
**Wet bevolkingsonderzoek:
screening op darmkanker
met sigmoidoscopie of FOBT**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

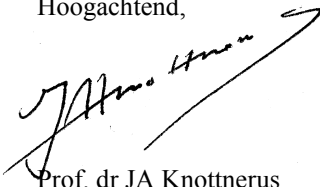
Onderwerp : aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT*
Uw kenmerk : PG/ZP 2.625.653
Ons kenmerk : I-1217/WvV/db/272-P9
Bijlagen : 1
Datum : 26 september 2006

Mijnheer de minister,

Op 3 november 2005 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. Dit op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar de opkomst bij, en opbrengst en uitvoerbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In dit experiment worden drie testmethoden op basis van randomisatie vergeleken. De uitkomst ervan zal van belang zijn bij het maken van de beleidskeus over de ideale strategie voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. Na honorering van de subsidieaanvraag voor het beoogde project is de vergunningaanvraag op 25 juli 2006 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 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

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

**Wet bevolkingsonderzoek:
screening op darmkanker
met sigmoidoscopie of FOBT**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/02WBO, Den Haag, 22 september 2006

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. 22 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 het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/02WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN-10: 90-5549-717-0

ISBN-13: 978-90-5549-717-4

Inhoud

1	Inleiding	6
1.1	Screening op darmkanker	6
1.2	Wet op het bevolkingsonderzoek	8
1.3	Adviesaanvraag	9
2	Toetsing vergunningaanvraag	10
2.1	Projectvoorstel	10
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid	11
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	15
2.4	Nut en risico	17
2.5	Belang van de volksgezondheid	19
3	Conclusie	21
	Literatuur	23
	Bijlage	29
A	De commissie	30

Inleiding

1.1 Screening op darmkanker

Dit advies gaat over een voorgenomen onderzoek in Groot-Rijnmond naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. Soortgelijke proefprojecten hebben plaats in de regio's Nijmegen/Amsterdam (vanaf juni 2006) en Maastricht (vanaf oktober 2006). Kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – is een belangrijk gezondheidsprobleem. In 2003 werd darmkanker in Nederland bij 9 900 mensen vastgesteld (www.ikc.nl). Dit aantal zal in de komende jaren naar verwachting met ongeveer 3 procent per jaar stijgen, vooral door vergrijzing van de bevolking.¹

Als de ziekte in een vroeg stadium wordt vastgesteld (Dukes' A: tumor beperkt zich tot de darm) is de vijfjaarsoverlevingskans groot, namelijk 90 procent. Deze kans daalt echter naar 40 procent of minder als de tumor uitgezaaid is (www.darmkanker.info). In 2005 zijn bijna 4 600 mensen aan darmkanker overleden (www.cbs.nl).

In de Verenigde Staten en Europa is in vier gerandomiseerde experimenten onderzocht of sterfte aan darmkanker verminderd kan worden via screening op onzichtbare sporen bloed in ontlasting met een *fecal occult blood test*: de zogenoemde FOBT-screening. De uitkomsten van deze vier screeningstrials geven

overtuigend aan dat dit het geval is.²⁻⁶ Sterfte aan darmkanker verminderde met vijftien tot twintig procent bij een aanbod van FOBT-screening om de twee jaar.

Dit is een reëel effect maar bescheiden. Dit laatste heeft verschillende redenen. In de eerste plaats was de opkomst slechts rond de 50 procent.^{2,3,5} Onder degenen die daadwerkelijk meededen aan de screening was de sterfte aan darmkanker ongeveer 30 procent lager dan in de controlegroep die geen screening aangeboden kreeg.^{2,4,7} De lage opkomst heeft ermee te maken dat er voor de standaardtest zes ontlappingsmonsters (telkens twee van drie verschillende dagen) nodig zijn. Ook werd destijds van de deelnemers verlangd dat zij gedurende drie dagen voorafgaande aan het verzamelen van fecesmonsters hun dieet aanpasten (geen rood vlees) en geen aspirine of vitamine C in hoge doses innamen.

In de tweede plaats was het effect bescheiden omdat de standaardtest die gebruikt werd niet erg gevoelig is. De sensitiviteit voor het opsporen van darmkanker is 50 tot 60 procent in een tweejaarlijks screeningsprogramma. Darmkanker wordt daarmee meestal wel in een vroeg stadium vastgesteld maar nauwelijks voorkomen.

