwenselijk omdat het gunstige effect van screening nog op geen enkele manier is aangetoond terwijl er wel risico's zijn. In het onderhavige project wordt de screening zoveel mogelijk op een gestandaardiseerde manier verricht en worden de bevindingen centraal gedocumenteerd. Dit kan leiden tot meer inzicht in de opbrengst van de screening, de testeigenschappen en de deelname van mannen met erfelijke prostaatkanker. Tevens zal het onderzoek kunnen bijdragen aan de kennis over het ontstaan en beloop van erfelijke prostaatkanker. Daarnaast is op deze manier gewaarborgd dat de deelnemers vooraf goed geïnformeerd zijn.

Een afzonderlijk onderzoek naar de effectiviteit van screening in HPC-families met als eindpunt de sterfte aan prostaatkanker zal niet haalbaar zijn. Door de betrekkelijke lage prevalentie van HPC zullen zelfs in een landelijk project de aantallen tekortschieten. De effectiviteit van screening in deze groep zal noodgedwongen gebaseerd moeten worden aan de hand van intermediaire eindpunten van screening in HPC-families en van de uitkomst van de ERSPC. Door de gerichtheid op meer kennis over de kwaliteit van leven bij deze groep mannen en op meer inzicht in het screeningsproces (deelname, testeigenschappen van de screeningsmethode) worden in dit project toch belangrijke wetenschappelijke vragen aan de orde gesteld. Daarnaast wordt kennis vergaard over het ontstaan en het verloop van erfelijke prostaatkanker en over de karakteristieken van de opgespoorde tumoren. De commissie ziet dus geen reden voor de vaststelling dat het belang van de volksgezondheid het voorliggende project niet vordert.

Toetsing

4.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

In 1996 stelde de commissie dat als de werkzaamheid van bevolkingsonderzoek nog niet vaststaat, zoals bij prostaatkanker ook het geval is, het onderzoek niet wetenschappelijk deugdelijk kan zijn als het niet gericht is op het vaststellen van de werkzaamheid (GR96b). Daarnaast heeft de commissie gesteld dat zij de wetenschappelijke deugdelijkheid altijd in de context van de vergunningaanvraag wil bezien.

Door de betrekkelijk lage prevalentie van HPC is, zoals gezegd in hoofdstuk 3, het aantal deelnemers aan het onderzoek ontoereikend voor een volwaardig experiment met als uitkomstmaat sterfte aan prostaatkanker. Daarom is gekozen voor observationeel onderzoek met intermediaire eindpunten zoals testeigenschappen en kwaliteit van leven. Waar zinvol wordt een vergelijking gemaakt met de uitkomsten van de ERSPC.

Gezien de verwachte behoefte van periodiek onderzoek bij mannen met een familiale belasting van prostaatkanker, en gezien de huidige praktijk van urologen en huisartsen deze patiënten regelmatig te onderzoeken (zie hoofdstuk 3), houdt de commissie bij de beoordeling van de wetenschappelijke deugdelijkheid rekening met de context.

Het gekozen screeningsinterval bedraagt in dit project twee jaar en in de ERSPC vier jaar. De overeenkomst in biologische eigenschappen van erfelijke en sporadische

prostaatkanker (Bas95, Bov98, Kee96) vormt, volgens de commissie, geen reden om af te wijken van het interval van vier jaar in de ERSPC. Uit onderzoek is gebleken dat screening met een PSA-afkapwaarde van 3 ng/ml het moment van diagnosestelling met gemiddeld zeven jaar kan vervroegen (Hug00). Door het grotere risico van prostaatkanker in de onderzoeksgroep zal het absolute aantal intervalkankers naar verwachting hoger zijn dan in de ERSPC. De eerste uitkomsten van de ERSPC over het optreden van intervalcarcinomen duiden echter op een zeer lage frequentie. Bij eventuele verdubbeling of verviervoudiging van deze frequentie is dit aantal nog steeds zeer laag. Er zijn daarom naar de mening van de commissie geen wetenschappelijke argumenten om voor een interval van twee jaar te kiezen. Omdat in de huidige praktijk urologen voor mannen met een familiale belasting veelal een interval van één of twee jaar aanhouden, kan de commissie echter voorlopig instemmen met het gekozen interval. Vasthouden aan een interval van vier jaar zou waarschijnlijk leiden tot tussentijdse screening (buiten het georganiseerde programma om) zònder dat het informatie oplevert.

