

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
screening op darmkanker  
met sigmoidoscopie of FOBT (2)**

---





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 (2)*  
Uw kenmerk : PG/ZP 2.728.774  
Ons kenmerk : I-1315/WvV/tvdk/272-T9  
Bijlagen : 1  
Datum : 7 december 2006

Mijnheer de minister,

Op 22 november 2006 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen. 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 kanker van de dikke darm. In dit experiment worden drie testmethoden op basis van randomisatie vergeleken. Het gaat om een aanpassing van het Nijmegen-Amsterdam onderzoek, waarvoor u in december 2005 vergunning verleende. De uitkomst ervan zal van belang zijn bij het maken van de beleidskeus over de voor Nederland ideale strategie voor landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

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

Hoogachtend,

Prof. dr. J.A. 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 (2)**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2006/04WBO, Den Haag, 7 december 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](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/04WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN-10: 90-5549-624-3

ISBN-13: 978-90-5549-624-2

---

---

# Inhoud

---

---

1	Inleiding	6
1.1	Aanpassing van lopend onderzoek naar screening op darmkanker	6
1.2	Vergunningaanvraag en de WBO	8
1.3	Leeswijzer	10
2	Toetsing vergunningaanvraag	11
2.1	Projectvoorstel	11
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid	13
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	18
2.4	Nut en risico	20
2.5	Belang van de volksgezondheid	23
3	Conclusie	24
	Literatuur	26
	Bijlage	34
A	De commissie	35

---

---

# Inleiding

---

## 1.1 Aanpassing van lopend onderzoek naar screening op darmkanker

Dit advies gaat over een voorgenomen aanpassing van een onderzoek in Nijmegen en Amsterdam naar de opkomst bij en de opbrengst en haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker, op initiatief van het Universitair Medisch Centrum in Nijmegen. Daarbij wordt nagegaan of voldaan is aan de voorwaarden die de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) aan het onderzoek stelt. De vaste Commissie WBO van de Gezondheidsraad voert de toetsing uit en adviseert de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over het verlenen van een vergunning.

In dit geval is het verzoek om aan het bestaande onderzoek in Nijmegen en Amsterdam een screeningstechniek toe te voegen: sigmoïdoscopie. Het totale onderzoek is erop gericht duidelijkheid te krijgen over de verwachte resultaten van verschillende screeningstechnieken bij de invoering van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland.

Die invoering wordt hier ook overwogen. Kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – is een belangrijk gezondheidsprobleem, waar met vroege opsporing veel bereikt kan worden. In 2003 werd darmkanker in Nederland bij 9 900 mensen vastgesteld ([www.ikc.nl](http://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.<sup>1</sup> Als de

---

ziekte in een vroeg stadium wordt vastgesteld (Dukes' stadium A) is de vijfjaars-overlevingskans groot, namelijk 90 procent. Deze kans daalt echter naar 40 procent of minder als de tumor uitgezaaid is ([www.darmkanker.info](http://www.darmkanker.info)). In 2005 zijn in Nederland 4 600 mensen aan darmkanker overleden ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)).

Om de waarde van vroege opsporing te onderzoeken is in een Amerikaans experiment en in drie Europese experimenten nagegaan of sterfte aan darmkanker verminderd kan worden via screening op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting met een *fecal occult blood test*: de zogenoemde FOBT-screening. De uitkomsten van deze vier *trials* geven overtuigend aan dat dit het geval is.<sup>2-6</sup> Sterfte aan darmkanker in de experimentele onderzoeksgroepen verminderde met vijftien tot twintig procent bij een aanbod van FOBT-screening om de twee jaar.

Dit is een reëel effect, maar als resultaat blijft het bescheiden. Dat heeft verschillende redenen. In de eerste plaats was de opkomst slechts rond de 50 procent.<sup>2,3,5</sup> Dat heeft te maken met de belasting voor de deelnemers: voor de standaardtest zijn zes ontlastingsmonsters (telkens twee van drie verschillende dagen) nodig zijn. Ook werd 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. Onder degenen die daadwerkelijk meededen aan de screening was de vermindering in sterfte aan darmkanker ongeveer 30 procent, dus bijna tweemaal zo groot als in de totale groep die screening aangeboden kreeg.<sup>2,4,7</sup>

In de tweede plaats was het effect bescheiden omdat de standaardtest die in de *trials* gebruikt werd niet erg gevoelig is. De sensitiviteit voor het opsporen van darmkanker is 50 tot 60 procent in een tweejaarlijks screeningsprogramma. Daarmee wordt darmkanker meestal wel in een vroeg stadium vastgesteld maar nauwelijks voorkomen. De standaardtest Hemocult wordt al dertig jaar gebruikt, en toont peroxidase aan op een met guajakhars geïmpregneerd kaartje.

Vanwege het beperkte effect wordt er veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar alternatieven voor de standaardtest. Zo zijn er immunochemische FOBT's, die hemoglobine aantonen: de zuurstof transporterende kleurstof in rode bloedcellen. Verder zijn er sigmoidoscopie 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 de verschillende FOBT-varianten en die tussen FOBT en sigmoidoscopie zal sterk afhangen van de te verwachten opkomst in het bevolkingsonderzoek, de mogelijkheid om de capaciteit voor colonoscopie en pathologisch

onderzoek 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<sup>8-12</sup>, haalbaarheidsonderzoek te doen, voordat besloten wordt over het geleidelijk invoeren van landelijk bevolkingsonderzoek.<sup>1,13,14</sup> Verder werd aanbevolen daarbij ook sigmoidoscopie te betrekken en deze vorm te vergelijken met FOBT-screening.<sup>1,13,14</sup> Als eerste moet echter worden onderzocht welke FOBT-variant voor Nederland het beste is. Haalbaarheidsonderzoek kan dat op korte termijn duidelijk maken.

Veel landen zijn intussen al begonnen met screening op darmkanker. Dit gebeurt op verschillende manieren. In landen als Duitsland, Italië, Japan en de Verenigde Staten heeft de screening niet plaats in de vorm van georganiseerd bevolkingsonderzoek, of alleen regionaal, maar wordt het overgelaten aan het particulier initiatief of aan zorgverzekeraars. Australië, Finland, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk zijn begonnen met het gefaseerd invoeren van landelijk bevolkingsonderzoek met FOBT.<sup>15-17</sup> In Nederland wordt dit ook overwogen.<sup>18</sup> De beleidsgroep (thans: stuurgroep) 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 (in plaats van 2010) kan worden begonnen met geleidelijke invoering van het bevolkingsonderzoek.<sup>19</sup>

In deze context past het Nijmeegse onderzoek waarvoor nu een vergunning is aangevraagd, en waarover dit advies gaat.

---

## 1.2 Vergunningaanvraag en de WBO

Op 22 november 2006 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport advies over een vergunningaanvraag van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen. De aanvraag gaat over een aanpassing van een lopend onderzoek in de regio’s Amsterdam en Nijmegen naar de opkomst bij en de opbrengst en uitvoerbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker, waarvoor de aanvrager in december 2005 vergunning kreeg van de minister.

De vergunningaanvraag moet volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek worden voorgelegd aan de Gezondheidsraad. De WBO trad op 1 juli 1996 in werking.<sup>20</sup> Hij is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, en voorziet in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn 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).

Komt de beoogde aanpassing in het Nijmeegse onderzoek in aanmerking voor deze toetsing? De commissie oordeelt dat het beoogde project 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 mannen en vrouwen tussen 50 en 75 jaar screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT. De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen' plaatsheeft. De mensen die gebruikmaken van het screeningsaanbod krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen. Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want het is gericht op kanker.

Dit vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is tevens wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO.

---

### 1.3 Leeswijzer

In het volgende hoofdstuk toetst de commissie het in de vergunningaanvraag beschreven project. De toetsing heeft alleen betrekking op de voorgenomen aanpassing en niet op het hoofdonderzoek, want daarvoor heeft de minister al vergunning verleend. Voor een goed begrip worden delen uit het vorige advies van de commissie herhaald, soms aangevuld met nieuwe informatie.

---

## Toetsing vergunningaanvraag

---

### 2.1 Projectvoorstel

---

#### 2.1.1 Onderzoeksvragen

Voor het slagen van een screeningsprogramma is de opkomst van groot belang. In het Nijmegen-Amsterdam-project waarvoor de aanvrager in december 2005 vergunning kreeg, worden twee uitnodigingsvarianten (met uitnodigingsbrieven die wel of niet door de eigen huisarts zijn ondertekend) vergeleken. Bovendien zouden drie tests vergeleken worden op basis van randomisatie: de conventionele FOBT (HemOccult) en twee immunochemische FOBT-varianten.

In het advies dat de Commissie WBO eerder over de betreffende vergunningaanvraag heeft uitgebracht, werd de aanvrager in overweging gegeven om een van de varianten (ImmoCARE-C) te laten vallen, omdat daar nog weinig ervaring mee was ([www.gr.nl](http://www.gr.nl)).<sup>21</sup> Naar aanleiding daarvan besloot de aanvrager als screeningsmethode ImmoCARE-C te vervangen door sigmoidoscopie in de zogenoemde huisartsentak.