Daarom wordt er veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar betere alternatieven voor de standaardtest. In de eerste plaats kent FOBT zelf verschillende testvarianten. Hemocult is de standaardtest, die al dertig jaar wordt gebruikt en peroxidase aantoon op een met guajakhars geïmpregneerd kaartje. Daarnaast zijn er immunochemische FOBTs, die hemoglobine aantonen, de zuurstof transporterende kleurstof in rode bloedcellen.

Bovendien zijn er andere methoden dan FOBT voor screening op darmkanker, zoals sigmoïdoscopie en colonoscopie. Dit zijn kijkonderzoeken met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht. Gevonden poliepen kunnen vaak direct verwijderd worden. Daarmee kan darmkanker voorkomen worden. De keus tussen FOBT-varianten en tussen FOBT en sigmoïdoscopie zal sterk afhangen van de te verwachten opkomst in het bevolkingsonderzoek, 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 adviseerden de landelijke projectgroep 'COCAST' en de werkgroep 'Screening op dikkedarmkanker' van KWF Kankerbestrijding om in Nederland, net als in andere landen^{8,9,10,11}, haalbaarheidsonderzoek te doen voordat besloten wordt over het geleidelijk invoeren van landelijk bevolkingsonderzoek.^{1,12,13} Verder werd aanbevolen daarbij ook sigmoïdoscopie te betrekken en direct te vergelijken met FOBT-screening.^{1,12,13}

Veel landen zijn intussen al begonnen met screening op darmkanker. In landen als Duitsland, Italië, Japan en de Verenigde Staten gebeurt dit echter niet in

de vorm van georganiseerd bevolkingsonderzoek of alleen regionaal. Australië, Finland, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk zijn begonnen met het gefaseerd invoeren van landelijk bevolkingsonderzoek met FOBT.¹⁴⁻¹⁶ In Nederland wordt dit ook overwogen.¹⁷ De beleidsgroep van het Nationaal Programma Kankerbestrijding dringt er bij de minister op aan dat de voor het bevolkingsonderzoek benodigde infrastructuur nu wordt opgebouwd, zodat in 2008 kan worden begonnen met geleidelijke invoering van het bevolkingsonderzoek.¹⁸

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.¹⁹ 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).

1.3 Adviesaanvraag

Op 3 november 2005 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. De aanvraag betreft een onderzoek naar de opkomst, opbrengst en uitvoerbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Daarbij worden drie tests op basis van randomisatie vergeleken: sigmoidoscopie, de conventionele FOBT en een immunochemische FOBT. Het beoogde onderzoek heeft als doelgroep mannen en vrouwen tussen 50 en 75 jaar in de regio Groot-Rijnmond. In dit advies toetst de vaste Commissie WBO van de Gezondheidsraad het voorstel dat op 25 juli 2006 in aangepaste vorm is ingediend na honorering van de subsidieaanvraag.

Het beoogde project komt in alle opzichten in aanmerking voor deze toetsing. Het is wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het behelst een experiment op basis van randomisatie waarbij drie screenings-tests worden vergeleken. 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

2.1.1 Onderzoeksvragen

Het voorgestelde project vloeit voort uit de aanbevelingen van de COCAST-projectgroep en de KWF-werkgroep om in Nederland eerst implementatieonderzoek te doen, daarbij ook sigmoïdoscopie te betrekken, en vervolgens eventueel een screeningstrial te doen waarbij sigmoïdoscopie en FOBT direct vergeleken worden.^{1,12,13} De aanvrager wil de opkomst, opbrengst en uitvoerbaarheid van screening met sigmoïdoscopie bestuderen en direct vergelijken met FOBT-screening. Het project wordt gefinancierd door KWF Kankerbestrijding en ZonMw.

2.1.2 Onderzoeksplan

Het project heeft de opzet van een experiment op basis van randomisatie. Het heeft een looptijd van vijftien maanden. Het onderzoek wordt uitgevoerd in de regio Groot-Rijnmond, die 338 000 personen tussen 50 en 75 jaar telt. Uit het bestand van de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA) wordt een aselechte steekproef getrokken van 15 000 personen. Zij worden willekeurig verdeeld over drie gelijke onderzoeksgroepen, rekening houdend met de sociaal-economische achtergrond van de bevolking (*matching* op postcodegebied).

Na deze randomisatie krijgen de betrokken personen een uitnodiging om deel te nemen aan het experiment, met een informatiebrochure over de toegewezen test en een toestemmingsformulier. Hierbij krijgen de mensen die in groep 1 zijn ingeloot een op guajakhars gebaseerde testkit voor FOBT-screening (Hemoccult II, de standaardtest) toegestuurd, groep 2 krijgt een immunochemische variant (OC-Hemodia) en groep 3 een uitnodiging om een afspraak te maken voor sigmoidoscopie.

Personen die niet reageren op de uitnodiging krijgen binnen zes weken een herinneringsuitnodiging toegestuurd. Personen die tweemaal niet reageren op een uitnodiging voor sigmoidoscopie krijgen een FOBT-kit toegestuurd. De sigmoidoscopie zal in een speciaal screeningscentrum worden verricht. Degenen met een positieve uitslag van de FOBT of sigmoidoscopie worden uitgenodigd voor colonoscopie.

2.1.3 *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 50 procent. Als de opkomst voor groep 3 kleiner is, zullen er extra uitnodigingen verstuurd worden om het aantal van 2 500 deelnemers te halen. Deze aanpassing geldt niet voor groep 1 en 2 omdat de beide FOBT-varianten ook in een proefproject in de regio's Nijmegen en Amsterdam worden geëvalueerd.

2.2 **Wetenschappelijke deugdelijkheid**

2.2.1 *Uitgangspunten*

Het voorgestelde project heeft als uitgangspunt dat de immunochemische test gevoeliger voor darmkanker en poliepen (hoogrisico-adenomen) is dan de standaardtest voor FOBT-screening, met behoud van het niveau van ongeveer 98 procent voor de specificiteit van de standaardtest (ofwel 2 procent foutpositieve screeningsuitslagen). Verder wordt verwacht dat met sigmoidoscopie meer hoogrisico-adenomen en kanker worden ontdekt dan met FOBT-screening. Zijn deze verwachtingen realistisch? Is met de alternatieve tests ook een ten minste even grote opkomst haalbaar als bij een screeningsaanbod met de standaardtest?

Prestaties immunochemische test (OC-Hemodia)

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 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.²⁰⁻²⁴ De keerzijde van de grotere gevoeligheid is dat sommige immunochemische tests een groter aantal foutpositieve testuitkomsten hebben. Dit hoeft echter niet altijd het geval te zijn.^{20,23-25}

De aanvrager heeft gekozen voor OC-Hemodia omdat dit de enige kwantitatieve, volledig geautomatiseerde test met CE-certificaat is die in Nederland beschikbaar is. De grenswaarde voor een positieve testuitkomst is 100 nanogram hemoglobine per milliliter in het beoogde project. In verschillende landen (Italië, Israël, Japan, Argentinië) bestaat ervaring met deze immunochemische FOBT of een voorloper ervan.²⁶⁻³⁵ OC-Hemodia lijkt niet voor andere immunochemische FOBTs onder te doen en bijna twee maal zo gevoelig voor darmkanker en hoogrisico-adenomen te zijn als de standaardtest, zonder toename van het aantal foutpositieve testuitkomsten.^{29,30, 32-34}

Er is echter nog verder onderzoek nodig op grotere schaal naar de testprestaties, vooral naar de optimale grenswaarde voor een positieve testuitslag. Als OC-Hemodia 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 uitkomsten van patiëntcontroleonderzoek geven hier steun aan.^{22,36}

Testprestaties sigmoïdoscopie

Met sigmoïdoscopie kan de darmwand in beeld worden gebracht. Van verdachte afwijkingen wordt er een stukje weefsel (een biopsie) afgenomen voor pathologisch onderzoek. Bij bepaalde afwijkingen wordt geadviseerd de gehele dikke darm te onderzoeken (colonoscopie). De uitkomst van de screening wordt als positief beschouwd als er een voortgeschreden neoplastische afwijking (*advanced neoplasia*) wordt gezien, gedefinieerd als een adenoom met een diameter van 10 mm of groter, een villeus adenoom, een *serrated adenoma*, hooggradige dysplasie of invasieve kanker.^{37,38}

Met sigmoïdoscopie worden veel meer mensen met voortgeschreden neoplasie opgespoord dan bij screening met een immunochemische FOBT.^{25,39} Als er bij hen al sprake is van darmkanker, dan gaat het in ruim 75 procent van de

gevallen om een vroeg stadium (Dukes' A of B).^{25,40-43} Dit percentage is aanzienlijk gunstiger dan gebruikelijk voor het laatste (distale) deel van de dikke darm.⁴⁴

De uitkomsten van verschillende studies en modelberekeningen geven aan dat screenen met sigmoïdoscopie gevoeliger is dan FOBT-screening en dat daarmee een grotere daling in sterfte aan darmkanker te verwachten is.^{25,43,45-53}

Of screening met sigmoïdoscopie sterfte aan darmkanker daadwerkelijk sterker kan verminderen dan FOBT-screening moet nog blijken. De uitkomst van experimenten met eenmalige screening in het Verenigd Koninkrijk en Italië wordt in 2007 verwacht. Sigmoïdoscopie kan in deze studies echter niet rechtstreeks worden vergeleken met FOBT-screening, omdat de proefpersonen in de controlegroep geen FOBT aangeboden krijgen.^{37,40,39}

Opkomst bij screening met een immunochemische test

De aanvrager verwacht een opkomst van 50 procent voor FOBT-screening. Er zijn aanwijzingen dat de deelnamegraad bij toepassing van een immunochemische test groter is dan bij de standaardtest.^{23,26,54} 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 worden kleine containers gebruikt met een borsteltje aan de binnenzijde van de schroefdrop in plaats van testkaarten en spatels. Dit maakt de monsterafname eenvoudiger, gebruikersvriendelijker en hygiënischer.

Of hiermee daadwerkelijk een grotere opkomst wordt bereikt dan met de standaardtest moet blijken uit vergelijkend onderzoek op grotere schaal, zoals in het voorgestelde project.

Opkomst bij screening met sigmoïdoscopie

De aanvrager verwacht een opkomst van tegen de 50 procent voor screening met sigmoïdoscopie. In een onderzoek onder 200 poliklinische patiënten tussen 50 en 60 jaar in de regio-Maastricht maakte 45 procent gebruik van een schriftelijke uitnodiging voor screening met sigmoïdoscopie.⁵⁵ In de buitenlandse literatuur lopen de opkomstcijfers sterk uiteen, van 10 tot 80 procent.^{51,25} In de Britse en Italiaanse onderzoeken naar de doeltreffendheid van eenmalige sigmoïdoscopie was de deelnamegraad 39 respectievelijk 24 procent.^{37,39} Omdat het onderzoeksprotocol in die laatste trials tot een omslachtige benadering dwong, zonder massamediale ondersteuning en zonder de mogelijkheid mensen te herinneren aan het screeningsaanbod, lijkt een grotere opkomst haalbaar.^{56, 29,57}

Onderzoek naar ervaringen met sigmoïdoscopie laat gunstige uitkomsten zien.^{39,58,59} De voorbereiding van de darm wordt als meest belastend onderdeel van de procedure ervaren. Het onderzoek zelf wordt goed verdragen en niet als gênant beleefd. Bijna iedere deelnemer antwoordt desgevraagd aan een volgende screeningsronde mee te zullen doen en het onderzoek aan te bevelen aan familie en vrienden.

2.2.2 Doelgroep

De aanvrager heeft de leeftijdscategorie 50 tot en met 74 jaar als doelgroep gekozen. 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 de lopende economische evaluatie.⁴⁷

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.^{60,61} Zelfs dit is nog betrekkelijk jong. In Nederland is een op de drie mensen bij wie de diagnose ‘darmkanker’ wordt gesteld, 75 jaar of ouder. De helft van alle patiënten die aan darmkanker sterven, is 75 jaar of ouder bij overlijden.¹ Volgens onderzoek in Australië, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk is het effectiever en doelmatiger personen tussen 70 en 75 jaar te betrekken bij FOBT-screening dan personen tussen 50 en 55 jaar.^{11,61,62} Onderzoek naar de optimale leeftijd voor eenmalige screening met sigmoïdoscopie kwam uit op 55 jaar.⁵³ In de consensusbijeenkomst over darmkankerscreening die begin 2005 in Zwolle werd gehouden, werd aanbevolen te onderzoeken of het doelmatig is om de leeftijdsgroep 50 tot 55 jaar te betrekken bij een eventueel bevolkingsonderzoek in Nederland.¹³

2.2.3 Dieet- en medicatiebeperkingen

De deelnemers aan de vier buitenlandse FOBT-screeningstrials kregen het advies om voeding met veel peroxidasen (groente, fruit, rood vlees) en bepaalde medicamenten (NSAID's, hoge doses vitamine C) enkele dagen voor en tijdens het afnemen van fecesmonsters te vermijden. Dit werd gedaan om het aantal foutpositieve en (in verband met vitamine C) foutnegatieve testuitslagen van de standaardtest te beperken. In het beoogde project wordt dit advies echter achterwege gelaten.

De commissie vindt dit laatste gerechtvaardigd. Onderzoek wijst uit dat dieetvoorschriften overbodig zijn. Zij hebben geen invloed op de specificali-

teit.^{63,64} Vitamine-C-suppletie van meer dan 250 mg per dag is ongebruikelijk.⁶⁵ Het adviseren van beperkingen kan wél de opkomst verminderen.⁶⁶

2.2.4 Conclusie

De commissie vindt dat de aanvrager uitgaat van realistische veronderstellingen. Zij concludeert dat het beoogde project voldoet aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’.

2.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, WBO) 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.¹⁹ 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.¹⁹

2.3.1 Informatiebrochure

De commissie vindt de informatiebrochures voor potentiële deelnemers op enkele punten voor verbetering vatbaar. In de eerste plaats dient de kans op fout-negatieve uitkomsten gekwantificeerd te worden. De mededeling dat screening geen volledige zekerheid geeft is niet voldoende.

Een tweede opmerking betreft de in de brochures aangegeven kansen op een ernstige complicatie. Volgens de commissie is de kans dat bij screening met sigmoidoscopie een scheurtje (perforatie) van de darmwand ontstaat niet 10 per 100 000 maar 2 tot 3 per 100 000.^{37,39,45,51,67-71} Mensen die een colonoscopie ondergaan wegens een positieve screeningsuitkomst (FOBT, sigmoidoscopie) hebben inderdaad een kans van 10 per 10 000 op perforatie, maar ook een kans van 14 per 10 000 op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname.^{37,39,45,71-73}

2.3.2 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 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.^{74,75}

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 de derde plaats moeten de afwijking van de normale toestemmingsprocedure en de bezwaren daarvan voor de deelnemers gering zijn (vereiste van proportionaliteit). Voldoet het voorgestelde project aan deze eisen?

Afwijking van de normale toestemmingsprocedure kan bij prerandomisatie groot of klein zijn. De commissie vindt in dit geval de inbreuk op de normale procedure gering. Alle proefpersonen krijgen informatie over de tests. Uitgelegd wordt dat het onderzoek tot doel heeft de tests met elkaar te vergelijken en dat dit alleen kan via loting voorafgaand aan het testaanbod.

De vraag welke test het best gebruikt kan worden 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, waarvan bekend is dat dit de opkomst vermindert.^{37,39} Dit betekent dat met klassieke randomisatie geen betrouwbaar inzicht in de te verwachten deelnamegraad gegeven zou kunnen worden, en dus geen duidelijk antwoord op de centrale onderzoeksvraag. Net als in buitenlands onderzoek naar verschil in opkomst tussen screeningsvarianten wordt dan ook met prerandomisatie gewerkt.^{5,25,26,54,71,76}

2.3.3 Conclusie

De commissie vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de genoemde vereisten van belang, subsidiariteit en proportionaliteit. Zij acht prerandomisatie hier acceptabel. Het project voldoet volgens de commissie aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de informatiebrochure wordt aangepast aan de gemaakte opmerkingen.

De commissie geeft de aanvrager in overweging de informatiebrochures en correspondentie met de deelnemers goed af te stemmen met het materiaal van het project Nijmegen/Amsterdam.

2.4 Nut en risico

2.4.1 Wetenschappelijk nut

Het beoogde project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis over de te bereiken deelnamegraad in een eventueel bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. Het levert informatie over eventuele verschillen in opkomst tussen de drie screeningsvarianten, tussen leeftijdsgroepen en sociaal-economische klassen.

Verder kunnen de testprestaties worden vergeleken (percentage testpositieven, positief voorspellende waarden, detectiecijfers, kenmerken van adenomen, stadiumverdeling en locatie van invasieve darmkanker) en levert het project aanvullende informatie over de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek (uitvoering sigmoïdoscopie, benodigde capaciteit voor colonoscopie, *compliance*, *completion rate*) en aanvullende gegevens voor nieuwe modelberekeningen.

Het project kan de basis zijn voor een eventuele screeningstrial om sigmoïdoscopie en FOBT-screening te vergelijken in effect op sterfte aan darmkanker, als de in 2007 te verwachten uitkomsten van de trials in het Verenigd Koninkrijk en Italië daartoe aanleiding geven.^{37,39}

De uitkomsten zullen worden vergeleken met die van het in juni 2006 begonnen haalbaarheidsonderzoek in Nijmegen en Amsterdam in een gemeenschappe-

lijk eindrapport. Het wetenschappelijk nut wordt versterkt door de al op gang gekomen onderlinge afstemming (informatiebrochure, correspondentie met deelnemers, database) te intensiveren. De uitkomsten kunnen deels ook worden vergeleken met die van het screeningsproject in de regio Maastricht, dat oktober 2006 zal beginnen.

2.4.2 Voor- en nadelen voor deelnemers

Deelnemers kunnen voordeel hebben bij het onderzoek. 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.^{2,4,7} Met een immunochemische FOBT of sigmoïdoscopie wordt een ten minste even grote gezondheidswinst verwacht.

Tegenover deze voordelen staan nadelen. Het kan zijn dat de ziekte eerder wordt ontdekt dan het geval zou zijn geweest in een situatie 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 is dat de screeningsuitslag foutpositief kan zijn. Naar verwachting krijgt ongeveer twee procent van de deelnemers aan FOBT-screening met de standaardtest een positieve uitkomst, terwijl bij ongeveer de helft van hen geen sprake blijkt te zijn van voortgeschreden neoplasie. Dan is het ondergaan van colonoscopie naar aanleiding van een positieve screeningsuitslag achteraf bezien onnodig, terwijl dit een vervelend onderzoek is met een (kleine) kans op ernstige verwikkelingen, zoals een bloeding of perforatie. De belasting voor de deelnemers zal geëvalueerd worden.

Van de deelnemers aan screening met sigmoïdoscopie wordt naar verwachting ruim 5 procent verwezen voor colonoscopie en wordt bij 0,3 procent darmkanker vastgesteld.³⁷ De ongeveer 4 procent deelnemers bij wie een hoogrisico-adenoom zal worden verwijderd naar aanleiding van de screening, krijgt het

advies zich periodiek te laten controleren met colonoscopie volgens de bestaande richtlijnen.^{37,39,77}

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.

2.4.3 *Kosten en effecten*

De uitkomsten van modelberekeningen wijzen op een gunstige verhouding tussen kosten en effecten van FOBT-screening.^{78,79} Uit gegevens van de Deense en Engelse screeningstrials zijn de kosten per gewonnen levensjaar van tweejaarlijkse FOBT-screening met de Hemoccult-test berekend op 1600 pond sterling.^{61,79} 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 immunochemische test of sigmoidoscopie een nog gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan screenen met de standaardtest.^{47,80}

Het projectvoorstel voorziet in kwaliteitsborging voor de uitvoering van de screening. De commissie onderstreept het belang hiervan. Volgens verschillende onderzoeken kunnen endoscopisten aanzienlijk verschillen in prestaties, ook als zij hetzelfde protocol volgen.⁸¹⁻⁸³ Dit werd niet verklaard door verschil in klinische ervaring van endoscopisten. Ervaring met screening leidde tot de beste prestaties.⁸³

2.4.4 *Conclusie*

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 Erasmus MC te Rotterdam voor een onderzoek naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In het project worden, zo is het plan, 15 000 personen tussen 50 en 75 jaar in de regio Groot-Rijnmond uitgenodigd voor screening.

Het voorgestelde haalbaarheidsonderzoek heeft een opzet op basis van randomisatie. Er worden drie screeningsvarianten vergeleken: sigmoïdoscopie en twee vormen van screening op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting met een *fecal-occult-blood test*: de zogenoemde FOBT-screening.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat het potentiële 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 voorwaarde wordt 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 het volgende voorschrift te verbinden:

- De brochures voor deelnemers worden uitgebreid met gekwantificeerde informatie over de kans op foutnegatieve screeningsuitkomsten. De vermelde kansen op complicaties van sigmoidoscopie en colonoscopie worden aangepast aan de opmerkingen van de commissie in 2.3.1.

De commissie gaat ervan uit dat voldaan wordt aan de subsidievoorwaarden over samenwerking en afstemming met het haalbaarheidsonderzoek Nijmegen/Amsterdam.

Literatuur

- 1 Signaleringscommissie Kanker. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
 - 2 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D e.a. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (7): 1674-1680.
 - 3 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW e.a. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1472-1477.
 - 4 Jorgensen 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 (1): 29-32.
 - 5 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1467-1471.
 - 6 Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (5): 434-437.
 - 7 Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50 (6): 840-844.
 - 8 Hakama M, Hoff G, Kronborg O, Pahlman L. Screening for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44 (5): 425-439.
 - 9 The UK CRC Screening Pilot Evaluation Team. Evaluation of the UK Colorectal Cancer Screening Pilot. Edinburgh: Department of Community Health Sciences, University of Edinburgh; 2003.
-

- 10 Bowel Cancer Screening Pilot Monitoring and Evaluation Steering Committee. Final evaluation report. Canberra: Department of Health and Ageing; 2005.
- 11 UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329 (7458): 133-135.
- 12 Ballegooijen van M. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Rotterdam: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam; 2003.
- 13 Visser de M, Ballegooijen van M, Bloemers SM, Deventer van SJ, Jansen JB, Jespersen J 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 (1): 17-29.
- 14 Anonymous. Screening for bowel cancer starts in UK. *BMJ* 2006; 332: 990.
- 15 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 (1): 28-32.
- 16 Salkeld GP, Young JM, Solomon MJ. Consumer choice and the National Bowel Cancer Screening Program. The opportunity for informed choice in screening is limited. *Med J Aust* 2006; 184 (11): 541-542.
- 17 Nadere standpuntbepaling bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 15 mei 2006 van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer.
- 18 Bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 22 augustus 2006 van de beleidsgroep Nationaal Programma Kankerbestrijding aan de Directeur-Generaal Volksgezondheid van het Ministerie van VWS.
- 19 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.
- 20 Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM e.a. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115 (3): 493-496.
- 21 Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 422-428.
- 22 Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (10 Suppl): S78-S84.
- 23 Young GP, St John DJ, Cole SR, Bielecki BE, Pizzey C, Sinatra MA e.a. Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin. *J Med Screen* 2003; 10 (3): 123-128.
- 24 Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P 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 (1): 151-154.
- 25 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A e.a. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (5): 347-357.
-

- 26 Federici A, Giorgi RP, 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 (2): 83-88.
- 27 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C e.a. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7 (1): 35-37.
- 28 Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P e.a. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002; 9 (3): 99-103.
- 29 Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ e.a. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002; 101 (10): 685-690.
- 30 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 (1): 33-37.
- 31 Fernandez JL, Gallegos M, Brochero A, Arevalo C, Piccioni H, Gutierrez GH. [Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29 (2): 73-78.
- 32 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 (2): 66-71.
- 33 Nakama H, Zhang B, Zhang X, Fukazawa K. Age-related cancer detection rate and costs for one cancer detected in one screening by immunochemical fecal occult blood test. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (11): 1696-1699.
- 34 Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S e.a. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2519-2525.
- 35 Yoshinaga M, Motomura S, Takeda H, Yanagisawa Z, Ikeda K. Evaluation of the sensitivity of an immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (7): 1076-1079.
- 36 Nakajima M, 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 (1): 23-28.
- 37 UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1291-1300.
- 38 Senore C, Segnan N, Bonelli L, Sciallero S, Pennazio M, Angioli D e.a. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (8): 1331-1340.
-

- 39 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C e.a. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (23): 1763-1772.
- 40 Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S e.a. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (13): 989-997.
- 41 Collett JA, Olynyk JK, Platell CF. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk people: update of a community-based project. *Med J Aust* 2000; 173 (9): 463-466.
- 42 Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 (5): 291-295.
- 43 Bleiberg H, Autier P, Huet F, Schrauwen AM, Staquet E, Delaunoit T e.a. Colorectal cancer (CRC) screening using sigmoidoscopy followed by colonoscopy: a feasibility and efficacy study on a cancer institute based population. *Ann Oncol* 2006; 17 (8): 1328-1332.
- 44 Wu X, Chen VW, Martin J, Roffers S, Groves FD, Correa CN e.a. Subsite-specific colorectal cancer incidence rates and stage distributions among Asians and Pacific Islanders in the United States, 1995 to 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (7): 1215-1222.
- 45 Hoff G, Saunar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE e.a. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (10): 1006-1010.
- 46 Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 555-560.
- 47 Loeve F, Brown ML, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmarsen GJ, Habbema JD. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (7): 557-563.
- 48 Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123 (12): 904-910.
- 49 Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (8): 622-625.
- 50 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 653-657.
- 51 Thiis-Evensen E, Hoff GS, Saunar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (4): 414-420.
- 52 Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 2005; 16 (7): 865-875.
-

- 53 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Sturmer T. Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14 (3): 231-237.
- 54 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 (3): 117-122.
- 55 Kremers SP, Mesters I, Pladdet IE, van den BB, Stockbrugger RW. Participation in a sigmoidoscopic colorectal cancer screening program: a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9 (10): 1127-1130.
- 56 Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317 (7152): 182-185.
- 57 Platell CF, Philpott G, Olynyk JK. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: evaluation of a five-year rescreening interval. *Med J Aust* 2002; 176 (8): 371-373.
- 58 Nicholson FB, Korman MG. Acceptance of flexible sigmoidoscopy and colonoscopy for screening and surveillance in colorectal cancer prevention. *J Med Screen* 2005; 12 (2): 89-95.
- 59 Taylor T, Williamson S, Wardle J, Borrill J, Sutton S, Atkin W. Acceptability of flexible sigmoidoscopy screening in older adults in the United Kingdom. *J Med Screen* 2000; 7 (1): 38-45.
- 60 The guide to clinical preventive services 2005. Recommendations of the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- 61 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998; 7 (1): 9-20.
- 62 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 (3): 273-282.
- 63 Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4 (4): 150-156.
- 64 Sinatra MA, St John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999; 45 (1): 123-126.
- 65 Fletcher RH. Diet for fecal occult blood test screening: help or harm? *Eff Clin Pract* 2001; 4 (4): 180-182.
- 66 Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001; 175 (4): 195-198.
- 67 Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123 (6): 1786-1792.
- 68 Maule WF. Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 1994; 330 (3): 183-187.
-

- 69 Wallace MB, Kemp JA, Meyer F, Horton K, Reffel A, Christiansen CL e.a. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy by nonphysician endoscopists. *Am J Med* 1999; 107 (3): 214-218.
- 70 Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3418-3422.
- 71 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (6): 635-642.
- 72 Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM e.a. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328 (19): 1365-1371.
- 73 Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NC e.a. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45 (4): 588-592.
- 74 Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatie nr 1999/04WBO.
- 75 Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000. 1999-2000, 26 800 XVI, nr 62. 's-Gravenhage: Sdu Uitgevers, 2006.
- 76 The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 184 (11): 546-550.
- 77 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO; 2002.
- 78 Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (2): 96-104.
- 79 Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11 (1): 11-15.
- 80 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Sani C, Mazzotta A, Mantellini P 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 (3): 142-146.
- 81 Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH e.a. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut* 2005; 54 (6): 807-813.
- 82 Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, Kramer B, Hayes RB, Yokochi L. Variability in flexible sigmoidoscopy performance among examiners in a screening trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (8): 792-797.
- 83 Atkin W, Rogers P, Cardwell C, Cook C, Cuzick J, Wardle J e.a. Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1247-1256.
-

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; Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr dr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC Rotterdam; Universiteit Maastricht
 - 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, Amsterdam
 - prof. dr F Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie en gezondheidsbeleid; Erasmus MC Rotterdam
-

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