Om de negatieve effecten voor de volksgezondheid zoveel mogelijk te beperken, acht de commissie het van belang dat de StOET, als onderdeel van de kwaliteitscontrole, strak de hand houdt aan het screeningsinterval.

Een biopsie is in het project geïndiceerd bij een PSA ≥ 3 ng/ml of afwijkingen bij het rectaal toucher. Deze procedure wijkt af van het protocol dat nu gevolgd wordt in de ERSPC, waarin een biopsie alleen bij een verhoogd PSA wordt gedaan. In de periode 1994-1996 leidde in de ERSPC een positief rectaal toucher ook tot biopsie. De uitkomst van die periode is gebruikt om de effecten van het weglaten van het rectaal toucher te schatten (Bee99). Zonder het rectaal toucher zou 19 procent van de gescreende mannen gebiopteerd worden, tegen 26 procent als een positief rectaal toucher ook een biopsie-indicatie was. Het totaal aantal biopten zou echter met eenkwart verminderen. Het detectiecijfer zou naar schatting dalen van 4,8 naar 4,3 per honderd. Daarnaast, zo blijkt uit onderzoek, hebben de ontdekte tumoren bij PSA waarden onder de 3 ng/ml een beperkt volume en is de gradering van de tumoren redelijk gunstig (Sch98b). De commissie meent dat deze tumoren ook na twee jaar nog in een gunstig stadium kunnen worden opgespoord. Vanwege zeer lage voorspellende waarde van het rectaal toucher bij lage PSA waarden (lager dan 4 ng/ml) (Bee99) en de belasting voor de mannen is destijds besloten om het rectaal toucher achterwege te laten. De screeningsprocedure is in beide onderzoeken echter niet gelijk. De screening in het ter beoordeling voorliggende project wordt uitgevoerd door urologen. In de ERSPC gebeurt dit voor het grootste deel door arts-assistenten, onder supervisie van ervaren urologen. Aangevoerd is dat de reproduceerbaarheid van het rectaal toucher

tussen urologen matig is (Smi95). Er zijn geen onderzoeksresultaten bekend waaruit de opbrengst van het rectaal toucher als screeningstest, uitgevoerd door urologen kan worden afgeleid.

De commissie ziet geen overtuigende argumenten voor het rectaal toucher als screeningstest (zie ook 4.3).

De beginleeftijd van de screening is 50 jaar; vijf jaar lager dan in de ERSPC. Deze keuze wordt onderbouwd door de bevinding dat de patiënten uit families met HPC gemiddeld ongeveer zeven jaar eerder worden gediagnosticeerd dan patiënten zonder een familiale belasting (Bra99, Grö97a, Smi96). Daarnaast is de kans op familiale prostaatanker hoger op jongere leeftijd in vergelijking met de algemene populatie (Grö96). De eindleeftijd van de screening is 70 jaar, in overeenstemming met de leeftijdsgrens van de ERSPC. Boven deze leeftijd is een invasieve behandeling in verband met de gemiddelde levensverwachting van 10 jaar meestal niet meer zinvol.

Samenvattend vindt de commissie dat voldaan is aan de eisen van wetenschappelijke deugdelijkheid, met uitzondering van hantering van het rectaal toucher als screeningstest. Zij komt hierop terug in hoofdstuk 5.

4.2 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 bescherming persoonsgegevens en de Wet klachtrecht cliënten zorgsector. Het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is, stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen (Sta96). De commissie concentreert zich hier op de informatie voorafgaand aan deelname, de toestemmingsprocedure en het mededelen van uitslagen.

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, of de informatie begrijpelijk is en, wanneer het tegendeel blijkt, het informatiemateriaal alsnog begrijpelijk maakt. Bij dit project is dat nog niet gebeurd.

Als mogelijke deelnemers in alle vrijheid een keuze moeten kunnen maken, moet de informatie, toereikend, eerlijk en evenwichtig zijn. De gegeven informatie is niet toereikend. Er wordt geen melding gemaakt van de kans op een fout-positieve uitslag en de consequenties daarvan. Ook informatie over de kans op intervalekanker ontbreekt. Deelnemers moeten weten dat een negatieve screeningsuitslag geen garantie is om in het interval tussen de screeningsonderzoeken gevrijwaard te blijven van prostaatkanker. Daarnaast is van belang dat deelnemers een globaal overzicht hebben van de behandelingsmogelijkheden. In het informatiemateriaal wordt bijna geen aandacht aan de behandeling van prostaatkanker besteed. Bij vroege opsporing zal de tumor vaker beperkt zijn tot de prostaat. Dat schept de mogelijkheid om curatief te behandelen door het wegnemen van de prostaat (prostatectomie) en bestraling. Beide vormen van therapie hebben bijwerkingen in de vorm van impotentie, incontinentie en darmproblemen. Vooral voor impotentie worden twee tot vier jaar na de operatie hoge percentages gerapporteerd, namelijk 56 procent en 23 procent na respectievelijk prostatectomie en bestraling (Fow96). Dit type informatie moet naar de mening van de commissie onder een aparte kop 'voor- en nadelen van screening' onder de aandacht worden gebracht.

De informatie is op een aantal punten niet evenwichtig. Sommige zinsneden wekken de suggestie dat het project gericht is op het vaststellen van de effectiviteit van de screening. Ook wordt vermeld dat vroege opsporing van kanker in families met erfelijke prostaatkanker "belangrijk" is. Daarnaast wordt gezegd dat het belangrijkste doel is vast te stellen dat prostaatkanker vaker voorkomt in de bewuste families. Dat is niet in overeenstemming met het oorspronkelijke doel: vaststellen van de deelnamegraad, testeigenschappen van de gebruikte screeningsmethode en de kwaliteit van leven. Uit de folder moet duidelijk blijken dat dit wetenschappelijk onderzoek gericht is op het vaststellen van de effectiviteit van de screening en dat die effectiviteit ook niet is aangetoond.

De toestemmingsverklaring voor onder meer het familieonderzoek bevat enkele rechten in verband met gegevensregistratie. Dit hoort niet in een toestemmingsverklaring maar –uitgebreider– in een informatiebrochure te worden vermeld. Dat geldt ook voor informatie over de Commissie van Toezicht. Het tweede punt van de toestemmingsverklaring, over het opvragen van gegevens, moet ook duidelijk maken bij wie deze gegevens worden opgevraagd én dat juist daarom het laatste deel van de toestemmingsverklaring moet worden ingevuld.

In de toestemmingsverklaring voor deelname aan het periodieke onderzoek ('Verklaring van toestemming na informatie') wordt zonder aankondiging toestemming gevraagd voor nader gebruik van lichaamsmateriaal. In de informatiebrochure moet

duidelijk aan de orde komen voor welke doelstellingen het materiaal zal worden gebruikt. In dit geval zal dat ongetwijfeld DNA-onderzoek zijn.

De aanvragers voeren onder meer geruststelling aan om het nut van de screening te verdedigen. De commissie plaatst hier vraagtekens bij. Zij kan zich voorstellen dat voorlichting over de risico's en de onzekerheden van prostaatkankerscreening en de voor- en nadelen van de verschillende vormen van therapie uiteindelijk meer bijdraagt aan de gemoedsrust. Zij benadrukt dat dit hoge eisen stelt aan de begeleiding door de voorlichter (huisarts, genetisch-veldwerker). De commissie dringt er daarom op aan dat in bepaalde gevallen, als sprake is van complexe vragen of problemen, de huisarts of uroloog verwijst naar een klinisch-genetisch centrum. Deze centra zijn gespecialiseerd in erfelijkheidsvoorlichting en de (psychosociale) begeleiding bij erfelijkheidsvraagstukken.

De commissie concludeert dat het informatiemateriaal niet voldoet aan de eis van "overeenstemming met wettelijke regels". De gegeven informatie is niet duidelijk, evenwichtig en toereikend. Proefondervindelijk is nog niet vastgesteld dat de informatie begrepen wordt.

4.3 Nut en risico's

De commissie heeft aan het potentiële nut en de risico's van screening op prostaatkanker in de algemene bevolking uitgebreid aandacht besteed bij de beoordeling van een vergunningaanvraag voor de ERSPC (GR96a, GR97). Zij bespreekt hier alleen aspecten van nut en risico's die specifiek zijn voor erfelijke prostaatkanker of waarover nieuwe inzichten zijn verkregen. Volgens de commissie gaat het hier om de screeningsmethode en om de daling in sterfte aan prostaatkanker die de effectiviteit van screening op prostaatkanker zou aantonen. Daarnaast bespreekt de commissie overdiagnose, het optreden van intervalkanker en de invloed van het aanbieden van screening op de kwaliteit van leven in deze specifieke doelgroep.

Zoals gezegd in 4.3 ziet de commissie geen overtuigende argumenten voor het rectaal toucher als screeningstest. Zij vindt het aantal extra bipten en de belasting niet opwegen tegen het aantal extra te ontdekken tumoren, ook gezien het korte screeningsinterval.

Inmiddels is uit verschillende publicaties gebleken dat de sterfte aan prostaatkanker in Canada en de Verenigde Staten de laatste jaren gedaald is (Etz99, Feu99, Han99,

Mey99). Deze ontwikkeling is moeilijk te verklaren. Er is getracht verklaringen te vinden door de mate van vervroeging van het moment van diagnosestelling in kaart te brengen en veranderingen in de stadiumverdeling te onderzoeken. De uitkomsten van deze analyses laten geen definitieve conclusie toe. De sterftereductie kan bijvoorbeeld ook het gevolg zijn van verbeteringen in de behandeling. Als de daling voortvloeit uit de introductie van de PSA-bepaling en de daaruit voortvloeiende 'wilde screening', zou zij pas op langere termijn te verwachten zijn. Voor een definitief antwoord moeten de resultaten van de ERSPC en andere experimenten worden afgewacht.

Van één experiment zijn (gunstige) uitkomsten gepubliceerd over het effect van prostaatkankerscreening op de sterfte (Lab99). De analyse is echter methodologisch van onvoldoende kwaliteit (Ale99, Boe99).

Volgens de commissie is de effectiviteit van screening op prostaatkanker nog niet aangetoond.

Een van de risico's bij screening is overdiagnose. Door screening worden altijd gevallen ontdekt die zonder screening niet tot ziekte of sterfte zouden hebben geleid. De mate waarin dit gebeurt, hangt af van diverse factoren, zoals de sensitiviteit van de test, het onderliggende ziekteproces en het vóórkomen van de ziekte. De sensitiviteit en specificiteit van de screeningstest bij erfelijke prostaatkanker zullen nauwelijks verschillen van die van de screeningstest in de algemene bevolking. Uit uiteenlopend onderzoek is duidelijk dat het ziekteproces van erfelijke prostaatkanker niet wezenlijk verschilt van dat van sporadische prostaatkanker (Bas95, Bov98, Kee96). Relatief zal de overdiagnose waarschijnlijk even groot zijn. Door de hogere kans op prostaatkanker binnen deze families zal er in absolute zin meer overdiagnose zijn.

Doordat in het beoogde project een groter percentage van de mannen gepredisponeerd is voor prostaatkanker zal ook een hoger aantal intervalcarcinomen aan het licht komen. Het aantal intervalcarcinomen als fractie van het totaal aantal gevonden tumoren ligt naar verwachting echter, althans in de eerste twee jaar, op hetzelfde niveau als in de algemene populatie.