Dit aangepaste deel van het project wordt gefinancierd door zorgverzekeraars. De huisartsentak zal volgens plan 12 500 proefpersonen tellen, naast het 20 000 personen omvattende deel van het project in de regio's Nijmegen en Amsterdam dat door ZonMw gefinancierd wordt.

---

De toevoeging van sigmoidoscopie noopte tot het aanvragen van een aanvullende vergunning. Die aanvraag is het onderwerp van het huidige advies.

---

### 2.1.2 *Onderzoeksplan*

De aanvrager wil de opkomst, opbrengst en uitvoerbaarheid van screening met sigmoidoscopie bestuderen en direct vergelijken met twee vormen van FOBT-screening: de standaardtest (HemOccult) en de immunochemische FOBT-variant OC-Sensor. Het project heeft de opzet van een experiment op basis van randomisatie. Het heeft een looptijd van twee jaar (screeningsfase: vijftien maanden).

Voor de huisartsentak worden in de regio Nijmegen 12 500 personen tussen 50 en 75 jaar uitgenodigd: 5 000 voor sigmoidoscopie, 2 500 voor de standaard FOBT en 5 000 voor de immunochemische FOBT. Zij worden geselecteerd uit praktijkbestanden van huisartsen. De naam van de betrokken huisarts wordt gebruikt in de uitnodiging, maar de uitnodigingen worden centraal verstuurd. De onderzoekspopulatie wordt willekeurig verdeeld in drie groepen, rekening houdend met hun sociaal-economische achtergrond (*matching* op postcodegebied).

Na deze randomisatie krijgen de betrokken personen een uitnodiging om deel te nemen aan het experiment, een brochure met algemene informatie over screening op darmkanker, en testmateriaal voor de toegewezen FOBT of een uitnodiging voor sigmoidoscopie.

Personen die niet reageren op de uitnodiging krijgen eenmaal een herinneringsuitnodiging toegestuurd. De sigmoidoscopie zal in een speciaal centrum worden verricht. Degenen met een positieve uitslag van de FOBT of sigmoidoscopie worden uitgenodigd voor colonoscopie in het centrum.

Enkele weken na de uitnodiging om deel te nemen aan het onderzoek krijgen alle uitgenodigde personen drie korte vragenlijsten toegestuurd, toegespitst op respectievelijk redenen om niet of wel deel te nemen, kwaliteit van leven (Euro-Qol 5d), en angst en depressie (HADS).

---

### 2.1.3 *Uitkomstmaten*

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 opkomst van ten minste 45 procent. Bij de evaluatie van de opkomst zullen persoonskenmerken betrokken worden, zoals etniciteit en sociaal-economische status.

Naast de primaire uitkomstmaat zullen de resultaten van het project worden gebruikt om de opbrengst en haalbaarheid van landelijk bevolkingsonderzoek te

---

verkennen. Zo kunnen de testprestaties worden vergeleken (percentage testpositieven, positief voorspellende waarde, detectiecijfer, kenmerken van adenomen, stadiumverdeling en locatie van invasieve darmkanker) en levert het project informatie over de kwaliteit van de uitvoering van sigmoidoscopie en colonoscopie (*compliance, completion rate*), de benodigde arbeidskrachten en middelen. Met de gegevens worden nieuwe modelberekeningen gemaakt van de kosten en effecten van landelijk bevolkingsonderzoek.

---

## **2.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid**

---

### **2.2.1 Uitgangspunten**

Het voorgestelde project heeft als uitgangspunt dat OC-Sensor en vooral sigmoidoscopie gevoeliger zijn voor het opsporen van voortgeschreden neoplastische afwijkingen (een verzamelterm voor darmkanker en hoogrisico-adenomen) dan de standaardtest voor FOBT-screening, met behoud van een aanvaardbare specificiteit (weinig foutpositieve screeningsuitslagen). Zijn deze verwachtingen realistisch? Is met de alternatieve tests een ten minste even grote opkomst haalbaar als bij een screeningsaanbod met de standaardtest?

