
Samenvatting

Advies

De commissie constateert dat er voldoende bewijs is om te beginnen met bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De meest geëigende screeningsmethode is een immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT). De commissie adviseert om bij invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker mensen tussen de 55 en 75 jaar om de twee jaar uit te nodigen voor deelname. De doelgroep krijgt vanuit een screeningsorganisatie een fecetest thuis toegezonden. Deze test op onzichtbare bloedsporen in ontlasting, moet voor onderzoek worden teruggestuurd naar het laboratorium. Mensen met een ‘positieve’ (afwijkende) testuitslag krijgen een uitnodiging voor coloscopie die met behulp van pijn- en slaapmedicatie poliklinisch wordt uitgevoerd.

Op basis van recent proefbevolkingsonderzoek in Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam is een opkomst van 60 procent te verwachten. Modelberekeningen wijzen uit dat bevolkingsonderzoek met deze deelnamegraad op termijn jaarlijks ruim 1 400 sterfgevallen door darmkanker kan helpen voorkomen. In 2008 overleden 4 843 mensen aan deze ziekte in Nederland.

Darmkanker is een belangrijk gezondheidsprobleem

Kanker van de dikke darm (colorectaal carcinoom, hier verder: darmkanker) komt veel voor. In Nederland werd in 2006 bij 11 231 personen darmkanker vast-

gesteld. Voor de algemene bevolking is de kans om ooit gedurende het leven darmkanker te krijgen vier tot vijf procent. De vijfjaarsoverleving is gemiddeld 59 procent, maar hangt sterk af van de uitgebreidheid van de ziekte wanneer de diagnose wordt gesteld. Is de tumorgroei nog beperkt tot het slijmvlies van de darmwand (stadium I), dan is de vijfjaarsoverleving 94 procent; heeft de tumor uitzaaiingen op afstand (stadium IV), dan is die nog maar 8 procent.

Darmkanker heeft een langdurig voorstadium (adenomen) dat goed herkenbaar is en betrekkelijk eenvoudig te behandelen. Anderzijds geeft darmkanker meestal pas na jaren klachten. Eén en ander betekent dat darmkanker zich goed leent voor screening. We weten al langer dat screenen sterfte aan darmkanker inderdaad kan verminderen doordat de ziekte gemiddeld in een vroeger stadium wordt opgespoord of doordat darmkanker wordt voorkomen door gevonden adenomen te verwijderen. Dit bleek uit de resultaten van vier buitenlandse experimenten met een FOBT. Wil een bevolkingsonderzoek verantwoord zijn dan moet het ook voldoen aan andere internationaal erkende eisen, zoals het beschikbaar zijn van voldoende capaciteit voor diagnostiek en behandeling.

Onderzoek naar verschillende screeningsmethoden

De afgelopen jaren zijn tienduizenden Nederlanders van tussen de 50 en 75 jaar uitgenodigd om zich te laten screenen op darmkanker; zowel het uitnodigen als screenen gebeurde op verschillende manieren. Proefbevolkingsonderzoeken moesten uitwijzen of een landelijk bevolkingsonderzoek kan worden opgezet, net als bijvoorbeeld in Engeland, Schotland en Finland.

In vergelijking met andere ziekten zijn er voor darmkanker veel verschillende screeningsmethoden beschikbaar. De methoden verschillen onder andere in deelnamegraad en gevoeligheid, waardoor de ene test jaarlijks herhaald moet worden en andere pas na tien jaar. In de vier buitenlandse experimenten ging het om de al meer dan veertig jaar met beperkt succes toegepaste guajaktest (gFOBT) Hemocult II. Daarbij moet op drie achtereenvolgende dagen ontlasting op drie afzonderlijke kaartjes worden gesmeerd. Door de reactie van de kleurstof guajak op een bestanddeel van hemoglobine (de kleurstof van rode bloedlichaampjes) ontstaat een blauwe verkleuring die op het oog moet worden beoordeeld.

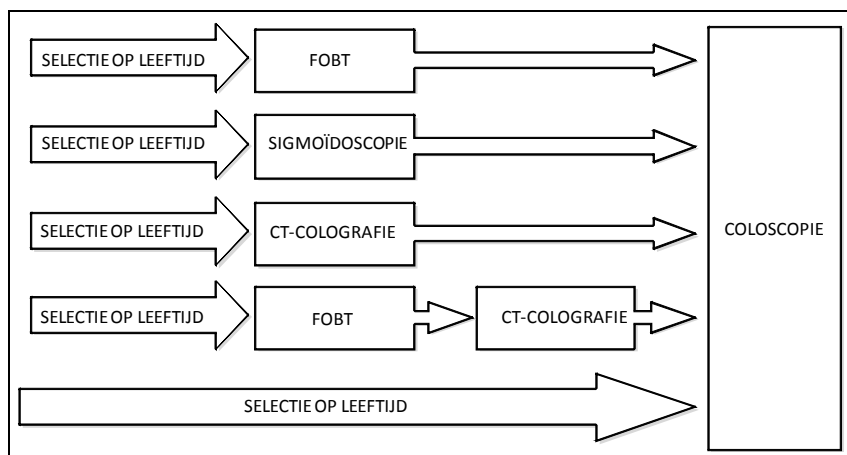
De laatste jaren zijn tests ontwikkeld die op immunologische basis onzichtbare bloedsporen kunnen vaststellen (iFOBTs). Hiervoor is slechts één ontlastingmonster nodig. Deze test kan geautomatiseerd worden afgelezen, wat gunstig is voor de kwaliteit en kosten.

Een derde screeningsmethode is sigmoidoscopie. Dit is een kijkonderzoek met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht in het laatste (linker)deel van de dikke darm. Een klysma voorafgaand aan het onderzoek is nodig.

Een vierde methode is colografie ('virtuele coloscopie'). Met een CT- of MR-scan wordt de hele dikke darm onderzocht. Dit gebeurt bij voorkeur na beperkte darmvoorbereiding (vezelarm dieet, oraal contrastmiddel). Voor ont-plooiing van de dikke darm wordt via een canule kooldioxide (CO₂) in de darm gebracht. Het onderzoek heeft plaats in rug- en buikligging.

Voor deze vier screeningsmethoden geldt dat bij een afwijkend resultaat als-nog coloscopie volgt: een kijkonderzoek in de hele dikke darm waarmee de meeste afwijkingen opgespoord en meteen verwijderd kunnen worden (figuur 1). Daarnaast is coloscopie ook een op zichzelf staande screeningsmethode.

Tot slot kunnen als zesde screeningsmethode moleculaire biomarkers worden genoemd. Op dit vlak dienen zich veel kandidaten aan. Het duurt naar verwachting nog vijf jaar voordat er geschikte kandidaten zijn gevonden, waarna nog moet worden onderzocht of daarmee het bevolkingsonderzoek kan worden verbeterd.



Figuur 1 De weg naar coloscopie in verschillende screeningsprogramma's.

Voor invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek is zorgvuldige toetsing nodig

Toetsing van de screeningsmethoden aan criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek, – belangrijk gezondheidsprobleem, bewezen nut, geschikte screeningstest, acceptatie, kosteneffectiviteit – levert het volgende beeld op.

Darmkanker is, zoals beschreven, een belangrijk gezondheidsprobleem. Maar welke screeningsmethode voldoet het best aan de andere criteria?

Aangetoond is dat gFOBT-screening darmkankersterfte met vijftien procent kan verminderen. De screeningsopbrengst is echter laag door de beperkte gevoeligheid voor darmkanker – nog geen 40 procent bij één screeningsronde – en de lage opkomst (47-50 procent). Voor gFOBT-screening zijn weinig coloscopieën nodig: 11 per 1 000 uitnodigingen bij 50 procent opkomst, 2,5 procent positieve testuitslagen en als 90 procent van de ‘positieven’ gebruikmaakt van coloscopie.

iFOBT-screening berust op hetzelfde principe als gFOBT-screening: het aantonen van bloed in ontlasting. De resultaten van proefbevolkingsonderzoek in Amsterdam, Nijmegen en Rotterdam toonden overtuigend aan dat iFOBT-screening qua opkomst en opbrengst superieur is aan gFOBT-screening, terwijl de screeningskosten – anders dan vaak wordt aangenomen – niet hoger zijn. Dit betekent dat iFOBT-screening doelmatiger is en aanzienlijk doeltreffender, niet alleen in het verminderen van darmkankersterfte, maar ook in het voorkómen van deze ziekte.

De opkomst (60-62 procent) was duidelijk hoger dan bij gFOBT-screening en – gerekend naar het aantal uitnodigingen – werden er 2,5 keer zo vaak darmkanker en voortgeschreden adenomen ontdekt. Door het hogere percentage positieven en de hogere opkomst is er wel vaker coloscopie nodig (35 per 1 000 uitnodigingen bij 60 procent opkomst). Toch is iFOBT-screening duidelijk kosteneffectiever dan gFOBT-screening.

Vergeleken met één ronde iFOBT-screening is sigmoïdoscopie bijna even gevoelig voor darmkanker, maar beduidend gevoeliger voor voortgeschreden adenomen. Er zijn aanwijzingen dat kan worden volstaan met screening om de vijf jaar. De opkomst is echter laag: 32 procent in het Rotterdamse proefbevolkingsonderzoek. Er zijn nog geen gegevens over de mate waarin sigmoïdoscopie screening sterfte aan darmkanker kan verminderen. Daardoor is ook de kosteneffectiviteit onzeker. Sigmoïdoscopie screening legt een groot beslag op de endoscopiecapaciteit, ook bij de naar verwachting lage opkomst (naast 327 sigmoïdoscopieën 27

coloscopieën per 1 000 uitnodigingen). In 2010 zijn de resultaten te verwachten van proefbevolkingsonderzoeken met sigmoidoscopie in Engeland en Italië. Als deze gunstig uitvallen moeten zij worden meegewogen in modelberekeningen voor de Nederlandse situatie.

CT-colografie is nagenoeg even gevoelig als coloscopie voor darmkanker en poliepen ≥ 10 millimeter, minder belastend voor deelnemers en heeft een kleinere kans op ernstige complicaties. Er zijn aanwijzingen dat de test pas na vijf of tien jaar herhaald hoeft te worden. Tegen colografie pleiten de onbekende opkomst, het ontbreken van bewijs dat CT-colografie sterfte aan darmkanker vermindert, en de stralingsbelasting. Ruim 20 keer per 1 000 uitnodigingen (bij 35 procent opkomst en een verwijdsdrempel voor coloscopie van ≥ 10 mm) is alsnog coloscopie nodig.

Coloscopie is de meest gevoelige test voor het opsporen van darmkanker (sensitiviteit > 97 procent) en voortgeschreden adenomen (90-98 procent); daarom wordt zij beschouwd als gouden standaard. Er zijn aanwijzingen dat kan worden volstaan met eenmalige screening of eens per tien jaar. De opkomst, en daarmee de opbrengst, is voor Nederland niet bekend. Doordat er nog geen gegevens zijn over de mate waarin coloscopie screening sterfte aan darmkanker kan verminderen, is ook de kosteneffectiviteit niet bekend. In één van de Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken, de COCOS-trial, is de verwachte opkomst 20 tot 25 procent. Ook de belasting voor de deelnemers, de (kleine) kans op ernstige complicaties en de benodigde coloscopiecapaciteit die alleen beperkt wordt door de opkomst (250 per 1 000 uitnodigingen bij 25 procent opkomst) pleiten niet voor coloscopie als primaire screeningstest.

iFOBT-screening voldoet aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek

Met iFOBT-screening wordt al met één test ongeveer 65 procent van alle gevallen van darmkanker ontdekt; evenveel als na vijf of zes keer deelnemen aan gFOBT-screening. De (programma)sensitiviteit neemt nog belangrijk toe doordat iFOBT-screening om de twee jaar herhaald wordt. Bij een opkomst van 60 procent heeft iFOBT-screening beduidend (anderhalf keer) meer effect dan screening met sigmoidoscopie bij een verwachte opkomst van 30 procent. Daarom is bevolkingsonderzoek met alleen sigmoidoscopie in Nederland niet wenselijk. Qua eenvoud, acceptatie, testprestaties en veiligheid komt de iFOBT als beste screeningsmethode uit de bus.

Bevolkingsonderzoek naar darmkanker is wenselijk en mogelijk, ervan uitgaande dat de benodigde zorgcapaciteit (onder andere coloscopie) de komende jaren kan worden opgebouwd

De commissie adviseert een bevolkingsonderzoek op basis van de iFOBT (OC-Sensor, één fecesmonster) om de twee jaar, voor mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar. Uit modelberekeningen blijkt dat er een gunstige verhouding is tussen kosten en effecten van zo'n screeningsprogramma. Daarmee kunnen jaarlijks ruim 1 400 sterfgevallen aan darmkanker worden voorkómen bij een opkomst van 60 procent. Dit komt overeen met 2 200 euro per gewonnen levensjaar. Dit is gunstiger dan bij andere screeningsprogramma's voor kanker in Nederland, zoals voor baarmoederhalskanker (11 300 euro). Om één sterfgeval door darmkanker te voorkomen moeten 785 mensen een iFOBT doen en 40 mensen coloscopie ondergaan.

Wanneer de door de commissie aanbevolen screeningsstrategie en invoeringsschema worden gevolgd, bedraagt de benodigde coloscopiecapaciteit niet 129 000, zoals eerder berekend, maar hoogstens 78 000 bij volledige invoering. De benodigde coloscopiecapaciteit kan nog verder worden beperkt door op korte termijn de richtlijnen voor surveillance te actualiseren, mede tegen de achtergrond van het beschikbaar komen van een screeningsprogramma, waarin veel kleine poliepen gevonden zullen worden.

Aansluiting screening op de curatieve zorg cruciaal voor de kwaliteit

De ervaring leert dat bij bevolkingsonderzoek de winst door vroege opsporing deels tenietgaat doordat verwijzing niet of zeer laat leidt tot diagnostiek en behandeling. In het geval van darmkanker geldt bovendien dat er grote verschillen zijn in kwaliteit van coloscopie. Daarom adviseert de commissie dat de screeningsorganisatie cliënten rechtstreeks verwijst; de huisarts houdt daarbij een begeleidende rol en wordt altijd geïnformeerd. De commissie adviseert hierover afspraken te maken met de zorgverzekeraars. Dit maakt het mogelijk gericht te verwijzen naar die ziekenhuizen waar coloscopie voldoet aan hoge kwaliteitseisen en waar gecertificeerde endoscopisten en andere specialisten een toegewijd team vormen.

Voer het bevolkingsonderzoek stapsgewijs in

Een landelijk screeningsprogramma implementeren is een omvangrijk project. Het gaat om een doelgroep van 3,5 miljoen mannen en vrouwen die elke twee

jaar worden uitgenodigd voor screening. Gefaseerde invoering is onontkoombaar; naar verwachting kost het vijf jaar om de totaal benodigde coloscopiecapaciteit op te bouwen. De commissie adviseert:

- een bevolkingsonderzoek op darmkanker gefaseerd in te voeren, zoals aangegeven in paragraaf 14.8
 - de organisatiestructuur te kiezen die is geschetst in paragraaf 14.2; deze biedt garanties voor een kwalitatief verantwoorde en – in geval van iFOBT-screening duurzame uitvoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker
 - bij een positief besluit over dit bevolkingsonderzoek heldere afspraken te maken met de betrokken beroepsgroepen en zorginstellingen over:
 - het ontwikkelen van een integrale (multidisciplinaire) ketenrichtlijn voor het bevolkingsonderzoek, de diagnostiek, behandeling, nazorg en surveillance; en het actualiseren van de surveillancerichtlijnen
 - de kwaliteitsborging van coloscopie als vervolgonderzoek. De afspraken moeten betrekking hebben op rechtstreekse verwijzing van cliënten door de screeningsorganisatie, en het inrichten van een systematiek van visites vanuit het referentiecentrum. Het ligt voor de hand het Centrum voor Bevolkingsonderzoek in zijn rol van landelijk regisseur hierbij een ondersteunende rol te geven
 - het aanleveren van gegevens voor kwaliteitsbewaking en evaluatie van het screeningsprogramma én regelmatige rapportage
 - de wijze waarop binnen het programma *Zichtbare Zorg* de maatschappelijke verantwoording van vervolgdagnostiek, behandeling en surveillance zal plaatshebben
 - bij de financiering van het bevolkingsonderzoek van meet af aan budget in te ruimen voor het inrichten van een monitoring- en evaluatiefunctie, een referentiefunctie, en een kennis- en innovatiefunctie om flankerend wetenschappelijk onderzoek te faciliteren, noodzakelijk om de screening *up to date* te houden
 - de introductie van screening op darmkanker gepaard te laten gaan met een landelijke voorlichtingscampagne
 - voor het bewerkstelligen van *informed choice* aansluiting te zoeken bij de systematiek van basisinformatie en aanvullende informatie zoals deze is ontwikkeld voor de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker. De commissie wijst daarbij tevens op het belang van het landelijk uniform aanbieden van informatie in de verschillende fasen van het screeningsproces.
-