Bij mannen met predispositie voor erfelijke prostaatkanker zal screening naar verhouding vaker leiden tot de diagnose prostaatkanker. Ook treedt prostaatkanker bij deze mannen gemiddeld op jongere leeftijd op (Grö97a). Aangenomen dat het natuurlijk beloop van sporadische prostaatkanker niet anders is dan dat van de erfelijke vorm van de ziekte, zal screening van mannen met predispositie dus leiden tot meer winst in termen van het aantal gewonnen levensjaren. Bij gelijke programmatische condities (screeningstest, screeningsinterval, begin- en eindleeftijd) zal daarom de

balans tussen gunstige en ongunstige effecten van screening van mannen uit HPC-families positiever uitslaan dan die van de ERSPC-screening.

Een gunstige screeningsuitslag zou in HPC-families een grotere geruststelling tot gevolg kunnen hebben dan in de algemene bevolking. In onderzoek is gevonden dat bij 31 procent van de mannen die zich zorgen maakten (72 procent van het totaal) over een erfelijke belasting voor prostaatkanker deze bezorgdheid in enige mate van invloed was op het dagelijks leven (Bra99). Screening kan (in ieder geval tijdelijk) voor een groot deel van deze mannen veel ongerustheid wegnemen. Anderzijds vestigt het aanbieden van screening de aandacht op het verhoogde risico van prostaatkanker in HPC-families. Er is uit onderzoek niets bekend over de gevolgen hiervan voor de kwaliteit van leven van mannen uit deze families. Het huidige project is juist daarop mede gericht.

Samenvattend heeft de commissie geen aanwijzingen dat de verhouding tussen het potentiële nut en de risico's minder gunstig zou zijn dan bij screening op prostaatkanker onder mannen zonder verhoogd risico, mits het rectaal toucher als screeningstest achterwege blijft.

Conclusies

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO van de Gezondheidsraad een vergunningaanvraag voor onderzoek naar periodieke screening bij mannen met erfelijke prostaatkanker in de familie. Dit project is zowel bevolkingsonderzoek als wetenschappelijk onderzoek. Het is gericht op kanker en daarmee vergunningplichtig.

Volgens de commissie voldoet het project aan de wettelijke eisen inzake “het belang van de volksgezondheid” en “wetenschappelijke deugdelijkheid”, met uitzondering van de hantering van het rectaal toucher als screeningstest. Zij heeft bij de beoordeling van deze eisen de praktische omstandigheden (onder meer het feit dat in de huidige urologische praktijk een screeningsinterval van één á twee jaar gebruikelijk is; ook de gebleken wens tot deelname bij mannen met erfelijke prostaatkanker in de familie) laten meewegen. Het project voldoet ook aan de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”, mits het informatiemateriaal wordt aangepast en proefondervindelijk wordt vastgesteld dat het wordt begrepen. De commissie verwacht dat het potentiële nut opweegt tegen de risico’s, onder de voorwaarde dat het rectaal toucher achterwege blijft.

Ontwikkelingen op het gebied van genetische screening gaan zo snel dat binnen een termijn van vier jaar de omstandigheden zodanig veranderd kunnen zijn dat het onderzoek in de huidige vorm moet worden bijgesteld of aangepast. Overigens hebben de aanvragers de plicht (artikel 9 WBO) zich tot de minister te wenden zodra nieuwe

wetenschappelijke kennis heroverweging van de vergunningverlening of de daaraan verbonden voorwaarden nodig maakt.

De commissie adviseert de vergunning te verlenen voor de beoogde duur van het onderzoek, dat wil zeggen voor vier jaar gerekend vanaf het begin. Na die termijn moet de vergunning opnieuw worden gezien en is een nieuwe aanvraag noodzakelijk.

De commissie stelt voor aan de vergunningverlening voor de duur van vier jaar de volgende voorwaarden te verbinden:

- het rectaal toucher wordt achterwege gelaten als screeningsmethode
- de StOET draagt er, in het kader van kwaliteitsbewaking van het project, zorg voor dat aan een interval van twee jaar strikt de hand wordt gehouden
- de voorlichtingsfolder wordt aangepast conform de suggesties van de commissie (4.2) en in een steekproef getoetst op begrijpelijkheid

Tussentijds kunnen uitkomsten van het Europese onderzoek naar de effectiviteit van screening op prostaatkanker (ERSPC) bekend worden. Als deze ten gunste van screening uitvallen, is daarmee niet gezegd dat de screening bij HPC-families als gezondheidszorgvoorziening kan worden geaccepteerd. Mocht –omgekeerd– uit de ERSPC blijken dat screening onder de algemene bevolking niet goed uitpakt, dan betekent dit evenmin dat over screening van HPC-families het laatste woord is gesproken. Het blijft nodig voor dit type screening een eigen afweging te maken tussen nut en risico's.

Den Haag, 9 maart 2001,
voor de commissie

dr PMM Beemsterboer,
adjunct-secretaris



dr H Rigter,
voorzitter

Literatuur

-
- Ale99 Alexander FE, Prescott RJ. Reply to Labrie et al. Letter to the editor. *Prostate* 1999; 40:135-6.
- Bas95 Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, e.a. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urology* 1995; 153: 987-92.
- Bee99 Beemsterboer PMM, Kranse R, de Koning HJ e.a. Changing role of three screening modalities in the European Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Int J Cancer* 1999; 84: 437-41.
- Boe99 Boer R, Schröder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. Letter to the editor. *Prostate* 1999; 40: 130-1.
- Bov98 Bova GS, Partin AW, Isaacs SD. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urology* 1998; 160: 660-3.
- Bra99 Bratt O, Kristofferson U, Lundgren R, e.a. Familial and hereditary prostate cancer in Southern Sweden. A population based case-control study. *Eur J Cancer* 1999; 35: 272-7.
- Bra00 Bratt O, Damber J-E, Emanuelsson M, e.a. Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 235-41.
- Car92 Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, e.a. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 3367-71.
- Car93 Carter B, Bova G, Beaty T, e.a. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.
- Etz99 Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, e.a. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer- part III: quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1033-9.
-

- Feu99 Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer- part II: cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1025-32.
- Fow96 Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, e.a. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2258-65.
- Grö96 Grönberg H, Damber L, Damber JE, e.a. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77: 138-43.
- Grö97a Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, e.a. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278: 1251-5.
- Grö97b Grönberg H, Damber L, Damber JE, e.a. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 552-7.
- GR96a Gezondheidsraad. Proeve toepassing Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/02.
- GR96b Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunningaanvragen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/09.
- GR97 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkanker ERSPC-Rotterdam. Den Haag: Gezondheidsraad 1997; publicatie nr 1997/09.
- Han99 Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, e.a. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer- part I: evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *JNCI* 1999; 91: 1017-24.
- Hug00 Hugosson J, Aus G, Becker C, e.a. Would prostate cancer detected by prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population based studies in Sweden. *BJU Int* 2000; 85: 1078-84.
- Kee96 Keetch DW, Humprey PA, Smith DS, e.a. Clinical and pathological of hereditary prostate cancer. *J Urology* 1996; 155: 1841-3.
- Lab99 Labrie F, Candas B, Dupont A, e.a. Screening decreases prostate cancer deaths: first analysis of the 1998 Quebec Prospective Randomized/ Controlled Trial. *Prostate* 1999; 38:83-91.
- Mat99 Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, e.a. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: 1275-9.
- Mey99 Meyer F, Moore L, Bairati I, e.a. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999; 161: 1189-91.
- Sch98a Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, e.a. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425-38.
- Sch98b Schröder Fh, van der Maas PJ, Beemsterboer PMM, e.a. Evaluation of digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 1817-23.
-

- Smi95 Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45: 70-4.
- Smi96 Smith JR, Freije D, Carpoten JD, e.a. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4.
- 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 Uitgeverij, 1996.
- Vis00 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, e.a. Incidence of cancer in the Netherlands 1996, Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.
- Wan79 Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP e.a. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.

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 Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - dr L P ten Kate
hoogleraar klinische genetica; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr WAHJ van Stiphout (7 december 2000)
arts-epidemioloog; Den Haag
 - dr FW van der Waals
huisarts; Amsterdam
 - JLL 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 (31 december 2000)
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag