
**Wet bevolkingsonderzoek:
proefbevolkingsonderzoek
naar darmkanker**





Aan
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek
naar darmkanker'
Uw kenmerk : PG/ZP 2 602 825
Ons kenmerk : U1129/WvV/272
Bijlagen : 1
Datum : 3 november 2005

Mijnheer de minister,

Op 25 juli 2005 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het UMC St Radboud te Nijmegen en de Stichting Kankerpreventie IKA te Amsterdam. De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker met een test op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting. De aanvraag is in augustus 2005 in aangepaste vorm opnieuw ingediend.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 6640
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek:
proefbevolkingsonderzoek
naar darmkanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2005/03WBO, Den Haag, 3 november 2005

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, Natuur & Voedselkwaliteit. 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 multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt deze publicatie downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/03WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-578-6

Inhoud

1	Inleiding <i>9</i>
1.1	Vraagstelling <i>9</i>
1.2	Relevantie <i>10</i>
1.3	Wet op het Bevolkingsonderzoek <i>11</i>
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek <i>12</i>
2	Toetsing vergunningaanvraag <i>13</i>
2.1	Projectvoorstel <i>13</i>
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid <i>15</i>
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen <i>19</i>
2.4	Nut en risico <i>22</i>
2.5	Belang van de volksgezondheid <i>24</i>
3	Conclusie <i>25</i>
	Literatuur <i>27</i>
	Bijlage <i>33</i>
A	De commissie <i>35</i>

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – is een belangrijk gezondheidsprobleem. De uitkomsten van buitenlandse experimenten geven overtuigend aan dat sterfte aan darmkanker verminderd kan worden met screening op sporen bloed in ontlasting met een *fecal occult blood test*: de zogenoemde FOBT-screening.

Voor FOBT-screening zijn verschillende testvarianten beschikbaar. Hemocult is de standaardtest, die al dertig jaar wordt gebruikt en peroxidase aantoonst op een met guajakhars geïmpregneerd kaartje. Daarnaast zijn er nu immunochemische FOBTs, die *humaan* hemoglobine aantonen, de zuurstof transporterende kleurstof in rode bloedcellen. Bovendien zijn er behalve FOBT andere methoden voor screening op darmkanker, zoals sigmoïdoscopie en colonoscopie. Dit zijn kijkonderzoeken met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht. De verwachting is dat daarmee een grotere daling in sterfte aan darmkanker valt te bereiken dan met FOBT. Of dit inderdaad zo is, moet nog blijken. Ook van andere voor- en nadelen van de verschillende screeningsmogelijkheden staat nog niet vast hoe zwaar zij wegen. Dat zal voor een deel proefondervindelijk moeten blijken. Op dit moment is FOBT de enige aangetoond effectieve benadering.

De keus tussen FOBT-varianten (en tussen FOBT en sigmoïdoscopie of een ander alternatief) zal sterk afhangen van de te verwachten mate van deelname

aan het bevolkingsonderzoek (deelnamegraad), de mogelijkheid om de colonoscopiecapaciteit uit te breiden voor de diagnostiek na een 'positieve' (afwijkende) uitkomst van de screening, en de kosten. Deze factoren kunnen per land verschillen. Daarom wordt geadviseerd om in Nederland haalbaarheidsonderzoek te doen voordat besloten wordt over het invoeren van landelijk bevolkingsonderzoek (Bal03, GR01, NKB04, Vis05).

Op 25 juli 2005 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag voor een haalbaarheidsonderzoek naar FOBT-screening (VWS-kenmerk PG/ZP 2 602 825). De aanvraag is ingediend door het UMC St Radboud te Nijmegen en de Stichting Kankerpreventie IKA te Amsterdam. Het voorgestelde project wordt uitgevoerd vanuit het UMC St Radboud en het AMC te Amsterdam. In dit advies toetst de vaste Commissie WBO van de Gezondheidsraad het voorstel, dat op 18 augustus 2005 in aangepaste vorm is ingediend.

Het beoogde project heeft als doelgroep mannen en vrouwen tussen 50 en 75 jaar in de regio's Amsterdam en Nijmegen. Er worden drie FOBT-varianten en twee uitnodigingsvarianten ('centraal' of 'via de huisarts') vergeleken. Doel is na te gaan welke strategie (test, uitnodigingsvariant) het meest geschikt is voor toepassing in een eventueel bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland.

1.2 Relevantie

Met vier gerandomiseerde studies is aangetoond dat sterfte aan darmkanker met vijftien tot twintig procent kan worden verminderd via een aanbod van FOBT-screening om de twee jaar (Fai04, Har96, Jør02, Kro96, Man99). Vele commissies en deskundigen bevelen bevolkingsonderzoek naar darmkanker aan, of adviseren dit serieus te overwegen (Bal03, CEC03, GR01, NKB04, USP02, dVi05, Win03). Zij spreken zich echter niet uit over de te gebruiken screeningstest. De met FOBT-screening aangetoonde sterftereductie is reëel maar betrekkelijk klein. Dit laatste heeft twee redenen.

De FOBT-variant die gebruikt werd in de vier gerandomiseerde experimenten die tot nu toe over de hele wereld zijn gedaan, de Hemocult-test, heeft een matige gevoeligheid voor darmkanker en een geringe sensitiviteit voor hoogrisico-adenomen (poliepen die een voorstadium van darmkanker kunnen zijn), waardoor nogal wat gevallen aan de aandacht ontsnappen. De tweede beperking van deze standaardtest is de deelnamegraad. Deze was wel hoog in het Amerikaanse experiment onder vrijwilligers die zichzelf hadden aangemeld (Man93), maar slechts rond de 50 procent in drie Europese proefbevolkingsonderzoeken

(Fai04, Har96, Kro96). Dit heeft ermee te maken dat gedurende drie dagen voorafgaande aan verzamelen van fecesmonsters voor de standaardtest dieetveranderingen vereist zijn, inname van aspirine of vitamine C in hoge doses vermeden moet worden, en dat er zes ontlastingsmonsters (telkens twee van drie verschillende dagen) nodig zijn.

In het voorgestelde proefbevolkingsonderzoek wordt de acceptatie van FOBT-screening onderzocht. Afgezien van een proefbevolkingsonderzoek in Zoetermeer in de jaren 1979 en 1980, met 50 procent deelnemers (64 procent na één rappend), zijn hier geen Nederlandse gegevens over (Wol82, Wol83).

De centrale vraag is nu of de deelnamegraad hoger is bij gebruik van immunochemische tests op sporen bloed, die minder bewerkelijk zijn dan de standaardtest. Als dit zo is, is met FOBT-screening een grotere relatieve sterftereductie dan vijftien tot twintig procent te bereiken. Uitgangspunt is dat de gevoeligheid van de immunochemische tests voor darmkanker ten minste even groot is als die van de standaardtest.

De in het voorgestelde proefbevolkingsonderzoek te gebruiken immunochemische tests zijn nog niet eerder rechtstreeks vergeleken met de standaardtest. Ieder land lijkt zijn eigen weg te moeten vinden. Zo is in Finland, waar in september 2004 is begonnen met het geleidelijk invoeren van een landelijk bevolkingsonderzoek, gekozen voor de standaardtest (Mal05). Na een geslaagd haalbaarheidsonderzoek in twee proefregio's volgt in april 2006 het Verenigd Koninkrijk, eveneens met de standaardtest (UK04). Anderzijds wordt in landen als Italië, Japan en Oostenrijk een immunochemische FOBT toegepast (Dax04, Gra04, Sai00).

1.3 Wet op het Bevolkingsonderzoek

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.

Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

De WBO is alleen van toepassing op 'bevolkingsonderzoek'. Dit 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.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

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

1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Het in de aanvraag beschreven project is wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het behelst een gerandomiseerd onderzoek naar de acceptatie van verschillende varianten van FOBT-screening.

De commissie oordeelt dat het beoogde project ook te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt screening op darmkanker aan mannen en vrouwen tussen 50 en 75 jaar.

De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening gebeurt 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen', want degenen die zich daarvoor aanmelden krijgen onderzoeksresultaten en adviezen.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig, want het is gericht op kanker.

Toetsing vergunningaanvraag

2.1 Projectvoorstel

Het voorgestelde haalbaarheidsonderzoek heeft tot doel na te gaan welke FOBT en welke wijze van uitnodigen het meest geschikt zijn voor toepassing in een eventueel bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. De centrale onderzoeksvraag is bij welke combinatie (test, uitnodigingsvariant) de deelnamegraad het hoogst is.

Een secundaire doelstelling is het ontwikkelen en evalueren van een *risk assessment questionnaire*. Met deze korte vragenlijst zal worden geprobeerd mensen te selecteren met een, vooral door familiale belasting, grotere kans op darmkanker. Op grond van de uitkomsten kan, volgens de aanvraag, de overheid besluiten over toepassing van deze vragenlijst in een eventueel landelijk bevolkingsonderzoek. Zo'n landelijk bevolkingsonderzoek is overigens bestemd voor darmkanker in het algemeen en niet voor de familiair voorkomende of erfelijke varianten, waarvoor aparte voorzieningen zijn met een jongere doelgroep.

Onderzoeksplan

Gebruikmakend van de ervaring met het bevolkingsonderzoek naar borstkanker worden in Nijmegen en Amsterdam twee screeningscentra opgezet. Het haalbaarheidsonderzoek behelst een gerandomiseerd experiment, bestaat uit twee

delen en omvat in totaal 32 500 personen. Het experiment heeft een looptijd van twee jaar.

Het 'centrale' deel omvat 20 000 personen en wordt gesubsidieerd door ZonMw. Uit het bestand van de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA) wordt een steekproef getrokken van personen tussen 50 en 75 jaar die in de regio Nijmegen of Amsterdam wonen, representatief voor de Nederlandse bevolking in deze leeftijdscategorie. Per regio worden 10 000 personen uitgenodigd voor FOBT-screening. Dit gebeurt 'centraal' vanuit het screeningscentrum.

De steekproef wordt in beide regio's willekeurig verdeeld in twee gelijke groepen. De ene helft krijgt de op guajakhars gebaseerde testkit voor FOBT-screening (Hemoccult, de standaardtest) toegestuurd, de andere helft een immunochemische variant, OC-Sensor.

In de regio Nijmegen worden bovendien 12 500 mensen, eveneens tussen 50 en 75 jaar, via hun huisarts uitgenodigd. Zij krijgen als testkit ofwel de standaardtest, ofwel ImmoCARE-C toegestuurd, in een randomisatieverhouding van een tegen vier. ImmoCARE-C is een immunochemische test die op een ander principe berust dan de OC-Sensor-test maar voor de deelnemer gelijk in gebruik is.

Omdat er nog weinig onderzoek is gedaan naar screening met immunochemische tests op grote schaal en deze tests uiteenlopende voordelen hebben, is ervoor gekozen om in het voorgestelde proefbevolkingsonderzoek twee tests te vergelijken met de standaardtest.

De ene test, OC-Sensor, is de enige kwantitatieve, volledig geautomatiseerde test met CE-certificaat. Omdat immunochemische tests kleinere hoeveelheden bloed in de ontlasting kunnen opsporen dan de standaardtest, hoeven deelnemers slechts één ontlastingsmonster te nemen in plaats van zes. Bovendien is de monsterafname eenvoudiger en gebruikersvriendelijker. In Italië en Japan bestaat ervaring met OC-Sensor en een voorloper ervan (Cas00, Cas02, Cro04, Fed05, Gra04, Ito96).

ImmoCARE-C is een semi-geautomatiseerde test, eveneens met een CE-certificaat, die eventueel ook door de huisarts afgelezen kan worden.

Met de testkit worden een brochure met algemene informatie over screening op darmkanker en een *risk assessment questionnaire* meegestuurd. Deelnemers die niet reageren op de uitnodiging krijgen eenmaal een herinnering toegestuurd. Degenen met een positieve screeningsuitslag of een verhoogde risicoscore worden uitgenodigd voor colonoscopie in het screeningscentrum in Nijmegen of Amsterdam.

Enkele weken na de (eerste) uitnodiging voor de screening worden aan alle genodigden drie korte vragenlijsten toegestuurd. De ene heeft tot doel de redenen voor het wel of niet meedoen aan de screening te onderzoeken. De tweede (Euro-Qol 5d) meet kwaliteit van leven en de derde (HADS) angst en depressie. Bovendien zal een representatieve steekproef van 500 niet-deelnemers worden benaderd voor een gestructureerd telefonisch interview over redenen om niet mee te doen.

Risk assessment questionnaire

De bedoeling is deelnemers met een positieve score op de vragenlijst (dus met aanwijzing voor de aanwezigheid van een familiale of erfelijke vorm van darmkanker) uit te nodigen voor colonoscopie. De bruikbaarheid van de vragenlijst zal worden bepaald uit het aantal dat ingevuld teruggestuurd wordt en de voorstellende waarde van een positieve score.

Uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat van het voorgestelde project is de deelnamegraad. Bij het berekenen van de steekproefomvang die nodig is om een verschil tussen de studiegroepen aan te tonen is uitgegaan van een deelnamegraad van ten minste 45 procent.

2.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Uitgangspunt

Het voorgestelde project heeft als uitgangspunt dat beide immunochemische tests ten minste even gevoelig voor darmkanker zijn als de standaardtest, met behoud van het niveau van 98 procent voor de specificiteit van de standaardtest (ofwel 2 procent foutpositieve screeningsuitslagen).

Van de ruim 50 door de Amerikaanse FDA geregistreerde FOBT-varianten zijn er slechts enkele op hun merites onderzocht onder de algemene bevolking. Immunochemische tests als FlexSure OBT, HemeSelect, InSure, Magstream en OC-Sensor lijken goed te presteren. Onderzoek wijst uit dat zij een grotere gevoeligheid hebben dan de standaardtest, namelijk in de orde van 70 tot 80 procent in plaats van 50 tot 60 procent (All96, Cas96, Cas00, Ito96, Lau05, Sai00, Won03, You03, Zap01). De keerzijde van de grotere gevoeligheid is dat sommige immunochemische tests een groter aantal foutpositieve testuitkomsten heb-

ben. Dit hoeft echter niet altijd het geval te zijn (Cas96, Ito96, Lau05, You03, Zap01). Er is nog verder onderzoek nodig onder de algemene bevolking om dit te bevestigen en de optimale grenswaarde voor een positieve testuitslag te bepalen.

Als een immunochemische test ten minste even gevoelig is als Hemoccult, de enige aangetoond effectieve test, mag men aannemen dat deze ook een ten minste even grote vermindering in sterfte aan darmkanker kan bewerkstelligen. De uitkomst van een patiëntcontroleonderzoek geeft hier steun aan (Nak03).

Volgens de aanvrager heeft ImmoCARE-C nog een voordeel. Dit is van belang als uit het voorgestelde project blijkt dat met één ontlastingsmonster de gevoeligheid van de test niet groot genoeg is. Met ImmoCARE-C kan het testflesje, mits koel bewaard, opnieuw gebruikt worden, voor een tweede monster. Bij OC-Sensor zou dan een tweede testflesje nodig zijn, wat de kosten verhoogt.

De commissie vindt de verwachting van de onderzoekers gerechtvaardigd dat OC-Sensor ten minste even gevoelig is als de standaardtest bij gelijke specificiteit. De keus voor ImmoCARE-C lijkt haar echter voorbarig. Hiermee is nog weinig ervaring opgedaan. De gegevens die er zijn geven echter aan dat de test even goed presteert als andere immunochemische tests.

Doelgroep

De aanvragers hebben als doelgroep gekozen voor de leeftijdscategorie 50 tot en met 74 jaar. De commissie stemt in met deze ruim genomen doelgroep omdat de optimale leeftijdsgrenzen nog niet vaststaan. Het voorgestelde project kan zo gegevens leveren die van belang zijn voor een economische evaluatie.

De deelnemers aan de drie Europese trials waarmee de effectiviteit van FOBT-screening is aangetoond, waren tussen de 45 en 75 jaar toen het onderzoek begon. Deskundigen adviseren op een latere leeftijd dan 45 jaar met screening te beginnen, namelijk bij 50 of 55 jaar (Gyr98, USP02). Zelfs dit is nog betrekkelijk jong. Darmkanker is een ziekte van ouderen. In Nederland is één op de drie mensen bij wie de diagnose 'darmkanker' wordt gesteld, en de helft van alle patiënten die aan darmkanker sterven, 75 jaar of ouder bij overlijden (KWF04). Onderzoek in Australië, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk wijst uit dat het effectiever en doelmatiger is personen tussen 70 en 75 jaar te betrekken bij bevolkingsonderzoek dan personen tussen 50 en 55 jaar (Gyr98, Sto04, UK04). Tijdens de consensusbijeenkomst in Zwolle werd aanbevolen te onderzoeken of het doelmatig is om de leeftijdsgroep 50 tot 55 jaar te betrekken bij een eventueel bevolkingsonderzoek in Nederland (Vis05).

Benadering doelgroep

De doelgroep krijgt een uitnodiging voor FOBT-screening met testmateriaal thuis toegezonden. De uitnodiging, ondertekend door ofwel de onderzoekers ofwel de eigen huisarts, wordt eventueel gevolgd door een eenmalige, schriftelijke herinnering. Met deze benadering worden wisselende resultaten behaald. De deelnamegraad van FOBT-screening met de standaardtest loopt uiteen van 30 tot 67 procent (Jør02). Toch is de commissie het met de onderzoekers eens over de keus van deze benadering.

In de eerste plaats zijn er geen betere alternatieven die ook praktisch bruikbaar zijn. Als het screeningsaanbod stapsgewijs gaat in de vorm van een schriftelijk verzoek aan leden van de doelgroep om testbenodigdheden op te halen, bijvoorbeeld bij een apotheker, of om een antwoordkaart te retourneren om dit materiaal toegestuurd te krijgen, is de animo voor screening veel kleiner dan wanneer testmateriaal direct toegezonden wordt. Daarentegen kan wel een grotere participatie worden bereikt met huisbezoeken (Cou02), maar dit is onuitvoerbaar op landelijke schaal en bovendien opdringerig. In de VS maken veel artsen gebruik van hun spreekuurcontacten om FOBT-screening uit te voeren, door bij lichamelijk onderzoek van hun patiënten via een rectaal toucher een fecesmonster af te nemen. Deze methode van *single-sample in-office testing* laat weinig bedenktijd, heeft een gevoeligheid van nog geen vijf procent en wordt dan ook sterk ontraden (Col05). Een deelnamegraad van boven de 80 procent kan worden bereikt in ‘gesloten’ populaties, zoals werknemers van een bedrijf of als huisartsen zelf screening aanbieden tijdens een consult en dan een testkit meegeven (Ito96, Sou00, Taz97). Het is de vraag of zo’n benadering in Nederland bruikbaar is. In een gerandomiseerd onderzoek in Italië leverde het persoonlijk aanbieden van de test door de huisarts in ieder geval geen grotere respons op dan het toezenden van testkits (Seg05).

In de tweede plaats zijn er goede aanwijzingen voor een grotere deelnamegraad bij toepassing van een immunochemische test die minder omslachtig is dan de standaardtest (doordat een eenmalig fecesmonster volstaat in plaats van twee monsters op drie verschillende dagen), geen dieetbeperking vereist, gebruikersvriendelijker is en hygiënischer aandoet (kleine containers met borsteltje aan binnenzijde van de schroef dop in plaats van testkaarten en spatels) (Col01, Col03, Fed05, You03).

Volgens de aanvragers levert het ondertekenen van de uitnodigingsbrief door de huisarts ‘mogelijk’ een hogere respons op dan centraal uitnodigen.

De literatuur laat geen duidelijke uitspraak hierover toe. Betrokkenheid van de huisarts in enigerlei vorm bij screenen op darmkanker verhoogt de deelnamegraad vaak, maar niet altijd (Fai04, Fed05, Seg05). Eén onderzoek liet zien dat de respons groter is als die betrokkenheid inhoudt dat de huisarts de uitnodigingsbrief ondertekent in plaats van een onbekende persoon of organisatie (Pye88). Daarom is destijds besloten de deelnemers aan het Engelse proefbevolkingsonderzoek uit te nodigen via de huisarts (Har96). Om de werkbelasting van huisartsen te beperken is dit besluit echter herzien en ondertekenen de leiders van het bevolkingsonderzoek voortaan de brieven. Dit heeft niet tot een merkbare vermindering van de respons geleid (UK04).

Risk assessment questionnaire

Het voorgestelde project heeft als secundaire doelstelling de bruikbaarheid te bepalen van een risk assessment questionnaire als instrument voor het opsporen van personen met een, vooral door familiale belasting, vergrote kans op darmkanker. De commissie heeft hier om verschillende redenen bezwaar tegen.

In de eerste plaats vormen personen tussen 50 en 75 jaar uit de algemene bevolking vormen geen geschikte doelgroep voor vroege opsporing van erfelijke of familiale darmkanker. Er zijn gerichtere opsporingsmethoden, zoals het benaderen van eerstegraads familieleden van mensen bij wie darmkanker op relatief jonge leeftijd vastgesteld werd, of onderzoek van tumormateriaal bij patiënten met darmkanker en sterke aanwijzingen voor hereditaire non-polyposis colorectumcarcinoom (HNPCC), de in omvang belangrijkste vorm van erfelijke darmkanker (Bru04, Col97, Ram03).

In de tweede plaats heeft de voorgestelde vragenlijst op zich onvoldoende wetenschappelijke basis. Niet duidelijk is wanneer de score als positief wordt beschouwd en waarop die keus gebaseerd is. Informatie over het vóórkomen van darmkanker in de familie, verkregen met vragenlijsten of interviews, is weinig betrouwbaar voor het vaststellen van de kans op familiale darmkanker (Leg99, Mit05) en van beperkte waarde voor het opsporen van mensen met HNPCC (Bru04, Dun97, Kie05).

In de derde plaats doorkruist de extra inspanning die van de deelnemers gevraagd wordt, het centrale doel van het beoogde project om een goed beeld van de deelnamegraad te krijgen. De vragenlijst verlaagt mogelijk de lust tot deelname.

Conclusie

De commissie vindt het toepassen van de *risk assessment questionnaire* niet voldoen aan de eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’. Zij stelt de aanvragers voor ImmoCARE-C te vervangen door OC-Sensor of een andere immunochemische test waarvan op grond van de wetenschappelijke literatuur gunstige test eigenschappen zijn te verwachten.

De evaluatie van de *risk assessment questionnaire* kan zonder schade voor het haalbaarheidsonderzoek vervallen. Net als bijvoorbeeld bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker dient ermee volstaan te worden in de informatiefolder duidelijk aan te geven dat het bevolkingsonderzoek niet bedoeld is voor mensen met bepaalde klachten of symptomen.

2.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project (Sta96). Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden (Sta96).

Informatiebrochure

De commissie vindt de informatiebrochure voor potentiële deelnemers voor verbetering vatbaar. In de eerste plaats de tekst over de leeftijdsgrens van 50 jaar. Op pagina 7 onderaan en op pagina 14 wordt gesuggereerd dat precies op die leeftijd de kans op darmkanker sterk begint te stijgen en dat deskundigen daarom deze leeftijd als ondergrens voor de doelgroep adviseren. Dit ligt genuanceerder. Er is geen scherp omschreven leeftijd voor de stijging aan te geven. Beter kan een traject genoemd worden, overeenkomend met de gebruikelijke vijfjaarsklassen voor incidentiecijfers.

Bovendien berust de keus van een leeftijdsgrens niet op de ziektekans maar op de leeftijd waarbij screenen effectief en doelmatig is. De suggestie dat de optimale leeftijdsgrens al vaststaat strookt niet met de uitkomsten van onderzoek

naar de doelmatigheid van FOBT-screening in de leeftijdscategorie 50-54 jaar en de aanbeveling dit punt verder te onderzoeken (Gyr98, Sto04, UK04, Vis05).

Een tweede punt betreft de mogelijke screeningsuitkomsten. De omschrijving van een *negatieve* uitkomst is moeilijk te begrijpen door een opeenstapeling van negaties. De kans van vijf procent op een *positieve* uitkomst spoot niet met het uitgangspunt dat de immunochemische tests een even grote specificiteit heeft als de standaardtest (98 procent). Dit niveau bleek haalbaar, zowel in de Europese screeningstrials als in het Engelse haalbaarheidsonderzoek (Fai04, Har96, Jør02, Kro96, UK04).

Een derde opmerking is dat informatie ontbreekt over wat het eventuele vervolgonderzoek (colonoscopie) inhoudt. Hier dreigt het gevaar van de 'getrapte val'. Om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen over deelname aan de screening moet duidelijk zijn van welke aard de keuzesituatie is die zich aandient bij een positieve screeningsuitslag.

Schriftelijke toestemming

De aanvragers willen afzien van schriftelijke toestemming door de deelnemers en zij beschouwen het terugsturen van testkits als impliciete toestemming. Zij voeren hier twee argumenten voor aan. Het eerste is dat het vragen om schriftelijke toestemming veel mensen afschrikt. Dit zou volgens de aanvragers het onderzoek naar acceptatie van het beoogde bevolkingsonderzoek in zijn kern verstoren en zou ook bezwaarlijk zijn omdat in een eventueel landelijk bevolkingsonderzoek geen schriftelijke toestemmingsverklaring gevraagd wordt. Het tweede argument is dat het beoogde project een haalbaarheidsonderzoek is, met vragenlijsten, en geen medisch-wetenschappelijk onderzoek zou zijn in de zin van artikel 1 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO), onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen van een gedragswijze).

De commissie heeft begrip voor de argumenten van de aanvragers. Het terugsturen van ontlastingsmonsters zou je inderdaad kunnen zien als stilzwijgende toestemming. Dit neemt echter niet weg dat schriftelijke toestemming een onontkoombare want wettelijke eis is. De wet neemt geen genoegen met stilzwijgende toestemming.

Hier is overigens de WBO (en het Besluit bevolkingsonderzoek) van toepassing. De WMO is niet van toepassing omdat het hier gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek (artikel 1, derde lid, WMO). Overigens omvat het beoogde project behalve vragenlijsten wel degelijk het onderwerpen van personen aan

‘handelingen’ in de zin van de WMO. De deelnemers wordt gevraagd ontlastingsmonsters af te nemen voor screening en, bij een positieve uitkomst, colonoscopie en eventueel behandeling te ondergaan.

De commissie ziet geen dringende redenen om het vereiste van schriftelijke toestemming opzij te zetten. Zij vindt de vrees voor een afschrikwekkend effect van het vragen om schriftelijke toestemming niet gegrond. Er is haar geen onderzoek bekend dat het bestaan van zo’n effect uitwijst. In het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is jarenlang om schriftelijke toestemming gevraagd. Hoewel dit niet formeel onderzocht is, zijn er geen aanwijzingen dat dit de deelnamegraad geschaad heeft.

Prerandomisatie

De voorgestelde *informed consent*-procedure houdt in dat toestemming voor deelname aan het onderzoek pas aan de orde is *nadat* met loting bepaald is wie welke test krijgt aangeboden. Deze zogeheten prerandomisatie op het niveau van de individuele proefpersoon verdraagt zich niet vanzelfsprekend met artikel 2, eerste lid, van het Besluit Bevolkingsonderzoek (en artikel 6 van de WMO). Het verbod om zonder toestemming wetenschappelijk onderzoek te doen betreft immers het gehele onderzoek, met inbegrip van de randomisatieprocedure.

In de normen en regels voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek is de bedoeling van *informed consent* een cruciaal uitgangspunt: vooraf wel of niet te kunnen instemmen met deelname aan het project, na toereikend te zijn geïnformeerd over aard en opzet van de studie *als geheel*. Er moeten bijzondere gronden zijn om een uitzondering op dit punt te rechtvaardigen (GR99, GR99a, TK99).

Wil prerandomisatie toelaatbaar zijn, dan moet in ieder geval sprake zijn van onderzoek dat dienstbaar is aan het algemeen belang en moet het redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten (vereiste van *het belang*). Een tweede vereiste is dat de onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is (vereiste van *subsidiariteit*). In derde plaats moeten de afwijking van de normale toestemmingsprocedure en de bezwaren daarvan voor de deelnemers gering zijn (vereiste van *proportionaliteit*) (GR99, GR99a, TK99). Voldoet het voorgestelde project aan deze eisen?

Afwijking van de normale toestemmingsprocedure kan bij prerandomisatie groot of klein zijn of een tussenpositie innemen (Bot04). De commissie vindt in dit geval de inbreuk op de normale procedure gering, bij naleving van het voorschrift van schriftelijke toestemming. Alle proefpersonen krijgen informatie over

beide tests. Uitgelegd wordt dat het onderzoek tot doel heeft twee FOB-tests met elkaar te vergelijken en dat dit alleen kan via loting voorafgaand aan het testaanbod.

De vraag welke FOBT het meest acceptabel is voor toepassing in Nederland, is alleen te beantwoorden in een opzet die overeenkomt met de benadering voor een landelijk screeningsprogramma. Net als bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk, Finland en Australië is in Nederland gekozen voor toezending van testmateriaal per post. Daarmee wordt namelijk een hogere deelnamegraad bereikt dan met een stapsgewijze benadering in de vorm van een schriftelijk verzoek aan leden van de doelgroep om testbenodigdheden op te halen bij een apotheker, of om een antwoordkaart te retourneren om dit materiaal toegestuurd te krijgen.

De commissie is het dan ook eens met de aanvrager dat de centrale onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is. Informed consent voorafgaand aan randomisatie en testaanbod zou neerkomen op een stapsgewijze benadering en die zou geen betrouwbaar inzicht geven in de te verwachten deelnamegraad, dus geen duidelijk antwoord op de centrale onderzoeksvraag. De uitkomst zou dan de acceptatie onderschatten en vertekend zijn. (Als proefpersonen kunnen kiezen uit een bestaande behandeling of test en een nieuwere bestaat de neiging te kiezen voor het nieuwere alternatief.) Overigens werd in de betere buitenlandse studies naar de acceptatie van screeningsvarianten eveneens met prerandomisatie gewerkt (Col03, Fed05, Gon03, Seg05).

De commissie vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de drie genoemde vereisten. Zij acht prerandomisatie hier acceptabel.

Conclusie

Volgens de commissie voldoet het project aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de deelnemers om schriftelijke toestemming wordt gevraagd en de informatiebrochure wordt aangepast aan de gemaakte opmerkingen.

2.4 Nut en risico

Het proefbevolkingsonderzoek heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis over de te bereiken deelnamegraad en de karakteristieken van deelnemers en niet-deelnemers. De commissie gaat ervan uit dat het project, net als het Engelse proefbevolkingsonderzoek, nadere informatie levert over de haalbaarheid van een eventueel bevolkingsonderzoek in Nederland en dat het door de

subsidiegever gevraagde implementatierapport ook gegevens zal bevatten over de screeningsuitkomsten (percentage testpositieven, positief voorspellende waarden voor darmkanker en hoogrisico-adenomen), colonoscopieën (*compliance*, *completion rate*), detectiecijfers en stadiumverdeling (UK04).

Voor deelnemers zelf kan het onderzoek voordelen hebben. Het is immers wetenschappelijk aangetoond dat met FOBT-screening de kans groter is dat darmkanker in een vroeger ziektestadium wordt vastgesteld, waardoor de behandeling minder zwaar hoeft te zijn en de kans op sterfte aan darmkanker kleiner wordt. De eerder genoemde sterftevermindering met vijftien tot twintig procent gold voor de onderzoeksgroep die om de twee jaar screening kreeg aangeboden. Niet iedereen maakt gebruik van zo'n gelegenheid. Onder degenen die dat wel elke twee jaar deden was de sterftevermindering ongeveer dertig procent (Fai99, Fai04, Jor02). Met een immunochemische test wordt een ten minste even grote effectiviteit verwacht.

Daar staan nadelen tegenover. Het kan zijn dat de ziekte eerder wordt ontdekt dan zonder screening, zonder dat dit leidt tot langere overleving. Dat maakt de betrokken persoon alleen maar langer ziek. Een verwant risico is overdiagnose. Screenen leidt dan tot het stellen van de diagnose 'darmkanker', terwijl dat in een situatie zonder bevolkingsonderzoek niet zou zijn gebeurd, bijvoorbeeld omdat de betrokken persoon al zou zijn overleden aan iets anders voordat darmkanker aan het licht kwam.

Een derde nadeel, voor ongeveer twee procent van de deelnemers, is dat de screeningsuitslag foutpositief is. Dan is het ondergaan van colonoscopie naar aanleiding van een positieve FOBT-uitslag achteraf gezien onnodig, terwijl dit een vervelend onderzoek is met een (kleine) kans op ernstige complicaties, zoals een bloeding of perforatie. En tot slot bestaat bij screenen altijd de kans dat de ziekte niet wordt opgemerkt. Zo'n foutnegatieve uitslag kan ertoe leiden dat darmklachten gebagatelliseerd worden en dat de ziekte juist later wordt ontdekt. In de brochure en in de brief die verstuurd wordt bij een negatieve testuitslag, wordt er dan ook nadrukkelijk op gewezen dat een negatieve uitslag geen absolute garantie is. Ook wordt aangegeven dat men bij darmklachten altijd een arts moet raadplegen.

De uitkomsten van modelberekeningen wijzen op een gunstige verhouding tussen kosten en effecten van FOBT-screening (Pig02, Why04). Uit gegevens van de Deense en Engelse screeningstrials zijn de kosten per gewonnen levensjaar van tweejaarlijkse FOBT-screening met de Hemocult-test berekend op 1600

pond sterling (Gyr98, Why04). Dit verhoudingscijfer is lager (gunstiger) dan dat van bevolkingsonderzoek naar borstkanker en veel lager dan dat van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.

Hoe de verhouding tussen voor- en nadelen van FOBT-screening in Nederland ligt, is niet te zeggen zonder verder onderzoek en modelberekeningen met Nederlandse onderzoeksgegevens. Het voorgestelde haalbaarheidsonderzoek kan hieraan bijdragen. Te verwachten is dat screenen met een goede immunochemische test een nog gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan screenen met de standaardtest (Cas97).

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het haalbaarheidsonderzoek en de mogelijke voordelen voor de deelnemers zelf.

2.5 Belang van de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem.

Conclusie

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag van het UMC St Radboud te Nijmegen en de Stichting Kankerpreventie IKA te Amsterdam voor een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Het beoogde project is een haalbaarheidsonderzoek waarbij 32 500 personen tussen 50 en 75 jaar in Nijmegen en Amsterdam en omgeving worden uitgenodigd voor screening op (onzichtbare) sporen bloed in de ontlasting met een *fecal-occult-blood* test: de zogenoemde FOBT-screening.

Het voorgestelde haalbaarheidsonderzoek heeft een gerandomiseerde opzet. Er worden drie varianten van FOBT-screening vergeleken en twee manieren van uitnodigen, met een uitnodigingsbrief die ofwel door de onderzoekers ofwel door de eigen huisarts wordt ondertekend. De centrale onderzoeksvraag is met welke strategie (test, uitnodiging) de deelnamegraad het hoogst is.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de risico's en bezwaren voor de deelnemers en dat wordt voldaan aan de wettelijke eis van 'het belang van de volksgezondheid'. De commissie vindt dat ook voldaan wordt aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijke deugdelijkheid' en 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen', mits de onderstaande voorwaarden worden vervuld. Gezien de door haar uitgevoerde toetsing aan

redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het voorgestelde project berust op prerandomisatie.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- Evaluatie van de *risk assessment questionnaire* komt te vervallen.
- De deelnemers wordt om schriftelijke toestemming gevraagd.
- De brochure voor de deelnemers wordt uitgebreid met informatie over wat het eventuele vervolgonderzoek (colonoscopie) inhoudt.

De commissie geeft de aanvragers in overweging ImmoCARE-C te vervangen door OC-Sensor of een andere immunochemische test waarvan op grond van de wetenschappelijke literatuur gunstige testeigenschappen zijn te verwachten, terwijl dat bij ImmoCARE-C nog niet vaststaat.

Literatuur

-
- All96 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155-9.
- Atk93 Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, e.a. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
- Atk00 Atkin WS, Hart A, Edwards R, Cook CF, Wardle J, McIntyre, e.a. Single blind, randomized trial of efficacy and acceptability of oral Picolax versus self administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy screening. *BMJ* 2000; 320: 1504-9.
- Bal03 Van Ballegooijen M (rapporteur), Habbema JDF, Loeve F, Geul KW, Kleibeuker JH, Nagengast FM, e.a. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Erasmus MC Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 2003.
- Bot04 Boter H, van Delden JJM, de Haan RJ, Rinkel GJE. Patients' evaluation of informed consent to postponed information: cohort study. *Br Med J* 2004; 329: 86.
- Bru04 de Bruin JHFM, Nagengast FM, Ligtenberg MJL, van Krieken JHJM, Niermeijer MF, Hoogerbrugge N. Erfelijk non-polyposis-colonrectumcarcinoom herkennen zonder een duidelijke familieanamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2053-7.
- Cas96 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, e.a. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 141-4.
- Cas97 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, e.a. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer : comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. *J Med Screen* 1997; 4: 142-6.
- Cas00 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, e.a. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test:: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7: 35-7.
-

- Cas02 Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, e.a. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002; 9: 99-103.
- CEC03 Proposal for a Council recommendation on cancer screening (presented by the Commission). Brussels: Commission of the European Communities, 2003; COM(2003) 230 final.
- Col97 Colombo L, Corti G, Magri 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.
- Col00 Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001; 175: 195-8.
- Col03 Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003; 10 : 117-122.
- Col05 Collins JF, Liebermann DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005; 142: 81-5.
- Cou02 Courtier R, Casamitjana M, Macià F, e.a. Participation in a colorectal cancer screening programme : influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 209-13.
- Cro04 Crotta S, Castiglione G, Grazzini G, Valle F, Mosconi S, Rosset R. Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing : results in a northern Italian community. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16: 33-7.
- Dax04 Daxecker-Hamp AADH, Mach KKM, Micksche MMM, Vutuc CCV, Haidinger MMH. Is it possible to nearly avoid CRC by special population-wide screening programs using e new immunological FOBT? *Gut* 2004; 53 (Suppl VI): A191.
- Dun97 Dunlop M, Campbell 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.
- Fai04 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, e.a. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterol* 2004; 126: 1674-80.
- Fed05 Federici A, Rossi PG, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005; 12: 83-8.
- Gon03 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635-42.
- GR99 Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/04WBO.
- GR99a Informed consent en prerandomisatie Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr A99/04.
- GR01 Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/01.
- Gra04 Grazzini G, Castiglione G, Ciabattini C, e.a. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany ; first round results. *Eur J Cancer Prevention* 2004; 13: 19-26.
-

- Gyr98 Gyrd-Hansen D, Søgaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Economics* 1998; 7: 9-20.
- 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.
- Hyn95 Hynam KA, Hart AR, Gay SP, Inglis A, Wicks ACB, Mayberry JF. Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 84-6.
- Ito96 Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996; 3: 66-71.
- Jør02 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29-32.
- Kew94 Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglund E, Åhrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. *Scan J Gastroenterol* 1994; 29: 468-73.
- Kie05 Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, e.a. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005; 54: 97-102.
- Ko03 Ko CW, Dominitz JA, Nguyen TD. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. *Am J Med* 2003; 115: 111-4.
- 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.
- Lau05 Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, e.a. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in e general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115: 493-6.
- 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.
- Mal05 Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in autumn 2004. *J Med Screen* 2005; 12: 28-32.
- 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.
- Man99 Mandel JS, Church TR, Ederer F, e.a. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.
- Mit04 Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, e.a. Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. *Gut* 2004; 53: 291-5.
- Nak96 Nakama H, Kamijo N, Fattah ASMA, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3: 63-5.
- Nak99 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, e.a. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 228-31.
-

- Nak03 Nakajima H, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test : a case-control study. *Br J Cancer* 2003; 89: 23-8.
- NKB04 Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2004.
- Pig02 Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-41.
- Ram03 Ramsey SD, Burke W, Clarke L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet Med* 2003; 5: 353-63.
- Roz00 Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study. *Cancer* 2000; 89: 47-52.
- Sai00 Saito H. Screening for colorectal cancer : current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (Suppl 10): S78-84.
- Seg02 Segnan N, Senore C, Andreoni B, e.a. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 347-57.
- Sou00 Souques M, Zummer K. Le test hémocult II: résultats de 16 ans de pratique dans le service de prévention et dépistage des tumeurs de la ville de Paris. *Presse Méd* 2000; 29: 983-6.
- 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 Uitgeverij, 1996.
- Sto04 Stone CA, Carter RC, Vos T, John JS. Colorectal cancer screening in Australia : an economic evaluation of a potential biennial screening program using faecal occult blood tests. *Aust N Z J Public Health* 2004; 28: 273-82.
- Taz97 Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, e.a. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population : results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screening* 1997; 4: 147-51.
- TK99 Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000, 26 800 XVI, nr 62: 5-8.
- UK04 UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *Br Med J* 2004; 329: 133-5.
- USP02 US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 129-31.
- Vis05 de Visser M, van Ballegoijen M, Bloemers SM, e.a. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cell Oncol* 2005; 27: 17-29.
-

- Why04 Whynes DK, on behalf of the Nottingham FOB Screening Trial. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11: 11-15.
- Win03 Winawer S, Fletcher R, Rex D, e.a. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. *Gastroenterol* 2003; 124: 544-60.
- Wol82 de Wolf AN. Een bevolkingsonderzoek naar colon- en rectumcarcinoom met behulp van de Hemoccult-test. Proefschrift Rotterdam 1982.
- Wol83 de Wolf AN. Bevolkingsonderzoek naar colon- en rectumcarcinoom. *Med Contact* 1983; 30: 931-4.
- Won03 Wong BC-Y, Wong WM, Cheung KL, e.a. A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 941.
- You03 Young GP, St John DJB, Cole SR. Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin. *J Med Screen* 2003; 10: 123-8.
- Zap01 Zappa M, Castiglione G, Paci E, e.a. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing : the District of Florence experience. *Int J Cancer* 2001; 92: 151-4.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
 - prof. mr dr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr LP ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr PG Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - prof. dr F Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
-

- dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag.