
Wet bevolkingsonderzoek: familiaire dikkedarmkanker

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: familiale dikkedarmkanker'
Uw kenmerk : GZB/GZ 2026473
Ons kenmerk : U2216/WvV/iv/272-P6
Bijlagen : 1
Datum : 9 oktober 2000

Op 9 december 1999 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 (VWS nr 2009865). Deze aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek op landelijke schaal naar periodieke screening met colonoscopie op dikkedarmkanker onder personen met een voor die ziekte belaste familie-anamnese.

Hierbij bied ik u, gehoord de Beraadsgroep Genetica, het advies aan dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

w.g.
prof. dr JJ Sixma

Wet bevolkingsonderzoek: familiaire dikkedarmkanker

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/02WBO, 9 oktober 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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: familiale dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/02WBO.

auteursrechten voorbehouden

ISBN: 90-5549-342-2

Inhoud

1	Inleiding	6
2	Prealabele kwesties	8
3	Belang van de volksgezondheid	10
4	Toetsing	12
4.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	12
4.2	Wettelijke regels voor medisch handelen	21
4.3	Nut en risico's	23
5	Conclusies	26
	Literatuur	28
	Bijlage	34
A	De commissie	35

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 9 december 1999 vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) te Leiden (brief GZB/GZ 2 026 473). De aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek op landelijke schaal naar periodieke screening van personen met een belaste familie-anamnese voor colorectaal carcinoom (dikkedarmkanker). Screening heeft plaats via darmonderzoek (colonoscopie), uitgevoerd door de maagdarmartsen in Nederland.

Op haar verzoek kreeg de commissie aanvullende schriftelijke informatie van de aanvrager. Daarnaast raadpleegde zij deskundigen die niet betrokken zijn bij het beoogde project.

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de vraag of het bedoelde project bevolkingsonderzoek in de zin van de wet is. In het volgende hoofdstuk komt aan de orde of het belang van de volksgezondheid dit project “vordert”. In hoofdstuk 4 toetst zij de adviesaanvraag aan de wet. Tot slot volgen de conclusies.

Prealabele kwesties

Het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, heeft tot doel kennis te vergaren over de doeltreffendheid en doelmatigheid van periodieke screening van mensen met een vanwege familiale belasting sterk verhoogde kans op dikkedarmkanker. Het gaat om twee groepen mensen tussen 45 en 65 jaar: personen met een eerstegraads familielid bij wie dikkedarmkanker is vastgesteld vóór de leeftijd van 45 jaar en personen met twee eerstegraads verwanten met dikkedarmkanker, ongeacht de leeftijd waarop die ziekte vastgesteld werd. Na verkregen toestemming zullen de onderzoekers de mondelinge informatie over familieleden met kanker verifiëren met gegevens uit de medische dossiers. Bij het vermoeden van de diagnose ‘HNPCC’ (bij het vóórkomen in de familie van vormen van kanker die samenhangen met HNPCC of als bij een eerstegraads familielid de diagnose ‘dikkedarmkanker’ op erg jonge leeftijd is gesteld) zullen de betrokken mensen worden verwezen naar een polikliniek erfelijke tumoren. Bij bevestiging van de diagnose zullen de betrokken familieleden worden uitgesloten van deelname aan het project.

Bij de StOET en de afdeling Klinische Genetica van de Vrije Universiteit in Amsterdam is al een aantal mensen bekend die voldoen aan de zojuist genoemde selectiecriteria. De overige proefpersonen worden geworven via een rondschrijven aan de maagdashartsen in Nederland. Het is de bedoeling in drie jaar 500 mensen op te nemen in het onderzoek, dat negen jaar zal duren.

Er is volgens de commissie sprake van ‘aanbod’ in de zin van de WBO, omdat het initiatief uitgaat van de onderzoeksgroep. Het onderzoek vloeit niet voort uit individuele hulpverlening naar aanleiding van een hulpvraag (GR00).

Een ander belangrijk element in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek vormen de woorden “(mede) ten behoeve van”. Daarvan is sprake als de deelnemers zelf (ook) belang hebben bij het geneeskundig onderzoek. Het gaat hier — voor alle duidelijkheid — niet om de uitkomst van het wetenschappelijk onderzoek, maar om onderzoeksuitkomsten die de deelnemers persoonlijk aangaan. Het belang van de deelnemers bij de screening, al is het maar geruststelling door een ‘negatieve’ (gunstige) uitkomst, is voldoende om te kunnen spreken van “(mede) ten behoeve van” (Mvt89, p 17).

De informatiebrochure voor deelnemers is duidelijk over het belang van het onderzoek voor de betrokkenen zelf: “Door regelmatig onderzoek kunnen de poliepen veelal ontdekt worden voordat deze kwaadaardig worden”. De deelnemers ontvangen de uitslag van het periodieke darmkankeronderzoek.

De commissie concludeert dat het bedoelde project voldoet aan de elementen “(mede) ten behoeve van” en “aanbod” en dat er sprake is van bevolkingsonderzoek. Dit bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig omdat het op kanker is gericht.

Belang van de volksgezondheid

Het project is 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.

Verschillende onderzoekers en instanties in het buitenland bevelen periodiek onderzoek aan voor personen uit familiair sterk belaste risicogroepen (ASGE00, Cro99, Fuc94, Hou90, LeM96). Deze aanbevelingen berusten vooral op risicoschattingen. Niet bekend is in welke mate periodiek onderzoek de ziektelast en sterfte aan dikkedarmkanker daadwerkelijk vermindert en hoe het eventuele nut zich verhoudt tot de risico's van screening. Het schaarse onderzoek hiernaar is nagenoeg beperkt tot de ‘opbrengst’ op korte termijn, in de zin van het aantal ontdekte poliepen en gevallen van dikkedarmkanker, en dan nog nagenoeg alleen bij eerste screening. Met het in de vergunningaanvraag beschreven project wordt beoogd meer duidelijkheid te krijgen over de doeltreffendheid en doelmatigheid van periodiek onderzoek.

Er is volop wetenschappelijk onderzoek naar *primaire* preventie en screening met *niet-invasieve* tests, zoals via het aantonen van (*K-ras*- en andere) mutaties in ontlasting (Bar99, Har96, Jän00, Kle97, Kro96, Kun89, LeM99, Man93, New99, Pot98, Sel98, Yoo99). Voor hoogrisicogroepen, zoals de doelgroep van het beoogde project, bieden deze benaderingen echter (nog) geen geschikt alternatief voor colonoscopische screening. Aanwijzingen dat een westers voedingspatroon (Sla00), een hoge energie-innemering

(Sla97), een hoge consumptie van rood vlees (LeM99) of alcoholica, met name bier (Kun89, LeM99) vooral voor personen met een familiale aanleg voor dikkedarmkanker de kans op die ziekte verhoogt, worden niet bevestigd door andere onderzoekers (Fer97, New99, Sel98).

Regelmatig worden artsen (en *websites*) geraadpleegd door ongeruste familieleden van patiënten met dikkedarmkanker. Steeds vaker leidt dit tot screening, mede onder invloed van Amerikaanse aanbevelingen (ASGE00). Aanbevelingen en richtlijnen behoeven op belangrijke punten wetenschappelijke onderbouwing. De Nederlandse richtlijnen (Consensus Follow-up na poliepectomie) worden dit jaar op de najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie geactualiseerd.

Toetsing

4.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Dikkedarmkanker is na borstkanker in Nederland bij vrouwen de meest voorkomende vorm van kanker. Bij mannen neemt dikkedarmkanker de derde plaats in, na long- en prostaatcancer. In 1996 zijn in Nederland ongeveer 8400 nieuwe gevallen van dikkedarmkanker geregistreerd en overleden bijna 4200 mensen aan deze ziekte (Vis00).

Ongeveer één op de twintig gevallen van dikkedarmkanker is erfelijk (Aal98). Dit wil zeggen dat erfelijke factoren een doorslaggevende rol spelen in het ontstaan. De bekendste vormen van erfelijke dikkedarmkanker zijn hereditair non-polyposis colorectumcarcinoom (HNPCC) en familiale adenomateuze polyposis (FAP). Vaker speelt waarschijnlijk een combinatie van erfelijke en omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van dikkedarmkanker. Vijf tot tien procent van de algemene bevolking heeft één of meer eerstegraads familieleden (ouders, broers, zusters, kinderen) met dikkedarmkanker. Voor patiënten met dikkedarmkanker is dit percentage ongeveer vijftien (Cla99, Dun82, Fuc94, LeM96, New99, Pon89, Sla94, StJ93). Eerstegraads verwanten van patiënten met dikkedarmkanker hebben *gemiddeld* een ongeveer tweemaal zo grote kans om zelf die ziekte te krijgen als eerstegraads familieleden van personen zonder die aandoening (Fuc94, Ker97, Kun89, LaV92, LeM96, LeM99, New99, Pla00, Sel98, Sla94, Søn91, StJ93, Yoo99). Dit relatieve risico is nog groter voor familieleden met *twee of meer* eerstegraadsverwanten met dikkedarmkanker en voor eerstegraads familieleden van patiënten met een *op jonge leeftijd* vastgestelde dikkedarmkanker (zie ook 4.1.1).

De aanvrager schat de totale omvang van de laatste twee genoemde risicogroepen in Nederland op ongeveer 10 000 personen in de leeftijd tussen 45 en 65 jaar (Vas99). De commissie schat dit aantal twee maal zo hoog. Het percentage van de algemene bevolking met twee eerstegraads verwanten met dikkedarmkanker — een van de uitgangspunten van de schatting — varieert in de literatuur tussen 0,1 en 0,9 (Dun97, Fuc94, New99, Sla94, StJ93) en komt dus waarschijnlijk dichterbij de buurt van 0,5 dan van de 0,1 die de aanvrager veronderstelt (Vas99).

4.1.1 Doelgroep

De doelgroep bestaat, zoals gezegd in hoofdstuk 2, uit personen tussen 45 en 65 jaar met ofwel één eerstegraads familielid met dikkedarmkanker die is vastgesteld voor de leeftijd van 45 jaar ofwel twee eerstegraads familieleden met dikkedarmkanker, ongeacht de leeftijd waarop die ziekte werd vastgesteld. De aanvrager motiveert de keus van de doelgroep met de bevinding dat beide categorieën verwanten een sterk verhoogde kans hebben om zelf dikkedarmkanker te krijgen (Hou90, StJ93). Het relatieve risico (ten opzichte van personen zonder verwanten met dikkedarmkanker) zou volgens hem voor de eerste categorie 4 à 5 bedragen en voor de tweede categorie 6. De kans om binnen vijftien jaar aan dikkedarmkanker te overlijden zou voor 50-jarigen uit de doelgroep 2 à 3 procent zijn (Vas99).

Ook de commissie stelt vast, op grond van de literatuur, dat het relatieve risico van dikkedarmkanker voor eerstegraads verwanten van patiënten met die ziekte consistent verhoogd is, vooral voor de twee zojuist genoemde categorieën verwanten. Zij is echter beducht voor overschatting van het risico op basis van minder deugdelijk onderzoek. Uitkomsten van onderzoek in een ziekenhuis in Engeland zonder controlegroep, gebaseerd op doodsoorzaakverklaringen van verwanten die zijn overleden tussen 1930 en 1970 (Hou90, Kar97, Lov76), met onvoldoende garantie van uitsluiting van erfelijke vormen van dikkedarmkanker, vooral HNPCC (Hou90, Lov76, Pin00, Pla00, Pon89, Ste91), of met een niet-geschikte controlegroep (Mai84), zijn niet zonder meer van toepassing voor Nederland in 2000. Aangetoond is dat het relatieve risico over het algemeen wordt overschat als het gebaseerd is op uitkomsten van patiëntcontrole-onderzoek (Kho95). Cohortonderzoek geeft lagere waarden aan. Dit neemt echter niet weg dat er voldoende aanwijzingen lijken te zijn voor een belangrijk verhoogd risico van dikkedarmkanker voor de in de aanvraag gekozen doelgroep (Fuc94, Kun89, LaV92, LeM96, New99, Pla00, Sla94, Søn91, StJ93).

De doelgroep omvat personen met een eerstegraads verwant bij wie dikkedarmkanker is vastgesteld vóór het 45ste jaar. In Amerikaanse richtlijnen geldt: vóór het 60ste jaar (ASGE00). Volgens de literatuur bedraagt het relatieve risico vier tot vijf als dikkedarmkanker bij de indexpersoon is vastgesteld voor het 45ste jaar (Fuc94, StJ93), voor

het 50-ste (Pla00, Sla94) of voor het 55-ste jaar (LeM96). Anderzijds is één van de criteria voor de diagnose ‘HNPCC’ (de zogenoemde Amsterdam-criteria) dat bij een van de familieleden dikkedarmkanker vastgesteld is vóór de leeftijd van 50 jaar (Vas91). De commissie ziet geen reden voor familiale dikkedarmkanker een strenger leeftijds criterium te hanteren dan voor HNPCC. Zij bepleit het leeftijds criterium van 45 jaar op te trekken naar 50 jaar. Dit is in overeenstemming met de literatuur, zij het niet met de Amerikaanse richtlijnen (ASGE00).

De doelgroep betreft, zoals gezegd, personen die zelf 45 jaar of ouder zijn. Deze leeftijdsgrens lijkt de commissie aan de lage (voorzichtige) kant. De leeftijd waarop dikkedarmkanker wordt vastgesteld bedraagt in Nederland *gemiddeld* 67 jaar (Coe95). Voor *erfelijke* vormen van dikkedarmkanker is dit veel vroeger (bij gendragers voor HNPCC 44 jaar en bij gendragers voor FAP nog enkele jaren vroeger (GR98a, GR98b)). Ook bij *familiaire* belasting lijkt dikkedarmkanker vroeger op te treden dan gemiddeld, maar dit is veel minder uitgesproken dan bij erfelijke vormen. Verschillende onderzoeken hadden als uitkomst een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 jaar. Zelfs als de indexpatiënt extreem jong is (ten hoogste 20 jaar) wanneer de diagnose ‘dikkedarmkanker’ wordt gesteld, is die leeftijd voor eerstegraads verwanten gemiddeld niet lager dan 55 jaar (Bha99, Dun82, Kar97, Mai84, StJ93). Mogelijk is het eerder optreden van dikkedarmkanker een vertekening en voor een deel te verklaren doordat bij epidemiologisch onderzoek naar *familiaire* dikkedarmkanker *erfelijke* gevallen niet altijd uit te sluiten zijn of uitgesloten worden (Kar97, Ker98, Ste91).

Screening onder eerstegraads verwanten van patiënten met dikkedarmkanker *kan* meerwaarde hebben als er zodoende vaker poliepen of vroege stadia van kanker van de dikke darm opgespoord worden dan bij mensen zónder familiale belasting. Een meta-analyse uit 1995 en later gepubliceerd onderzoek hadden als uitkomst dat het kenmerk ‘familiaire belasting’ niet zonder meer leidt tot het vaker opsporen van adenomateuze poliepen en kanker van de dikke darm (Rex95, Par98). Dit is pas het geval als het gaat om personen boven de 50 jaar met twee eerstegraads verwanten met dikkedarmkanker of een eerstegraads verwant bij wie die ziekte vóór de leeftijd van 50 jaar vastgesteld is (Col97, Gui92). Belangrijke afwijkingen — adenomen met *advanced pathology* (AAP), dit wil zeggen adenomen met invasief carcinoom, matige tot ernstige dysplasie, een villeuze component of een diameter groter dan een centimeter — worden vooral gevonden bij de zojuist bedoelde verwanten als zij ouder zijn dan 45 of 50 jaar (Col97, Hun98, Lie00). Deze bevindingen steunen volgens de commissie de keus van de doelgroep.

De aanvrager geeft niet aan of het vaststellen van een darmpoliep bij (met name jonge) deelnemers aan het project wel of niet zal leiden tot een screeningsadvies aan hun eerstegraadsverwanten, en hoe zo’n advies gegeven wordt. Familiaire belasting met poliepen vergroot de kans op dikkedarmkanker in dezelfde mate als familiale belasting met dikke darmkanker. Eerstegraads verwanten van personen met een poliep hebben namelijk

eveneens een bijna tweemaal zo grote kans op dikkedarmkanker (in vergelijking met eerstegraads verwanten van personen zónder poliepen) (Ahs98, Ker98, Win96). Dit relatieve risico van bijna twee is ook weer een gemiddelde. Als de poliep bij de indexpersoon vóór het 50-ste of 60-ste jaar is vastgesteld, is het risico drie tot vier maal zo groot als wanneer de poliep is vastgesteld na het 60-ste jaar (Ahs98, Win96).

4.1.2 Onderzoeksopzet

Het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, heeft een vierledig doel:

- evalueren van de ‘opbrengst’ van colonoscopische screening in vergelijking met een controlegroep
- vaststellen van kenmerken van poliepen, ontdekt bij eerste screening, die de bevindingen bij vervolgscreening kunnen voorspellen
- onderzoeken wat het beste interval is tussen twee screeningsronden
- evalueren welke omgevingsfactoren (voeding) samenhangen met de ontwikkeling van poliepen.

De aanvrager hoopt in drie jaar 500 personen te werven voor het onderzoek, dat in totaal negen jaar duurt. De deelnemers zullen twee of drie colonoscopieën ondergaan. Personen bij wie drie of meer poliepen worden vastgesteld (en verwijderd) bij eerste screening (groep A, ongeveer 50 personen) krijgen drie jaar later een tweede screening aangeboden. Personen met minder dan drie (of geen) poliepen bij eerste screening (groep B, ongeveer 450 personen) worden *at random* toegedeeld aan twee groepen met een screeningsinterval van ofwel drie jaar (B1) ofwel zes jaar (B2). De controlegroep voor beantwoording van de eerste onderzoeksvraag bestaat uit leden van families met HNPCC die bij recent DNA-onderzoek geen drager van de in hun familie bekende mutatie voor HNPCC bleken te zijn. Verder wordt berekend — op grond van een risicoschatting — hoeveel personen uit de doelgroep dikkedarmkanker zouden krijgen zonder screening. Voor beantwoording van de vraag naar het beste screeningsinterval dient een vergelijking van de screeningsuitkomsten in groep B1 na drie jaar met die in groep B2 na zes jaar. Alle proefpersonen krijgen een vragenlijst over voedingsgewoonten en leefstijl voorgelegd. Het ‘eindpunt’ van het onderzoek is het percentage personen met *advanced pathology* (AAP) in de verschillende (sub)groepen.

De commissie vindt de onderzoeksvragen ambitieus, maar weinig concreet uitgewerkt. Niet duidelijk is waarom het gebruikelijke onderscheid tussen mensen met hetzij een (solitaire) poliep hetzij multipole poliepen wordt vervangen door ofwel minder dan drie ofwel drie of meer poliepen. Daarmee wordt een nieuw criterium ingebracht dat kan leiden tot onduidelijkheid en verminderde vergelijkbaarheid.

De commissie stelt vast dat de aanvrager niet heeft gekozen voor een gerandomiseerd experiment naar de doeltreffendheid van periodieke screening. Die doeltreffendheid valt nu alleen indirect te schatten, met een grote onzekerheidsmarge. De commissie betreurt dit omdat er nog gelegenheid lijkt te bestaan voor een gerandomiseerd experiment binnen de aangegeven doelgroep. Nergens bestaat er al een actief landelijk beleid voor periodieke screening met colonoscopie. Ook de vraag hiernaar van de betrokken verwanten zelf lijkt niet groot (Cla99, Har97, Har98). Ook als screening actief aangeboden wordt, kan het zijn dat slechts 30 tot 40 procent van de uitgenodigde mensen ingaat op dat aanbod (Col97, Par98). Dit neemt niet weg dat er in dit geval ook bezwaren zijn verbonden aan een gerandomiseerd experiment. De proefpersonen vormen een hoogrisicogroep terwijl in alle redelijkheid moet worden verwacht dat colonoscopische screening zeer doeltreffend is (zie 4.1.3). De commissie kan daarom, ondanks haar bezwaren, de keus van de aanvrager billijken.

Met betrekking tot de vierde onderzoeksvraag doet de commissie de suggestie aan de aanvrager om gebruik te maken van elders in Nederland gehanteerde, gevalideerde vragenlijsten. In dit verband attendeert zij op het Prospect-onderzoek, de Nederlandse bijdrage aan EPIC, het Europese Prospectieve Onderzoek naar Voeding en Kanker (Cla99).

4.1.3 Doeltreffendheid van colonoscopische screening

Het staat niet vast dat screening met colonoscopie onder leden van hoogrisicogroepen doeltreffend is. Wel zijn daar aanwijzingen voor. Aangetoond is dat screening op dikke darmkanker in de algemene bevolking met een test op occult bloed in de ontlasting, *faecal-occult-blood test* (FOBT), de sterfte aan dikkedarmkanker kan verminderen met 15 tot 33 procent (Har96, Kro96, Man93). Dit geeft steun aan de veronderstelde effectiviteit van colonoscopie, omdat dit darmonderzoek onderdeel is van de interventie in deze screeningstudies (diagnostiek bij 'positieve' uitkomst van FOBT, verwijdering van poliepen). De bijdrage van colonoscopie kan belangrijk zijn doordat de screeningsuitkomst met FOBT vaak 'positief' is, waarna colonoscopie verricht wordt. In de loop van dertien jaar had een op de drie deelnemers aan de FOBT-trial in Minnesota ten minste eenmaal een colonoscopie ondergaan (Lan94, Man93).

Colonoscopie lijkt niet bij uitstek geschikt voor screening van de algemene bevolking. Dit darmonderzoek is belastend, vergt veel tijd en ervaring en heeft risico's (zie 4.3). Colonoscopische screening heeft echter potentieel grote voordelen boven FOBT. De test heeft een grote sensitiviteit voor poliepen — voor zover bekend uit onderzoek buiten screeningssituaties — en maakt het mogelijk om gevonden poliepen meteen te verwijderen (bijvoorbeeld met liscoagulatie). Met colonoscopie (en verwijdering van gevonden poliepen) hoopt men dikkedarmkanker zelfs te voorkomen, terwijl met FOBT de ziekte

alleen in een vroeg stadium op te sporen is. Colonoscopie zou ongeveer tien procent van de belangrijke poliepen en ten hoogste vijf procent van de dikkedarmkankers missen (Rex97, Win97). Het betreft hier darmonderzoek voorafgaand aan een operatie wegens dikkedarmkanker. Op grond van onderzoek onder poliklinische patiënten die tweemaal op dezelfde dag zijn onderzocht door ervaren scopisten, wordt de sensitiviteit geschat op 94 tot 100 procent voor kanker of poliepen van een centimeter of groter en op 75 tot 85 procent voor kleinere poliepen (Hix90, Rex97). Een onderzoek met colonoscopie en coloninloopfoto had als uitkomst dat colonoscopie 20 procent van de (adenomateuze) poliepen miste; alle gemiste poliepen waren kleiner dan een centimeter (Win00). Niet bekend is of bij bevolkingsonderzoek, onder mensen zónder klachten, even weinig afwijkingen gemist worden.

Een andere aanwijzing voor de doeltreffendheid van colonoscopische screening is te ontleen aan de *National Polyp Study*. Dit Amerikaanse onderzoek betreft ruim 1400 mensen die colonoscopie hadden ondergaan waarbij een of meer poliepen verwijderd waren. In de zes jaar daarna werden zij periodiek gecontroleerd met colonoscopie. In vergelijking met drie referentiegroepen werden bij hen 75 tot 90 procent minder gevallen van dikkedarmkanker vastgesteld dan verwacht (Win93). Dit hoge percentage en de betrekkelijk grote kans op kanker voor leden van de doelgroep van het project, wijzen volgens de commissie op een hoge potentiële gezondheidswinst van colonoscopische screening. In dezelfde richting wijzen de uitkomsten van een Deens onderzoek (Jør93) en van onderzoek naar het nut van screening met sigmoidoscopie, waarmee alleen het linker (distale) deel van de dikke darm onderzocht kan worden (Hof96a, Mül95, New92, Sel92, Thi99).

4.1.4 *Lengte van het screeningsinterval*

Uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek naar het optimale screeningsinterval zijn alleen bekend van de *National Polyp Study*. Herhaalde colonoscopische screening één jaar na verwijdering van een of meer poliepen bleek geen voordeel te hebben boven screening na drie jaar (Win93a). Een langer screeningsinterval is niet onderzocht maar volgens de onderzoekers zelf mogelijk wel geschikt, ook voor mensen met drie of meer poliepen bij eerste screening (Win93a).

Vergelijking van de screeningsuitkomsten in de groepen A en B van het project (zie 4.1.2) met onderzoeksbevindingen in een controlegroep bestaande uit leden van HNPCC-families, lijkt de commissie van beperkte waarde. Zonder interventie zou de kans op dikkedarmkanker voor deelnemers aan het project veel groter zijn (zij zijn geselecteerd wegens hun familiale belasting voor dikkedarmkanker en hebben in groep A bovendien drie of meer poliepen) dan voor leden van de controlegroep, die géén verhoogd risico hebben. Daardoor wordt de doeltreffendheid van screening (en van verwijdering van gevonden poliepen) sterk onderschat. Ook levert deze vergelijking weinig nieuwe informatie op

over de wenselijkheid van een driejarig screeningsinterval na verwijdering van multipole poliepen (Win93a). De commissie betreurt dit, ook al omdat steeds vaker een langer interval, van vijf of tien jaar, wordt aanbevolen voor mensen met familiale belasting voor dikkedarmkanker (Bur98, Hof96, Win97).

Groep B betreft een gerandomiseerd onderzoek naar het beste screeningsinterval voor personen *zonder* poliepen of met minder dan drie poliepen bij eerste screening. Het staat niet vast welke intervallengte optimaal is. Wel is — uit onderzoek buiten screeningssituaties — bekend dat het over het algemeen lang duurt voordat poliepen in kanker ontaarden. Bij patiënten met FAP zou dit gemiddeld ten minste tien tot vijftien jaar duren (Mut75). Andere deskundigen schatten op grond van modelberekeningen dat het voor de algemene bevolking zonder screening gemiddeld twintig jaar duurt voordat een poliep ontaardt in kanker en vervolgens klinisch manifest wordt (Loe00). Alleen al dit laatste — de duur van het preklinische stadium van kanker — zou 3,6 jaar in beslag nemen (Loe00). Er zijn geen aanwijzingen dat poliepen sneller dan gemiddeld kwaadaardig worden bij personen met familiale belasting voor dikkedarmkanker (Win97). Een ander onderzoek dat in dit verband vermeld kan worden, heeft betrekking op mensen met solitaire poliepen. Deze poliepen hadden een diameter groter dan een centimeter en waren röntgenologisch aangetoond maar om uiteenlopende redenen niet verwijderd. De kans op dikkedarmkanker binnen vijf jaar was vier procent en binnen tien jaar veertien procent (Str87).

Er is onvoldoende bekend over het optreden van dikkedarmkanker na een ‘negatieve’ uitkomst van colonoscopische screening of na verwijdering van gevonden poliepen. De commissie meent te mogen aannemen dat in die gevallen de kans op dikkedarmkanker kleiner is (Atk92, Bar99, Hof96, Win93, Win93a, Win97), ook al zijn er geen uitkomsten bekend van directe vergelijking met het ongemoeid laten van gevonden poliepen. In de eerder genoemde *National Polyp Study* was de kans op dikkedarmkanker binnen drie jaar na verwijdering van adenomateuze poliepen bijna 0,5 procent (Win93a). Dit duidt volgens de commissie op een laag risico, zelfs na verwijdering van adenomateuze poliepen, in aanmerking genomen dat het hier gaat om een hoogrisicogroep: patiënten die wegens klachten of symptomen waren verwezen voor colonoscopie, van wie 60 procent 60 jaar of ouder was, met één (in 57 procent), twee (22 procent) of meer adenomateuze poliepen (21 procent) waarvan 40 procent een villeuze component had (Win93a). Bovendien verkeren dikkedarmkankers die bij controle na verwijdering van gevonden poliepen worden vastgesteld, vaak nog in een vroeg stadium, met een grote genezingskans (Cro99, Jør93, Win93a). Poliepen die drie jaar na screening gevonden worden, zijn vrijwel altijd klein (Bar99, Win93a). Van dergelijke poliepen zullen er slechts weinig ooit in kanker ontaarden (Sch99).

Een indicatie voor de optimale lengte van het screeningsinterval kan, tot slot, ook worden ontleend aan onderzoek naar screening op dikkedarmkanker met *sigmoidoscopie*.

De uitkomsten daarvan duiden erop dat het nuttig effect van screening (en verwijdering van gevonden poliepen) na zeven tot tien jaar nog even groot is als na kortere tijd (Mül95, Sel92). De uitkomst van een Noors onderzoek (Hof96a, Thi99) duidt ook op een langdurig preventief effect. Ondanks kleine aantallen is dit effect statistisch significant. Een ander onderzoek betreft ruim 1600 personen bij wie via een starre sigmoïdoscopie poliepen waren ontdekt en verwijderd, maar die daarna niet onder endoscopische controle bleven. Na gemiddeld 14 jaar was onder hen het percentage gevallen van endeldarmkanker niet groter dan in de algemene bevolking (Atk92). Als die ziekte optrad, was dat meestal toe te schrijven aan onvolledige verwijdering van de aanvankelijk gevonden poliepen (Atk92). Volgens de commissie pleiten ook deze bevindingen voor een lang screeningsinterval.

Uit de resultaten van de *National Polyp Study* valt niet op te maken of periodiek herhaalde screening met colonoscopie toegevoegde waarde heeft boven het preventieve effect van verwijdering van poliepen bij eerste screening. Het is aannemelijk dat de initiële poliepectomie verreweg de grootste winst levert. Als periodieke vervolgscreening nodig is, blijft het de vraag hoe vaak die moet plaatshebben. Groep B van het project behelst een vergelijking tussen een drie- en een zesjarig interval. Het hanteren van een interval van drie jaar voor groep B1 lijkt de commissie aan de zeer voorzichtige kant. Zij vond geen aanwijzingen dat daarmee een gunstiger effect te bereiken valt dan met een langer screeningsinterval. Daar staat tegenover dat de kans op onnodige colonoscopie groot is, met alle bezwaren die daaraan verbonden zijn (4.3). Verder uitgaande van een hoge sensitiviteit van colonoscopie (4.1.3) en de noodzaak van kwaliteitsbewaking (4.3), zou de commissie voor groep B langere intervallen willen bepleiten, bijvoorbeeld van vijf en tien jaar in plaats van drie en zes jaar. Zij realiseert zich echter dat dit pleidooi nogal veraf staat van de huidige praktijk van frequente periodieke controle van mensen na verwijdering van poliepen.

4.1.5 *Omvang en eindpunt van het project*

Als eindpunt geldt in het project het percentage personen met AAP. Dit percentage was drie onder de deelnemers aan de *National Polyp Study* bij wie drie jaar na verwijdering van poliepen opnieuw colonoscopie gedaan werd (Win93a). Aannemend dat dit percentage acht is na zes jaar, dat 25 procent van de deelnemers aan het voorliggende project een of meer (adenomateuze) poliepen heeft en dat het relatieve risico van dikkedarmkanker gemiddeld vijf bedraagt voor de deelnemers, schat de aanvrager de kans op AAP na drie jaar (groep B1) op 3,75 procent ($25 \text{ procent} \times 3 \text{ procent} \times 5$) en na zes jaar (groep B2) op 10 procent ($25 \text{ procent} \times 8 \text{ procent} \times 5$). Om een statistisch significant verschil tussen

B1 en B2 aan te kunnen tonen acht de aanvrager voor elke onderzoeksarm 150 personen nodig.

Er van uitgaande dat een op de vier deelnemers ‘uitvalt’ (door *noncompliance* of sterfte), dat één op de tien drie of meer poliepen heeft en dat één op de twintig wordt uitgesloten van deelname (wegens poliepen met kanker of ‘sessiele’ poliepen groter dan drie centimeter) wil de aanvrager 500 proefpersonen werven: 50 voor groep A en 450 voor groep B.

De commissie vindt de opzet niet deugdelijk om de screeningsuitkomsten van groep B1 na drie jaar te vergelijken met die van groep B2 na zes jaar. Bij zo’n vergelijking zijn de leden van groep B2 al bij voorbaat in het nadeel omdat zij tweemaal zo lang zijn blootgesteld aan het risico van dikkedarmkanker als groep B1. Het principe van gelijke behandeling van de onderzoeksarmen behoudens de interventie — in dit geval de duur van het screeningsinterval — eist dat groep B1 na een even lange expositieperiode wordt geëvalueerd als groep B2, dus na zes (of na tien jaar, conform het pleidooi van de commissie in 4.1.4) jaar.

De commissie betwijfelt of in vergelijking met de *National Polyp Study* een relatief risico van vijf mag worden gebruikt in de berekening. De deelnemers aan dat Amerikaanse onderzoek vormden zelf al een hoogrisicogroep (3.1.4). Daardoor wordt de kans op AAP in groep B van het project overschat.

Verder betwijfelt de commissie of het optreden van AAP als primair eindpunt mag worden gehanteerd bij onderzoek naar de optimale lengte van het screeningsinterval. De screening heeft niet het voorkómen van AAP maar van dikkedarmkanker tot doel. Daarom is dikkedarmkanker — preciezer: de cumulatieve incidentie ervan inclusief intervalcarcinomen — het eindpunt dat ertoe doet. De enige uitzondering hierop is volgens de commissie de situatie dat na afloop van het project het percentage personen met AAP in groep B2 niet hoger blijkt te zijn dan in groep B1. Die uitkomst kan een sterke aanwijzing zijn dat het verantwoord is om te volstaan met het screeningsinterval van groep B2. Het lijkt de commissie niet juist om bij een andere uitkomst op grond van het eindpunt ‘AAP’ te concluderen dat het screeningsinterval van groep B2 *niet* verantwoord zou zijn. Het vinden en verwijderen van AAP, ook al is dat na zes of tien jaar, kan immers nog steeds leiden tot de gewenste uitkomst: preventie van dikkedarmkanker en de sterfte daaraan.

Voor een gedegen opzet van het project moet de statistische ‘power’ voldoende zijn om de vraagstelling te kunnen beantwoorden. Gaat het om een equivalentie-*design*, met als hypothese dat er geen verschil in ‘opbrengst’ van de screening is bij een zesjarig of een driejarig screeningsinterval? Of gaat het om het aantonen van een verschil in opbrengst? Binnen de in de aanvraag voorgestelde looptijd van het project zijn slechts enkele gevallen van dikkedarmkanker te verwachten. Dit geldt zelfs als de deelnemers in-

derdaad — volgens de aanvraag — een ongeveer vijfmaal zo grote kans op dikkedarmkanker hebben als leden van de algemene bevolking: voor 50-jarigen 1,3 procent binnen 15 jaar en voor 60-jarigen 2,8 procent (Vas99). Het gaat voor het project immers om gevallen van dikkedarmkanker die worden vastgesteld na de eerste screening en er moet van worden uitgegaan dat screening (met verwijdering van gevonden poliepen) erg doeltreffend is (4.1.3). Aangenomen dat deelnemers aan groep B — zonder screening — een kans op dikkedarmkanker hebben van tien procent binnen 15 jaar (5 x ongeveer 2 procent, Vas99), zijn er binnen zes jaar onder 150 deelnemers (B2) zes gevallen van dikkedarmkanker te verwachten en hoogstens drie bij ten minste een halvering van het risico (door de eerste screening). In groep B1 kan dit aantal nog lager zijn. Dit betekent volgens de commissie een extra argument (zie ook 4.1.4) voor langere screeningsintervallen dan drie en zes jaar, wil het project tot betekenisvolle uitspraken kunnen leiden over het optimale screeningsinterval. Zij bepleit ook om — gelet op de kleine aantallen — aspirant-deelnemers die colonoscopie weigeren, te vragen om toch aan het project deel te nemen en hun kenmerken die mogelijk samenhangen met dikkedarmkanker, en het optreden van die ziekte (en de sterfte daaraan) te mogen registreren.

4.1.6 *Conclusie*

De commissie concludeert dat het project voldoet aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid mits in het vergelijkend onderzoek groep B1 na een even lange observatieperiode wordt geëvalueerd als groep B2; het optreden van dikkedarmkanker als primair eindpunt geldt; en de benodigde omvang van het onderzoek aangepast wordt aan de vraagstelling.

Als aandachtspunten voor de aanvrager wijst de commissie op haar pleidooi voor:

- optrekking van het leeftijds criterium van 45 naar 50 jaar voor indexpatiënten (4.1.1)
- toepassing van elders in Nederland gehanteerde, gevalideerde vragenlijsten (4.1.2)
- langere screeningsintervallen voor groep B (4.1.3).

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 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 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. De aanvrager heeft na commentaar van de commissie de informatiebrochure voor aspirantdeelnemers aan het project op enkele punten na voldoende verbeterd.

Deze punten betreffen om te beginnen de uitleg dat het gaat om een *wetenschappelijk* onderzoek. Dit dient meer nadruk te krijgen. Verder is de uitleg van colonoscopie te summier, nu in de brochure vooral wordt beschreven wat endoscopie is. Die informatie ware te vervangen door een beschrijving van de colonoscopie. De brochure is volgens de commissie te rooskleurig over de kans op ernstige complicaties van colonoscopie. Die kans, vermeld als 4 per 10 000 colonoscopieën, dient in overeenstemming gebracht te worden met de onderzoeksliteratuur (samengevat in 4.3). Uit de passage over privacy blijkt niet of er een registratie is en welke gegevens daarin (globaal) worden opgenomen. De privacy wordt niet alleen beschermd via de WPR, maar ook door het beroepsgeheim en de WGBO. Overigens kan in plaats van de WPR beter de Wet bescherming persoonsgegevens worden genoemd, omdat deze de WPR vermoedelijk per 2001 zal vervangen. De melding van een vernietigingsrecht kan vragen oproepen, evenals de slotzin dat resultaten anoniem worden “verwerkt”. De commissie geeft de voorkeur aan een korte omschrijving van de registratie met een verwijzing naar het privacyreglement en de plaats waar deelnemers dit kunnen inzien. Aan het einde van de brochure wordt vermeld dat proefpersonen zich tot een onafhankelijke arts kunnen wenden ‘bij klachten’ over het onderzoek. Dit moet ruimer worden geformuleerd. Artikel 9 WMO noemt in dit verband: “voor inlichtingen en advies” over het onderzoek.

Het Besluit bevolkingsonderzoek (artikel 3.2) verlangt dat de informatie over bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, zo gegeven wordt dat “redelijkerwijs zeker” is dat betrokkene deze naar haar 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. De aanvrager heeft aangekondigd dit steekproefonderzoek te laten verrichten na (voorlopige) vergunningverlening.

De aanvrager heeft een toestemmingsformulier voor deelnemers aan het project beschikbaar. Dit voldoet aan de eisen, zij het dat verbetering mogelijk is door deelnemers de gelegenheid te bieden aan een of meer onderdelen toestemming te onthouden, voorzover mogelijk binnen de onderzoeksopzet. Als de aanvrager ingaat op de eerder gedane suggestie (4.1.5) om weigeraars van colonoscopie toch de gelegenheid te bieden aan het project deel te nemen, moet de verklaring zodanig worden aangepast dat de toestemming niet *alle* punten die op het formulier staan hoeft te betreffen. Ook hier verdient het aan-

beveling in de tekst uitdrukkelijk te vermelden dat het een wetenschappelijk onderzoek betreft.

De commissie concludeert dat het project niet op alle punten voldoet aan de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”. De tekst van de informatiebrochure voor aspirantdeelnemers is te summier over het wetenschappelijk karakter van het project en over colonoscopie, te rooskleurig over het risico van deze methode, en niet helder over de registratie van gegevens en de privacybescherming. Proefondervindelijk is nog niet vastgesteld of de informatie begrijpelijk is.

4.3 Nut en risico's

Het nut van het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, is primair wetenschappelijk van aard en al eerder besproken (in hoofdstuk 3 en paragraaf 4.1). Het project kan ook nuttig zijn voor de deelnemers zelf. Hoewel men nog niet ten volle van *gebleken* voordelen voor de deelnemers kan spreken, zijn hiervoor wel verwachtingen te formuleren op grond van eerder onderzoek.

Als via colonoscopische screening de sterfte aan dikkedarmkanker kan worden verminderd met ongeveer 80 procent (Win93), zou het aantal sterfgevallen aan die ziekte binnen tien jaar per 1000 gescreende personen rond de 50 jaar met ongeveer vijf tot vijftien verminderd kunnen worden, uitgaande van een relatief risico van twee (Dun97) of zes (Vas99). Bij een ten minste even groot aantal personen zou kunnen worden voorkomen dat dikkedarmkanker optreedt. Bovendien zouden, hoewel dat niet het primaire doel is, veel deelnemers, die patiënten met dikkedarmkanker van nabij kennen en dus goed beseffen wat de ziekte kan betekenen, gerustgesteld kunnen worden door screening.

Tegenover het potentiële nut van screening staan risico's, vooral van het screeningsonderzoek zelf. Colonoscopie kan ernstige complicaties hebben, zoals bloedingen en darmperforaties, vooral als er poliepen worden verwijderd (Win97). Dergelijke complicaties kunnen een operatie vergen en verlopen soms dodelijk. Dit ernstige bezwaar is navrant: de screening heeft een levensreddend oogmerk. De sterftekans wordt geschat op 1 tot 3 per 10 000 colonoscopieën (Win97). Mogelijk is dit risico kleiner bij bevolkingsonderzoek omdat er dan zelden sprake is van ernstige ziekten van de dikke darm. In een Amerikaans proefbevolkingsonderzoek met FOBT werden bijna 12 250 colonoscopieën verricht. Deze leidden in 15 gevallen tot een ernstige complicatie (12 per 10 000), steeds zonder dodelijke afloop (Man93). De kans op overlijden door colonoscopie is hoe dan ook slechts een fractie van het potentiële nut van screening (Dun97, Vas99).

Een ander nadeel van colonoscopie is dat de uitkomst afhankelijk is van de ervaring met dat onderzoek. Er is een grote variatie tussen scopisten in de mate van volledigheid

van colonoscopisch onderzoek. Als de blindedarm (het coecum) vaak niet bereikt wordt met de scoop (Col97) kan de kans op het missen van afwijkingen veel groter zijn dan in het andere geval (Buc97). Als de blindedarm niet wordt bereikt, dient röntgenologisch onderzoek van de dikke darm (coloninloofoto volgens de dubbelcontrasttechniek) gedaan te worden. Dit onderzoek heeft een veel lagere sensitiviteit dan colonoscopie (Win97, Win00). Blijkens het meest recente onderzoek wordt van de (adenomateuze) poliepen groter dan een halve centimeter die via colonoscopie zijn vast te stellen, op een coloninloofoto de helft gemist en van de kleinere poliepen tweederde (Win00). Een evaluatie in het Verenigd Koninkrijk had als uitkomst dat in sommige regio's bij slechts de helft van de colonoscopieën de blindedarm bereikt wordt (Gar98). Onderzoek in een Nederlands ziekenhuis gaf aan dat in 79 procent de blindedarm werd bereikt bij eerste onderzoek (Hac98). Ervaren scopisten bereiken de blindedarm in 95 tot 99 procent van de gevallen als er geen anatomische belemmering is (Cas93, Cro99, Imp00, Lie00, Rem00, Rex97). Om een niveau van meer dan 90 procent te kunnen halen, is ervaring met ten minste 100 tot 200 colonoscopieën nodig (Cas93). Naast het hebben van ervaring bepaalt het verstrekken van een kalmerend middel het succespercentage (Col97, Thi99).

Voor bevolkingsonderzoek geldt de noodzaak van kwaliteitsbewaking. Dit geldt hier des te meer omdat de screeningsmethode kleine maar ernstige risico's heeft en de screeningsuitkomst afhangt van de onderzoeker. Bovendien is het van groot belang dragerschap voor HNPCC zo goed mogelijk uit te sluiten omdat voor aangetoonde of vermoede dragers een veel intensievere en vroeger beginnende periodieke controle nodig is dan bij familiale dikkedarmkanker. Verder gaat het om een screeningsprogramma dat is ingebed in de gebruikelijke zorgverlening door maagdarmartsen en klinisch genetici.

Voor een deel voorziet de projectorganisatie in kwaliteitswaarborgen. Anderzijds zijn er nog weinig empirische gegevens over de precieze samenhang tussen opleidingseisen, uitvoeringsaspecten en kwaliteit van colonoscopische screening (Cas93, Rem00, Rex00). Voor elk bevolkingsonderzoek geldt als eis van zorgvuldigheid dat voorzien wordt in een voortdurende kwaliteitsbewaking van de werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de screening en eventuele vervolgacties en van de voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers (GR94 pag 105; GR96 pag 29 vv). Hierbij horen schriftelijk vastgelegde afspraken over de samenwerking en taakverdeling tussen de partijen die betrokken zijn bij de uitvoering van de verschillende deelaspecten van het screeningsprogramma (voorlichting, familieonderzoek, moleculair-genetisch onderzoek, colonoscopie, kwaliteitsbewaking), en duidelijkheid over opleiding en bijscholing, en over landelijke coördinatie, evaluatie en bijsturing van het screeningsprogramma.

Op dit moment verschijnen derdegeneratie colonoscopen op de markt. Zij hebben als voordeel een sterkere vergroting en scherpere beelden. De gegevens kunnen worden gedigitaliseerd en vastgelegd en beter worden nabeschouwd. De scopen zijn gemakkelijker te hanteren en worden beter verdragen. De leercurve is korter. De duidelijkheid van de beel-

den op de monitor verbetert ook de assistentie bij het onderzoek: er wordt ‘dubbel’ gekeken. Maagdarmartsen verwachten dat deze voordelen de doeltreffendheid van colonoscopische screening en de deelname daaraan vergroten en het risico verkleinen.

De commissie meent dat het nut van het project opweegt tegen de risico's, mits de aanvrager het kwaliteitsbewakingssysteem nader uitwerkt, mede aan de hand van de eerste ervaring met het project.

Conclusies

In dit advies beoordeelt de commissie een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek in Nederland naar periodieke screening op dikkedarmkanker met colonoscopie. Zij concludeert dat de screening, die wordt aangeboden aan bepaalde categorieën eerstegraads verwanten van patiënten met dikkedarmkanker, vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is.

Volgens de commissie voldoet het beoogde project aan de wettelijke eis van “het belang van de volksgezondheid”. Dit geldt ook voor de eis van “wetenschappelijke deugdelijkheid”, mits de uitkomsten van de groepen B1 en B2 na een even lange observatieperiode worden vergeleken; het optreden van dikkedarmkanker als primair ‘eindpunt’ geldt; en de benodigde omvang van het onderzoek nader bepaald wordt.

Het project voldoet niet op alle punten aan de eis van “overeenstemming met wettelijke regels”. De tekst van de informatiebrochure voor aspirantdeelnemers is te summier over het wetenschappelijke karakter van het project en over colonoscopie, te rooskleurig over het risico van deze methode en niet helder over de registratie van gegevens en de privacybescherming. Proefondervindelijk is nog niet vastgesteld of de informatiebrochure begrijpelijk is.

De commissie meent dat het nut van het beoogde project opweegt tegen de risico’s voor de deelnemers, mits het kwaliteitssysteem nader uitgewerkt wordt.

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

- de aanvrager legt een aangepast protocol voor waarin naar genoegen rekening wordt gehouden met de opmerkingen van de commissie over de opzet van het vergelijkend onderzoek in groep B (onderzoeksvragen, observatieperiode, eindpunt, onderzoeksgrootte) (4.1)
- nadat de tekst van de informatiebrochure in overeenstemming met de opmerkingen van de commissie (4.2) is gebracht, wordt in een steekproefonderzoek nagegaan of de informatie begrijpelijk is
- de aanvrager werkt een kwaliteitsbewakingsstelsel uit (4.3).

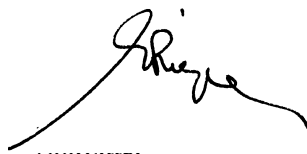
Als te stellen termijn voor het derde voorschrift geeft de commissie de minister in overweging: binnen een jaar na het begin van het project.

Als *aandachtspunten* voor de aanvrager noemt de commissie haar pleidooi voor:

- optrekking van het leeftijdscriterium van 45 naar 50 jaar voor indexpatiënten (4.1.1)
- toepassing van elders in Nederland gehanteerde, gevalideerde vragenlijsten (4.1.2)
- langere screeningsintervallen dan drie en zes jaar voor groep B (4.1.3).

Den Haag, 9 oktober 2000,
voor de commissie

WA van Veen, arts,
secretaris



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

Literatuur

-
- Aal98 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, e.a. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1481-7.
- Ahs98 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC. e.a. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900-5.
- ASGE00 ASGE. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. Manchester, MA: American Society for Gastrointestinal endoscopy. Manchester, 2000; (ASGE Publication no. 1014).
- Atk92 Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-62.
- Bar99 Baron JA, Beach M, Mandel JS, e.a. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.
- Bha99 Bhatia S, Pratt CB, Sharp GB, e.a. Family history of cancer in children and young adults with colorectal cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 470-5.
- Bra99 Brand S, Stepp H, Ochsenkühn T, e.a. Detection of colonic dysplasia by light-induced fluorescence endoscopy: a pilot study. *Int J Colorect Dis* 1999; 14: 63-8.
- Buc97 Buccini RV, Manzione L, De Santis D, e.a. Colonic neoplasm in asymptomatic patients with family history of colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 132-3.
- Bur98 Burchert A, Schassmann A. Evaluation der verschiedenen Screening- und Surveillance- strategien beim kolorektalen Karzinom. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 999-1011.
- Cas93 Cass OW, Freeman ML, Peine CJ, e.a. Objective evaluation of endoscopy skills during training. *Ann Intern Med* 1993; 118: 40-4.
- Cla99 Clavel-Chapelon F, Joseph R, Goulard H. Surveillance behavior of women with a reported family history of colorectal cancer. *Prev Med* 1999; 28: 174-8.
-

- Coe95 Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG, red. Cancer incidence and survival in the southeast of the Netherlands 1955-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry. Eindhoven: IKZ, 1995.
- Col97 Colombo L, Corti G, Magrì F, e.a. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 453-8.
- Cro99 Croese J. Colorectal cancer after open-access colonoscopy: a community and case survey. *Med J Aust* 1999; 170: 251-4.
- Dun82 Duncan JL, Kyle J. Family incidence of carcinoma of the colon and rectum in north-east Scotland. *Gut* 1982; 23: 169-71.
- Dun97 Dunlop M, Cambell H. Screening for people with a family history of colorectal cancer. Target invasive screening to younger people with truly high risk. *Br Med J* 1997; 314: 1779-80.
- Fer97 Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, e.a. Risk factors for colorectal cancer in subjects with family history of the disease. *Br J Cancer* 1997; 75: 1381-4.
- Fuc94 Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, e.a. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
- Gar98 Garvican L. Planning for a possible national colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1998; 5: 187-94.
- GR94 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/22.
- GR96 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunningaanvragen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/09.
- GR98a Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: familiale adenomateuze polyposis. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/05WBO.
- GR98b Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: hereditair non-polyposis colorectumcarcinoom. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/06WBO.
- GR00 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (6); het begrip 'aanbod'. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/01WBO.
- Gui92 Guillem JG, Forde KA, Treat MR, e.a. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 523-9.
- Hac98 Hackmann RJP, van der Putten ABMM, Loffeld RJLF. De opbrengst van endoscopische follow-up na het verwijderen van adenomateuze poliepen uit het colon. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1720-23.
- Har96 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, e.a. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
- Har97 Harris MA, Byles JE. A survey of screening compliance among first degree relatives of people with colon cancer in New South Wales. *J Med Screen* 1999; 4: 29-34.
- Har98 Harris MA, Treloar CJ, Byles JE. Colorectal cancer screening: discussions with first degree relatives. *Aust NZ J Public Health* 1998; 22: 826-8.
- Hix90 Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, e.a. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-72.
-

- Hof96 Hoff G, Sauar J, Hofstad B, e.a. The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 834-6.
- Hof96a Hoff G, Sauar J, Vatn MH, e.a. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark polyp study I. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1006-10.
- Hou90 Houlston RS, Murday V, Harocpos C, e.a. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. *Br Med J* 1990; 301: 366-8.
- Hun98 Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, e.a. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998; 42: 71-5.
- Idd00 Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, e.a. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
- Imp00 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, e.a. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-74.
- Jän00 Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
- Jør93 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen adenoma follow-up study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 869-74.
- Kar97 Karner-Hanusch J, Mittlböck M, Fillipitsch T, e.a. Family history as a marker of risk for colorectal cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1997; 21: 205-9.
- Ker97 Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 244-8.
- Ker98 Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, e.a. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the Diet, Activity, and Reproduction in Colon Cancer study. *Int J Cancer* 1998; 78: 157-60.
- Kho95 Khoury MJ, Flandres WD. Bias in using family history as a risk factor in case-control studies of disease. *Epidemiology* 1995; 6: 511-9.
- Kle97 Kleibeuker JH. Preventie van maagdarmtumoren. Quis, ad quod, quomodo? (Oratie). Groningen: RUG, 1997.
- Kor93 Koretz RL. Malignant polyps: Are they sheep in wolves' clothing? *Ann Intern Med* 1993; 118: 63-8.
- Kro96 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, e.a. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
- Kun89 Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer. *World J Surg* 1989; 13: 124-9.
- Lam00 Laméris JS, Stoker J. Virtuele colonoscopie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 60-4.
- Lan94 Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994; 271: 1011-3.
- LaV92 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, e.a. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 50-5.
- LeM96 Le Marchand L, Zhao LP, Quiaoit F, e.a. Family history and risk of colorectal cancer in the multiethnic population of Hawaii. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1122-8.
- LeM99 Le Marchand L. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer incidence in Japanese Americans. *Monogr Natl Cancer Inst* 1999; 26: 101-5.
-

- Lie00 Liebermann DA, Weiss DG, Bond JH, e.a. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 200; 343: 162-8.
- Loe00 Loeve F, Brown ML, Boer R, e.a. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 557-63.
- Lot86 Lotfi AM. Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 337- 43.
- Lov76 Lovett E. Family studies in cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1976; 63: 13-8.
- Mai84 Maire P, Morichau-Beauchant M, Drucker J, e.a. Prévalence familiale du cancer du côlon et du rectum: résultats d'une enquête «cas témoin» de 3 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 22-7.
- Man93 Mandel JS, Bond JH, Church TR, e.a. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
- Mar99 Marcon NE. Is light-induced fluorescence better than the endoscopist's eye? *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 417-21.
- Mül95 Müller A, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32 702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-10.
- Mut75 Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
- Mvt89 Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Memorie van toelichting. Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21264, nr. 3. Den Haag: SDU, 1989.
- New92 Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, e.a. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1572-5.
- New99 Newcomb PA, Taylor JO, Trentham-Dietz A. Interactions of familial and hormonal risk factors for large bowel cancer in women. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 603-8.
- Par98 Pariente A, Milan C, Lafon J, e.a. Coloscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 7-12.
- Pla00 Planck M, Anderson H, Bladstrom A, e.a. Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma. A Swedish register-based cohort study. *Cancer* 2000; 89: 741-9.
- Pon89 Ponz de Leon M, Sassatelli R, Sacchetti C, e.a. Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry. *Cancer Res* 1989; 49: 4344-8.
- Pot98 Potter MA, Morris RG, Ferguson A, e.a. Detection of mutations associated with colorectal cancer in DNA from whole-gut lavage fluid. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 623-26.
- Rem00 Rembacken BJ, Fuji T, Cairns A, e.a. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-14.
- Rex95 Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 353-65.
- Rex97 Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, e.a. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterol* 1997; 112: 24-8.
- Rex00 Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33-36.
-

- Sch99 Schoenfeld P. Calcium supplements reduced recurrence of colorectal adenomas. *ACP J Club* 1999; 131: 39.
- Sel92 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, e.a. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.
- Sel98 Sellers TA, Bazyk AE, Bostick RM, e.a. Diet and risk of colon cancer in a large prospective study of older women: an analysis stratified on family history (Iowa, United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 357-67.
- Sla94 Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah population database. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1618-26.
- Sla97 Slattery ML, Caan BJ, Potter JD, e.a. Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 199-208.
- Sla00 Slattery ML, Potter JD, Ma K-N, e.a. Western diet, family history of colorectal cancer, *NAT2*, *GSTM-1* and risk of colon cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 1-8.
- Søn91 Søndergaard JO, Bülow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991; 47: 202-6.
- 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 Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J. Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 1162-6.
- StJ93 St. John DJB, McDermott FT, Hopper JL, e.a. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 785-90.
- Str87 Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, e.a. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterol* 1987; 93: 1009-13.
- Thi99 Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, e.a. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 35: 414-20.
- Vas91 Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, e.a. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1991; 338: 877.
- Vas99 Vasen HFA, Nagengast FM, Griffioen G, e.a. Periodiek colonoscopisch onderzoek bij personen met een belaste familianaamse voor colorectaal carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1211-4
- Vis00 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, e.a., red. Incidence of cancer in the Netherlands 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale kankercentra, 2000.
- Win93 Winawer SJ, Zauber AG, Ho M, e.a. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
- Win93a Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, e.a. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-6.
- Win96 Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H. e.a. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7.
-

- Win97 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, e.a. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterol* 1997; 112: 594-642.
- Win00 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, e.a. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-67.
- Yoo99 Yoo K-Y, Tajima K, Inoue M, e.a. Reproductive factors related to the risk of colorectal cancer by subsite: a case-control analysis. *Br J Cancer* 1999; 79: 1901-6.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr HR Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
ethicus; Universiteit van Utrecht
 - dr mr JCJ Dute (lid vanaf 7 september 2000)
gezondheidsjurist, Universiteit Maastricht
 - dr PG Frets
psycholoog; Rotterdam
 - dr mr J Legemaate (lid tot 7 september 2000)
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - 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