#### **Prestaties immunochemische test (OC-Sensor)**

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 ten minste 70 tot 80 procent voor darmkanker in plaats van 50 tot 60 procent.<sup>22-24,25-28</sup> 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.<sup>22,25,27-29</sup>

De aanvrager heeft gekozen voor OC-Sensor omdat dit de enige kwantitatieve, volledig geautomatiseerde immunochemische FOBT met CE-certificaat is die in Nederland beschikbaar is. In verschillende landen (Italië, Israël, Japan, Argentinië) bestaat ervaring met deze immunochemische FOBT of een voorloper ervan (OC-Hemodia).<sup>30, 31-39</sup> OC-Sensor 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.<sup>33,36-38</sup>

Als OC-Sensor gevoeliger is dan Hemocult, de enige bewezen effectieve test, mag men aannemen dat OC-Sensor ook een gunstiger effect heeft op sterfte aan darmkanker. De bevinding dat 75 tot 78 procent van de gevallen van darmkanker die met OC-Sensor worden ontdekt, in een vroeg stadium verkeert (Dukes' stadium A of B) en de uitkomsten van patiëntcontroleonderzoek geven hier steun aan.<sup>24,32,36,39,40</sup>

Er is echter nog onderzoek op grotere schaal nodig naar de testprestaties, ook in Nederland, en vooral naar de optimale grenswaarde voor een positieve testuitslag. Deze grenswaarde moet voor elk land opnieuw vastgesteld worden. De positief voorspellende waarde van de test hangt ervan af hoe vaak de betreffende ziekte in een bepaald land voorkomt en dat verschilt per land. De standaard FOBT heeft een vaste grenswaarde van 2 microgram (2 000 nanogram) hemoglobine per milliliter. Als grenswaarde voor een positieve testuitkomst van de OC-Sensor heeft de aanvrager 50 ng/ml gekozen. Dit vindt de commissie een goede keus. Onderzoeksresultaten doen vermoeden dat de optimale grenswaarde ligt tussen 50 en 200 ng/ml.<sup>22,27,36</sup>

Wat het beste afkappunt voor Nederland is, zal worden nagegaan met de positief voorspellende waarde bij verschillende afkappunten. De commissie gaat ervan uit dat daarnaast technieken als ROC-analyse worden gebruikt.

### Testprestaties sigmoïdoscopie

Met sigmoïdoscopie kan de darmwand in beeld worden gebracht. Van verdachte afwijkingen wordt een stukje weefsel (een biopt) afgenomen voor pathologisch onderzoek. Bij bepaalde afwijkingen wordt de uitkomst van de screening als positief beschouwd en wordt geadviseerd de gehele dikke darm te onderzoeken (colonoscopie). Dit is het geval 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.<sup>41,42</sup>

Met sigmoïdoscopie worden veel meer mensen met voortgeschreden neoplasie opgespoord dan bij screening met een immunochemische FOBT.<sup>29,43</sup> 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).<sup>29,44, 45-47</sup> Dit percentage is iets gunstiger dan bij FOBT-screening (72 procent)<sup>3,5,11,12</sup> en aanzienlijk gunstiger dan in een situatie zonder screening gebruikelijk is, met name voor het laatste (distale) deel van de dikke darm.<sup>48</sup>

---

De uitkomsten van verschillende studies en modelberekeningen geven aan dat screenen met sigmoïdoscopie gevoeliger is dan FOBT-screening en dat op grond daarvan een grotere daling in sterfte aan darmkanker te verwachten is.<sup>29,47,49-55,56,57</sup>

Of screening met sigmoïdoscopie sterfte aan darmkanker in de praktijk inderdaad sterker kan verminderen dan FOBT-screening moet echter nog blijken. De uitkomsten van experimenten met eenmalige screening in het Verenigd Koninkrijk en Italië worden 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 kregen.<sup>41,44</sup>

### Opkomst bij FOBT-screening

Proefpersonen die ingeloot worden voor FOBT-screening krijgen een uitnodiging met testmateriaal thuis toegezonden. De uitnodiging wordt eventueel gevolgd door een eenmalige, schriftelijke herinnering. Met deze benadering worden wisselende resultaten behaald. Met de standaardtest loopt de opkomst voor FOBT-screening uiteen van 30 tot 67 procent.<sup>2,4,59</sup>

Er zijn de commissie geen betere alternatieven voor het toesturen van een thuisstest bekend die ook praktisch bruikbaar zijn. Wordt het screeningsaanbod stapsgewijs gedaan, 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, dan is de animo voor deelname veel kleiner. Een grotere participatie kan worden bereikt met huisbezoeken<sup>60</sup> maar dit is onuitvoerbaar op landelijke schaal en bovendien opdringerig. Er is nog een variant mogelijk: 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 de patiënt echter weinig bedenktijd, heeft een gevoeligheid van nog geen vijf procent en wordt dan ook sterk ontraden.<sup>61</sup> Verder blijkt een opkomst van meer dan 80 procent bereikt te kunnen worden in 'gesloten' populaties, zoals werknemers van een bedrijf, of als huisartsen zelf screening aanbieden tijdens een consult en dan een testkit meegeven.<sup>12,36,62,63</sup> Het is echter 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.<sup>29,44</sup>

De keus voor het toesturen van testkits is dus gerechtvaardigd. Volgens de aanvrager levert het ondertekenen van de uitnodigingsbrief door de huisarts daarbij mogelijk een grotere response op dan centraal uitnodigen. De literatuur laat hierover geen duidelijke uitspraak toe. Betrokkenheid van de huisarts in enigerlei vorm bij screenen op kanker vergroot de opkomst vaak, maar niet altijd.<sup>2,3,5,29,25,30,64,65</sup> Positieve ervaring bij screening op baarmoederhalskanker<sup>66,67</sup> hoeft niet te gelden voor screening met een thuistest. Eén onderzoek naar FOBT-screening liet zien dat de opkomst groter is als de huisarts de uitnodigingsbrief ondertekent in plaats van een onbekende persoon of organisatie.<sup>68</sup> Daarom werden de deelnemers aan de FOBT-*trial* in Nottingham destijds uitgenodigd via de huisarts.<sup>3</sup> Om de werkbelasting van huisartsen te beperken is in het Verenigd Koninkrijk echter besloten van deze procedure af te zien. Daar ondertekenen de organisatoren van het bevolkingsonderzoek voortaan zelf de brieven. Dit heeft niet tot een merkbare vermindering van de response geleid. Een voordeel is bovendien dat het uitnodigingsbeheer controleerbaar is.<sup>10,11</sup>

De aanvrager verwacht een opkomst van ten minste 45 procent. Er zijn aanwijzingen dat de deelnamegraad bij toepassing van een immunochemische test groter is dan bij de standaardtest.<sup>25,30,64</sup> 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 buisjes gebruikt met een borsteltje aan de binnenzijde van de schroef dop, in plaats van testkaarten en spatels. Dit maakt de monsterafname eenvoudiger, gebruiksvriendelijker 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 Nijmegen-Amsterdam onderzoek.

### Opkomst bij screening met sigmoïdoscopie

De aanvrager verwacht voor screening met sigmoïdoscopie een opkomst van ten minste 45 procent. 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.<sup>69</sup> In de buitenlandse literatuur lopen de opkomstcijfers sterk uiteen, van 10 tot 80 procent.<sup>29,55</sup> In de Britse en Italiaanse onderzoeken naar de doeltreffendheid van eenmalige sigmoïdoscopie was de deelnamegraad 39 respectievelijk 24 procent.<sup>41,43</sup> Omdat het onderzoeksprotocol in beide *trials* tot een omslachtige benadering dwong, zonder mas-



samediale ondersteuning en zonder de mogelijkheid mensen eventueel te herinneren aan het screeningsaanbod, lijkt een grotere opkomst haalbaar.<sup>29,65,70,71</sup>

Onderzoek naar ervaringen met sigmoïdoscopie laat gunstige uitkomsten zien.<sup>43,72,73</sup> De voorbereiding van de darm wordt als het meest belastende 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 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.<sup>74,75</sup> Zelfs dit is nog betrekkelijk jong. In Engeland en Finland vormen mensen tussen de 60 en 70 jaar de doelgroep van het bevolkingsonderzoek.<sup>15-17</sup> In Nederland is een op de drie mensen bij wie de diagnose ‘darmkanker’ wordt gesteld, 75 jaar of ouder.<sup>1</sup> De helft van de patiënten die in 2005 aan darmkanker stierven, was 75 jaar of ouder (<http://statline.cbs.nl>). 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.<sup>11,75,76</sup> Onderzoek naar de optimale leeftijd voor eenmalige screening met sigmoïdoscopie kwam uit op 55 jaar.<sup>57</sup> In de consensusbijeenkomst over darmkankerscreening die in 2005 in Zwolle werd gehouden, werd aanbevolen te onderzoeken of het wel doelmatig is om de leeftijdsgroep 50 tot 55 jaar te betrekken bij een eventueel bevolkingsonderzoek in Nederland.<sup>14</sup>

De aanvrager heeft de leeftijdscategorie 50 tot en met 74 jaar als doelgroep gekozen. De commissie stemt in met deze ruim genomen doelgroep. De optimale leeftijdsgrenzen staan nog niet vast. Het voorgestelde project kan zo juist belangrijke gegevens leveren voor nieuwe modelberekeningen.<sup>51</sup>

---

### 2.2.3 Dieet- en medicatiebeperking

De deelnemers aan de vier buitenlandse FOBT-*trials* kregen het advies om enkele dagen voor en tijdens het afnemen van fecesmonsters voeding met veel peroxidasen (groente, fruit, rood vlees) en bepaalde medicamenten (NSAID's, hoge doses vitamine C) te vermijden. Dit werd gedaan om het aantal foutpositieve en (in verband met vitamine C) foutnegatieve testuitslagen van de stan-

---

daardtest te beperken. In het beoogde project wordt dit advies echter achterwege gelaten.

De commissie vindt dit gerechtvaardigd. Het adviseren van beperkingen kan de opkomst verminderen,<sup>80</sup> terwijl onderzoek uitwijst dat dieetvoorschriften overbodig zijn. Zij hebben geen invloed op de specificiteit.<sup>77,78</sup> Vitamine-C-suppletie van meer dan 250 mg per dag is ongebruikelijk.<sup>79</sup>

---

#### 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’. De commissie gaat ervan uit dat in het onderzoek naar de optimale grenswaarde voor een positieve uitslag van OC-Sensor gebruikelijke technieken als ROC-analyse zullen worden gebruikt.

---

### 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.<sup>20</sup> 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.<sup>20</sup>

---

#### 2.3.1 *Informatiebrochure*

De commissie heeft weinig op te merken over de informatiebrochure voor potentiële deelnemers. De mededeling dat het aantal gevallen van darmkanker in Nederland de afgelopen jaren ‘sterk toegenomen’ is behoeft enige relativering, bijvoorbeeld door hieraan toe te voegen: ‘...,vooral door veroudering van de bevolking.’

De waarschuwing tegen een hoge consumptie van ‘rood’ vlees vindt de commissie voorbarig. Het is niet duidelijk of vlees bij het huidige consumptiepatroon in Nederland leidt tot een grotere kans op darmkanker. De meeste studies (waaronder vrijwel alle Europese) vonden geen risicoverhogend effect.<sup>81</sup>

---

---

### 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.<sup>82-85</sup>

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, met als enige verschil de instructies voor het gebruik van of de voorbereiding voor de toegewezen test. 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 koos de aanvrager 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 een testaanbod zou neerkomen op een stapsgewijze benadering, waarvan bekend is dat dit de opkomst vermindert.<sup>41,43</sup> 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 het verschil in opkomst tussen screeningsvarianten wordt hier dan ook met prerandomisatie gewerkt.<sup>5,29,30,64,86,59</sup>

---

### 2.3.3 Conclusie

De commissie vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de genoemde zorgvuldigheidseisen. 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 opmerkingen van de commissie in 2.3.1.

---

## 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 opkomst in een eventueel bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. Het levert informatie over eventuele verschillen in opkomst tussen de drie screeningsvarianten naar leeftijdsgroep, regio en sociaal-economische klasse.

Verder kunnen de testprestaties worden vergeleken (percentage testpositieven, positief voorspellende waarde, detectiecijfer, 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*). Ook zijn aanvullende gegevens te verwachten om het simulatiemodel te kunnen bijstellen en nieuwe modelberekeningen uit te kunnen voeren.<sup>51</sup>

Met het Rotterdamse project kan het onderzoek in Nijmegen vervolgens ook de basis zijn voor een eventuele screenings-*trial* om sigmoïdoscopie en FOBT-screening te vergelijken, nu met sterfte aan darmkanker als uitkomstmaat, als de in 2007 te verwachten uitkomsten van de trials in het Verenigd Koninkrijk en Italië daartoe aanleiding geven.<sup>41,43</sup>

---

De uitkomsten in de regio's Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam zullen worden vergeleken in een gemeenschappelijk eindrapport. Het wetenschappelijk nut wordt versterkt door de al op gang gekomen onderlinge afstemming (screeningstests, 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 is begonnen.

---

#### 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 ernstige ziekte en sterfte door uitzaaiingen van darmkanker kleiner wordt. De eerder genoemde sterftevermindering met vijftien tot twintig procent gold voor de totale 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.<sup>2,4,7</sup> Met een immunochemische FOBT of sigmoidoscopie wordt een grotere 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 na een positieve screeningsuitslag achteraf bezien onnodig, terwijl dit een vervelend onderzoek is met een (kleine) kans op ernstige verwickelingen, zoals een bloeding of perforatie. In het voorgenomen onderzoek zal de belasting voor de deelnemers geëvalueerd worden. In een apart project in Amsterdam wordt onderzocht in hoeverre er na een positieve screeningsuitslag kan worden volstaan met CT-colonografie ('virtuele colonoscopie'), een minder belastend onderzoek dan conventionele (optische) colonoscopie.

Van de deelnemers aan screening met sigmoïdoscopie wordt naar verwachting ruim 5 procent verwezen voor colonoscopie en wordt bij 0,3 procent darmkanker vastgesteld.<sup>41</sup> De mensen bij wie naar aanleiding van de screening een hoogrisico-adenoom wordt verwijderd, krijgen het advies zich periodiek te laten controleren met colonoscopie volgens de bestaande richtlijnen.<sup>41,43,88</sup>

Bij endoscopie is er een (kleine) kans op ernstige complicaties. Volgens de commissie is de kans dat bij screening met sigmoïdoscopie een scheurtje (perforatie) van de darmwand ontstaat 2 tot 3 per 100 000.<sup>41,43,49,55,86,89-92</sup> Mensen die een colonoscopie ondergaan wegens een positieve screeningsuitkomst (FOBT, sigmoïdoscopie) hebben een kans van 10 per 10 000 op perforatie en een kans van 14 per 10 000 op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname.<sup>41,43,49,86,93,94</sup>

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. Onderzoek hiernaar is de commissie echter niet bekend.

---

### 2.4.3 *Kosten en effecten*

De uitkomsten van modelberekeningen wijzen op een gunstige verhouding tussen kosten en effecten van FOBT-screening.<sup>95,96</sup> Uit gegevens van de Deense en Engelse trials zijn de kosten per gewonnen levensjaar van FOBT-screening met de Hemocult-test eens per twee jaar berekend op 1600 pond sterling.<sup>75,96</sup> Dit verhoudingscijfer is lager (gunstiger) dan dat van bevolkingsonderzoek naar borstkanker en veel lager dan dat van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.

Hoe de precieze 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 sigmoïdoscopie een nog gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan screenen met de standaardtest.<sup>51,97</sup>

---

### 2.4.4 *Kwaliteitsborging*

Volgens verschillende onderzoeken kunnen endoscopisten aanzienlijk verschillen in prestaties, ook als zij hetzelfde protocol volgen.<sup>98-100</sup> Dit wordt niet verklaard door verschillen in klinische ervaring. Wel bleek dat ervaring met *screening* tot de beste prestaties leidde.<sup>100</sup>

---

De kwaliteit hangt verder af van de organisatie van het bevolkingsonderzoek en de aansluiting ervan op de curatieve zorg. Als het vervolgonderzoek na een positieve screeningstest in elk willekeurig ziekenhuis kan worden uitgevoerd, bestaat het risico dat de winst door vroege opsporing tenietgedaan wordt door problemen bij het doorverwijzen of door het ontbreken van voldoende ervaring en specifieke bijscholing bij de betrokken medisch specialisten.<sup>12,101</sup>

Om dit risico te vermijden heeft bijvoorbeeld bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Engeland, Finland en Zweden het vervolgonderzoek plaats binnen de screeningsorganisatie, in *assessment centres*. Een andere optie is het vormen van een netwerk van ‘mammaklinieken’, naar Amerikaans voorbeeld, in daarvoor geschikte ziekenhuizen. Daar kunnen alle vrouwen, binnen of buiten het kader van bevolkingsonderzoek, terecht voor *state of the art*-diagnostiek en behandeling.<sup>101,102</sup> Gespecialiseerde centra kunnen winst leveren in termen van overleving, toegankelijkheid van specifieke diagnostische technieken, wachttijd en tevredenheid.<sup>103-106</sup>

Het projectvoorstel voorziet in kwaliteitsborging voor de uitvoering van de screening. Sigmoidoscopie en vervolgonderzoek hebben plaats in een speciaal centrum. De commissie onderstreept het belang hiervan en gaat ervan uit dat het beoogde project bijdraagt aan de uitwerking van een landelijk systeem voor kwaliteitsborging.

---

#### 2.4.5 Conclusie

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het haalbaarheidsonderzoek, de kwaliteitsborging 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 Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen voor een onderzoek naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In het project worden, zo is het plan, 12 500 personen tussen 50 en 75 jaar in de regio Nijmegen uitgenodigd voor screening.

Het voorgestelde haalbaarheidsonderzoek heeft een experimentele opzet op basis van randomisatie. Er worden drie screeningsvarianten vergeleken: sigmoidoscopie 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 voldaan wordt aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de brochure voor de deelnemers tegemoetkomt aan de opmerkingen van de commissie in paragraaf 2.3.1.

Gezien de door haar uitgevoerde toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het voorgestelde project berust op prerandomisatie.

Tot slot vindt de commissie 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.’

---



Op grond van deze toetsing stelt de commissie de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen, op voorwaarde dat de brochure voor deelnemers tegemoetkomt aan de opmerkingen van de commissie in 2.3.1.

De commissie gaat ervan uit dat voldaan wordt aan de subsidievoorwaarden van samenwerking en afstemming met het haalbaarheidsonderzoek in Groot-Rijmond en Maastricht. Zij gaat er verder van uit dat in het onderzoek naar de optimale grenswaarde voor een positieve uitslag van OC-Sensor gebruikelijke technieken, zoals ROC-analyse, gebruikt zullen worden.

---

# 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 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 (1): 29-32.
  - 5 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen 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 Steinmetz J, Spyckerelle Y, Gueguen R, Dupre C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 (6-7): 832-837.
- 13 Ballegooijen van M. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Rotterdam: Erasmus MC, Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2003.
- 14 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.
- 15 Anonymous. Screening for bowel cancer starts in UK. *BMJ* 2006; 332: 990.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Nadere standpuntbepaling bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 15 mei 2006 van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer.
- 19 Bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 22 augustus van de beleidsgroep Nationaal Programma Kankerbestrijding aan de Directeur-Generaal Volksgezondheid van het Ministerie van VWS.
- 20 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.
- 21 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/03WBO.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (10 Suppl): S78-S84.
- 25 Young G.P, 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.
- 26 Smith A, Young G.P, Cole S.R, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107 (9): 2152-2159.
-

- 27 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S e.a. Comparison of a guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut* 2006.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
-

- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Hoff G, Sauar 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
-

- 55 Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar 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.
- 56 Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin ., 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.
- 57 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.
- 59 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.
- 60 Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ e.a. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 (3): 209-213.
- 61 Collins JF, Lieberman 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 (2): 81-85.
- 62 Souques M, Zummer K. [The Hemocult II test: results of 16 years of screening tests at the Tumor Prevention Service of the City of Paris]. *Presse Med* 2000; 29 (18): 983-986.
- 63 Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. 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 Screen* 1997; 4 (3): 147-151.
- 64 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.
- 65 Corbett M, Chambers SL, Shadbolt B, Hillman LC, Taupin D. Colonoscopy screening for colorectal cancer: the outcomes of two recruitment methods. *Med J Aust* 2004; 181 (8): 423-427.
- 66 Palm I, Kant A. General practice-based call system for cervical cancer screening: Attendance rate, participation of women with higher risk and quality assurance [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen; 1997.
- 67 Tacken MA, Braspenning JC, Hermens RP, Spreeuwenberg PM, van den Hoogen HJ, de Bakker DH e.a. Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization. *Eur J Public Health* 2006.
- 68 Pye G, Christie M, Chamberlain JO, Moss SM, Hardcastle JD. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42 (1): 66-71.
-

- 69 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.
- 70 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.
- 71 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.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 The guide to clinical preventive services 2005. Recommendations of the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- 75 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998; 7 (1): 9-20.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 Fletcher RH. Diet for fecal occult blood test screening: help or harm? *Eff Clin Pract* 2001; 4 (4): 180-182.
- 80 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.
- 81 De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
- 82 Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatie nr 1999/04WBO.
- 83 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.
- 84 Informed consent en prerandomisatie. Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatie nr A99/04.
- 85 Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 2006-2007, 29 963, nr.4. 2006. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2006.
-

- 86 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.
- 88 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO; 2002.
- 89 Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby J.V. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123 (6): 1786-1792.
- 90 Maule WF. Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 1994; 330 (3): 183-187.
- 91 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.
- 92 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.
- 93 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.
- 94 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.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 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.
- 101 Holland R. Met vroege ontdekking zijn wij er nog niet. Oratie. Nijmegen: KU Nijmegen; 2000.
- 102 Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348 (9023): 313-318.
-



- 103 Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349 (22): 2117-2127.
- 104 Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ* 1996; 312 (7024): 145-148.
- 105 Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C. Specialisation and breast cancer survival in the screening era. *Br J Cancer* 2003; 88 (11): 1708-1712.
- 106 Kingsmore D, Hole D, Gillis C Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90 (10): 1920-1925.

---

A De commissie

---

## **Bijlage**

---

## De commissie

- 
- prof. dr. H. Rigter, *voorzitter*  
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC Rotterdam
  - dr. E.M.A. Bleiker  
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
  - dr. J.H. Dekker  
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
  - prof. dr. J.J.M. van Delden  
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. mr. dr. J.C.J. Dute  
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC Rotterdam; Universiteit Maastricht
  - prof. dr. L.P. ten Kate  
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
  - prof. dr. M.H. Prins  
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
  - dr. P.G. Reulings, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
  - prof. dr. F. Sturmans  
emeritus hoogleraar epidemiologie en gezondheidsbeleid; Erasmus MC Rotterdam
-

- dr. P.M.M. Beemsterboer, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- W.A. van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag.