

---

**Wet bevolkingsonderzoek:  
screenen op darmkanker via  
individuele risicoprofielen**

---







Aan de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies '*Wet bevolkingsonderzoek:  
screenen op darmkanker via individuele risicoprofielen*'  
Uw kenmerk : PG/ZP 2 689 170  
Ons kenmerk : U-1428/WvV/tvdk/272-V9  
Bijlagen : 1  
Datum : 21 december 2006

Mijnheer de minister,

Op 8 juni vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam. Dit in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar een vorm van getrapte screening op darmkanker, op basis van individuele risicoprofilering. Dit onderzoek is gekoppeld aan het bestaande screeningsaanbod van NIPED. De aanvraag werd op 25 augustus en 6 oktober 2006 in aangepaste vorm opnieuw ingediend.

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:  
screenen op darmkanker via  
individuele risicoprofielen**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2006/06WBO, Den Haag, 21 december 2006

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk 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. Wet bevolkingsonderzoek: screenen op darmkanker via individuele risicoprofielen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/06WBO.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN-10: 90-5549-628-6

ISBN-13: 978-90-5549-628-0

---

---

# Inhoud

---

---

1	Inleiding 9
1.1	Individuele risicoprofilering 9
1.2	Screening op darmkanker 10
1.3	Vergunningaanvraag en toetsing aan de WBO 11
1.4	Afbakening 13
<hr/>	
2	Toetsing 15
2.1	Het projectvoorstel 15
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid 17
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 21
2.4	Nut en risico 22
2.5	Belang van de volksgezondheid 24
<hr/>	
3	Conclusie 25
<hr/>	
	Literatuur 27
<hr/>	
	Bijlage 33
A	De commissie 35

---





---

# Inleiding

---

## 1.1 Individuele risicoprofilering

Dit advies gaat over een vergunningaanvraag voor selectieve screening op darmkanker via individuele risicoprofilering. Vroege opsporing van ziekten (screening, bevolkingsonderzoek) gebeurt op tal van manieren, die moeilijk te rubriceren zijn. Door de overheid georganiseerd bevolkingsonderzoek is meestal gericht op één ziekte (*monophasic screening*) en bedoeld voor een omschreven categorie van de bevolking, louter bepaald op basis van kenmerken als leeftijd en geslacht (universele screening). Daarnaast bestaan er vormen van screening die op verscheidene ziekten of risicofactoren tegelijkertijd gericht zijn (*multiphasic screening*). Voorbeelden zijn screening met hielprikbloed van pasgeboren kinderen op stofwisselingsziekten, het PMO oftewel preventief medisch onderzoek van werknemers, en veel vormen van commerciële screening (*check-ups, body scans*). Deze voorbeelden geven al aan dat de doelgroep ook hier goed omschreven kan zijn (pasgeborenen, bedrijfscollectieven) of onbegrensd (*direct access testing*). Weer een andere vorm is getrapte screening (selectieve screening of risicoprofilering). Daarbij wordt, in een wel of niet omschreven doelgroep, in eerste instantie gezocht naar hoogrisicogroepen. Dit gebeurt aan de hand van risicofactoren en met vragenlijsten en eventueel aanvullend onderzoek. Deze voorselectie kan ziektespecifiek plaatshebben of gericht zijn op verscheidene aandoeningen met gemeenschappelijke risicofactoren (geïntegreerde risicoprofilering).

---

Selectieve screening klinkt aantrekkelijk. Als de uiteindelijk te screenen groep eenvoudig valt te beperken tot een hoogrisicogroep hoeven er uiteindelijk minder mensen blootgesteld te worden aan de screeningstest, is de kans groter dat de op te sporen ziekte gevonden wordt, is de verhouding tussen bedoelde en onbedoelde gevolgen van screening gunstiger, en zijn de personele en materiaal-kosten lager dan bij universele screening.

Toch ligt de zaak niet zo eenvoudig. Noch afzonderlijk, noch in combinatie blijken risicofactoren (anders dan leeftijd en geslacht) een goed onderscheid te kunnen maken tussen personen die wel of niet in aanmerking komen voor screening. De risicofactoren vergroten wel het relatieve risico maar het absolute risico blijft gering. Het lukt niet de uiteindelijk te screenen groep dusdanig te beperken dat de voordelen ervan opwegen tegen de nadelen van het niet aanbieden van screening aan de personen die niet tot de hoogrisicogroep horen. Van meet af aan wordt de mogelijkheid van selectieve screening betrokken bij het besluit om wel of niet bevolkingsonderzoek naar een bepaalde ziekte in te voeren.<sup>1-7</sup> Tot dusver echter zonder succes.

In dit advies gaat het om een verzoek om wetenschappelijk onderzoek te doen naar selectieve screening op darmkanker. De selectie van mensen die in aanmerking komen voor colonoscopie (een kijkonderzoek van de darm met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht) is uitgebreider dan gebruikelijk door te screenen op onzichtbare sporen bloed in de ontlasting met een *fecal occult blood test*: de zogenoemde FOBT-screening. Ten eerste komen nu deelnemers met een positieve (afwijkende) uitslag van de FOBT in aanmerking voor colonoscopie. Ten tweede komen ook degenen met een negatieve FOBT in aanmerking voor colonoscopie, mits zij een vergrote kans op darmkanker hebben op basis van hun risicoprofiel. Het betreft dus strikt genomen een mengvorm van universele en selectieve screening. De uitkomst van het onderzoek moet volgens de aanvrager helpen bepalen wat de ideale strategie en doelgroep zijn voor een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De invoering daarvan wordt voor Nederland overwogen.

---

## 1.2 Screening op darmkanker

Bevolkingsonderzoek naar kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum) – hier kortweg aangeduid als darmkanker – staat internationaal volop in de belangstelling. Om de waarde ervan na te gaan, is in vier buitenlandse experimenten onderzocht of sterfte aan darmkanker verminderd kan worden via FOBT-screening. De uitkomsten van deze *trials* geven overtuigend aan dat dit het geval

---

is.<sup>8-12</sup> Sterfte aan darmkanker in de experimentele groepen verminderde met vijftien tot twintig procent bij een aanbod van FOBT-screening om de twee jaar.

Veel landen zijn intussen begonnen met screening op darmkanker. Dit gebeurt op verschillende manieren, maar steeds wordt de doelgroep louter bepaald door leeftijd, en niet door andere risicofactoren. In landen als Italië, Japan, Duitsland en de Verenigde Staten heeft de screening alleen regionaal plaats in de vorm van georganiseerd bevolkingsonderzoek, of 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>13-15</sup> In Nederland wordt dit ook overwogen.<sup>16,17</sup> Net als in andere landen wordt hier eerst in verschillende proefregio's (Maastricht, Nijmegen, Amsterdam, Rotterdam) de haalbaarheid van een landelijk bevolkingsonderzoek onderzocht.<sup>18-20</sup> In deze proefprojecten worden mannen en vrouwen tussen de 50 en 75 jaar uit de algemene bevolking (dus puur op basis van leeftijd) uitgenodigd voor de screening en worden de opkomst en opbrengst bij verschillende uitnodigingsvarianten en screeningstests vergeleken ([www.gr.nl](http://www.gr.nl)).<sup>21-24</sup>

---

### 1.3 Vergunningaanvraag en toetsing aan de WBO

Op 8 juni 2006 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport advies over bedoelde vergunningaanvraag van het NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam. De aanvraag betreft screening op darmkanker met colonoscopie op basis van geïntegreerde risicoprofilering. De aanvrager wil de waarde onderzoeken van geïntegreerde risicoprofilering bij vormen van kanker waarvoor al landelijke screeningsprogramma's bestaan of voorbereid worden. Volgens de aanvrager zijn er aanwijzingen dat er meer mensen willen meedoen aan geïntegreerde risicoprofilering dan aan klassiek (ziektespécifiek, alleen op basis van leeftijd aangeboden) bevolkingsonderzoek.<sup>26</sup> Ook zouden er meer mensen deelnemen aan het vervolgonderzoek na een positieve screeningsuitslag. Verder zou de sensitiviteit van geïntegreerde risicoprofilering groter zijn dan die van klassiek bevolkingsonderzoek, dat met verouderde, minder gevoelige technieken zou werken. Als geïntegreerde risicoprofilering niet leidt tot meer foutpositieve uitkomsten, zou dit effectiever zijn dan klassiek bevolkingsonderzoek. En tot slot zou het doelmatiger zijn dan klassieke, apart georganiseerde bevolkingsonderzoeken.

De vergunningaanvraag moet volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) worden voorgelegd aan de Gezondheidsraad. De WBO trad op 1 juli

---

1996 in werking.<sup>25</sup> De wet is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, en voorziet daarom 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 het beoogde project in aanmerking voor deze toetsing? De commissie oordeelt dat het project te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. NIPED biedt jaarlijkse gezondheidschecks aan via overeenkomsten met bedrijven. Bovendien gebeurt de screening ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want degenen die zich daarvoor aanmelden krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen. Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want het behelst screening op kanker.

De volgende vraag is of dit vergunningplichtige bevolkingsonderzoek tevens wetenschappelijk onderzoek is, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Ook dat is het geval. Dit betekent dat de commissie zal adviseren over het verlenen

---

van de vergunning. In dit advies toetst zij het voorstel dat op 25 augustus en 6 oktober 2006 in aangepaste vorm is ingediend.

---

#### **1.4 Afbakening**

NIPED heeft de aanvraag beperkt tot screening op darmkanker 'gezien de ziektespecifieke opzet van de vergunningprocedure voor de WBO'. NIPED kondigde aan dat vergelijkbare aanvragen zullen volgen voor screening op andere vormen van kanker. De commissie merkt echter op dat de WBO of de vergunningprocedure voor de WBO geen strikt ziektespecifieke opzet heeft. Door de ziektespecifieke uitwerking van de aanvraag betreft het advies van de commissie alleen het onderdeel van de risicoprofilering dat betrekking heeft op darmkanker. Het advies houdt geen oordeel in over het totale screeningspakket dat NIPED aanbiedt.



---

## Toetsing

---

### 2.1 Het projectvoorstel

Het voorgestelde project wordt gekoppeld aan het bestaande screeningsaanbod van NIPED. Bij het lopende aanbod worden met het NIPED-PreventieKompas risicoprofielen in kaart gebracht voor drie ziektecategorieën: hart- en vaatziekten, psychische aandoeningen en chronische ziekten. Deelnemers tussen de 50 en 75 jaar kunnen in het kader van het beoogde project ook voor darmkanker hun risicoprofiel laten opmaken, mits zij daar schriftelijk in toestemmen. Aan de hand hiervan worden personen met een vergrote kans op darmkanker geselecteerd en uitgenodigd voor colonoscopie.

Het PreventieKompas berust op drie modules, gekoppeld aan een statistisch-epidemiologisch kennissysteem. De modules bestaan uit een thuis in te vullen vragenlijst op het internet, een lichamelijk onderzoek in een door NIPED geselecteerd gezondheidscentrum of bedrijfsgeneeskundige dienst, en onderzoek van bloed, urine en ontlasting in een centraal laboratorium. Dit laatste behelst een eenmalige FOBT (OC-Sensor), dezelfde immunochemische test als in de proefregio's. De resultaten van de drie modules komen samen in de NIPED-computer. Daarmee worden een geïntegreerd risicoprofiel en een advies opgesteld en elektronisch verstuurd.

Als de FOBT een positieve uitkomst heeft of het risicoprofiel aangeeft dat de kans op darmkanker ten minste even groot is als voor iemand van 50 jaar met een positieve uitkomst van FOBT-screening, komen deelnemers in aanmerking voor

---

colonoscopie. Zij krijgen uitleg hierover van de huisarts of bedrijfsarts van het door NIPED geselecteerde centrum. Als zij toestemmen in colonoscopie worden zij verwezen naar een ziekenhuis dat samenwerkt met NIPED. De uitkomst wordt geregistreerd in de NIPED-computer.

Het project flankert studies naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in de regio's Maastricht, Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam. In die haalbaarheidstudies krijgen steekproeven uit de algemene bevolking screening op darmkanker aangeboden, puur op basis van leeftijd (tussen 50 en 75 jaar).

Het beoogde project heeft tot doel de opbrengst en haalbaarheid te evalueren van getrapte screening op darmkanker middels risicoprofilering. De uitkomst van het onderzoek moet volgens de aanvrager helpen te bepalen wat de ideale strategie en doelgroep voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland zijn.

De waarde van risicoprofilering wordt op twee manieren vergeleken met screening met een immunochemische FOBT. In de eerste plaats intern, in een (cohort)opzet waarbij elke deelnemer beide tests (FOBT en risicoprofilering) ondergaat en alleen degenen met een positieve uitkomst van FOBT of risicoprofiel vervolgens colonoscopie aangeboden zullen krijgen. In de tweede plaats worden de resultaten van individuele risicoprofilering extern vergeleken, namelijk met die van FOBT-screening in de proefregio's Amsterdam en Nijmegen.

Bij de evaluatie zullen de volgende parameters worden gebruikt:

- de 'participatiegraad': het aantal deelnemers aan het PreventieKompas in de leeftijd van 50 tot 75 jaar dat gebruikmaakt van het onderdeel risicoprofilering voor darmkanker
- de 'positiviteitsgraad': het percentage deelnemers bij wie het risicoprofiel uitwijst dat zij ten minste een even grote kans op zogenoemde voortgeschreden neoplastische afwijkingen (verzamelterm voor hoogrisico-adenomen en kanker) hebben als iemand van 50 jaar met een positieve uitkomst van FOBT-screening (aangeduid als 'de maatschappelijke testdrempel')
- de 'compliance': het percentage van de deelnemers die in aanmerking komen voor colonoscopie dat daadwerkelijk colonoscopie ondergaat
- het aantal deelnemers bij wie voortgeschreden neoplastische afwijkingen worden gevonden met colonoscopie en, in geval van darmkanker, het tumorstadium
- de relatieve sensitiviteit, relatieve specificiteit en positief voorspellende waarde (als uitkomstmaten voor de testprestaties bij de interne vergelijking).

Voor het onderzoek worden 15 000 mensen tussen 50 en 75 jaar benaderd die gebruikmaken van het NIPED-PreventieKompas. De aanvrager verwacht dit aantal mensen binnen twee jaar te bereiken. Uitgesloten van deelname aan het

---



beoogde onderzoek worden personen met een belaste familieanamnese die volgens de geldende richtlijnen in aanmerking komen voor verwijzing naar een polikliniek erfelijke tumoren. De aanvrager heeft berekend dat de omvang van het beoogde onderzoek voldoende statistisch onderscheidingsvermogen biedt bij de interne vergelijking of de kans op voortgeschreden neoplastische afwijkingen bij een positief risicoprofiel (dit wil zeggen de positief voorspellende waarde van individuele risicoprofilering) verschilt van de kans voor een 50-jarige met een positieve FOBT. Uitgaand van een participatiegraad van 45 procent en een positiviteitsgraad van 9 procent zou dan met een eenzijdig significantieniveau van 5 procent en een statistisch onderscheidingsvermogen van 80 procent kunnen worden uitgesloten dat de positief voorspellende waarde van risicoprofilering substantieel (ten minste 5 procent) lager is dan die van FOBT.

---

## **2.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid**

### *2.2.1 Uitgangspunten*

Volgens de aanvrager zijn er aanwijzingen dat er meer mensen willen meedoen aan geïntegreerde risicoprofilering dan aan klassiek bevolkingsonderzoek. De eerste en derde onderzoeksvraag (naar de participatiegraad en *compliance*) hebben hierop betrekking.

De commissie vindt de aanwijzingen die de aanvrager naar voren brengt mager. Zij zijn gebaseerd op een onderzoek in Taiwan, zonder deugdelijke controlegroep.<sup>26</sup> Verder meent zij dat de eerste onderzoeksvraag geen nuttige informatie zal opleveren als de participatiegraad berekend wordt op alleen het aantal deelnemers aan het PreventieKompas in plaats van op het totale aantal personen aan wie het PreventieKompas wordt aangeboden.

Een ander uitgangspunt van de aanvrager is dat risicoprofilering niet leidt tot meer foutpositieve uitkomsten dan FOBT-screening. Een hierop gerichte onderzoeksvraag ontbreekt echter, terwijl de onderzoeksopzet wel gelegenheid biedt deze kwestie te bestuderen.

---

### *2.2.2 Onderzoeksopzet*

Het beoogde onderzoek draait om de vraag of screening op darmkanker via risicoprofilering beter presteert dan (immunochemische) FOBT-screening. Valt deze vraag niet het meest overtuigend te beantwoorden met een experiment op basis van randomisatie?

---

De aanvrager vindt zo'n experiment niet nodig. Hij acht een cohortonderzoek, waarbij elke deelnemer wordt gescreend met beide tests (in dit geval risicoprofilering en FOBT) en alleen degenen met een afwijkende uitkomst invasief onderzoek (colonoscopie) ondergaan, wetenschappelijk verantwoord.<sup>27,28</sup> Met deze opzet valt volgens de aanvrager een betrouwbare uitspraak te doen over de testaccuratesse met als uitkomstmaten de relatieve sensitiviteit, relatieve specificiteit en positief voorspellende waarde.<sup>27,29</sup> In de tweede plaats vindt de aanvrager randomisatie niet gewenst. Dit zou beantwoording van de eerste onderzoeksvraag, naar de participatiegraad, doorkruisen. En tot slot vindt de aanvrager een cohortonderzoek doelmatiger dan een experiment omdat er dan minder proefpersonen nodig zijn.<sup>30</sup>

De commissie is het hier grotendeels mee eens. Omdat elke deelnemer beide tests ondergaat in het voorgestelde *paired screen-positive design* is randomisatie niet nodig, mits er wordt voldaan aan de gangbare methodologische eisen voor onderzoek naar diagnostische tests.<sup>30,31</sup> Blijkens de aanvraag gebeurt dit. Zo zal colonoscopie, de referentiestandaard, 'blind' plaatshebben, met dien verstande dat de maag-darm-leverarts die de colonoscopie verricht, niet zal weten of de aanleiding daarvoor een afwijkende uitkomst was van risicoprofilering dan wel van FOBT-screening.

De voorgestelde onderzoeksopzet heeft echter wel een beperking. Als een nieuwe test gevoeliger is dan de bestaande, is de volgende vraag of het vinden van extra gevallen van (voorloperafwijkingen van) kanker ofwel gezondheidswinst betekent ofwel overdiagnose. Zijn de extra gevallen kleinere, maar klinisch relevante (biologisch agressieve) afwijkingen of juist minder agressieve vormen van kanker die zonder screening nooit aan het licht gekomen zouden zijn? Deze vraag is niet te beantwoorden in de gekozen (transversale) opzet omdat alle voortgeschreden neoplastische afwijkingen die via risicoprofilering of met FOBT-screening worden gevonden, verwijderd worden. Of er sprake is van gezondheidswinst valt alleen uit te maken in een vervolgonderzoek, met een klassieke *trial* op basis van randomisatie.<sup>32</sup> Dan is op betrekkelijk korte termijn te beoordelen (door vergelijking van het aantal intervalekankers in de twee onderzoeksgroepen, en van het aantal gevallen van kanker in een laat stadium bij de volgende screeningsronde) of opsporing van meer afwijkingen bij risicoprofilering de kans op darmkanker sterker vermindert dan met FOBT-screening.

---

### 2.2.3 Externe vergelijking

Met het oog op de externe vergelijking van de opbrengst van FOBT-screening is gekozen voor dezelfde test en testprocedure als in het Amsterdam-Nijmegen

---

onderzoek (OC-Sensor). De te vergelijken onderzoeksgroepen verschillen echter in andere opzichten. Het beoogde onderzoek zal volgens plan worden uitgevoerd in bedrijfscollectieven en bij gepensioneerd bankpersoneel (vanaf 55 jaar). Voor het Amsterdam-Nijmegen onderzoek wordt een willekeurige steekproef uit de algemene bevolking uitgenodigd die representatief is voor de Nederlandse bevolking. Volgens de aanvrager hoeft dit geen bezwaar te zijn. Omdat leeftijd de belangrijkste risicofactor voor darmkanker is verwacht hij dat de meeste NIPED-deelnemers zullen komen uit de groep gepensioneerden, uit alle lagen van het bedrijf, en hun partners. Eventuele verschillen met de deelnemers in de proefregio's Nijmegen en Amsterdam kunnen worden opgemerkt via de demografische gegevens die met het PreventieKompas worden geregistreerd. Overigens zijn er geen kosten voor de deelnemers verbonden aan deelname aan het onderzoek.

De commissie heeft er begrip voor dat de externe vergelijking niet optimaal is. Zij neemt daarbij in aanmerking dat deze vergelijking niet de hoofdvraag van het beoogde onderzoek betreft en dat met de te verzamelen demografische gegevens zinvolle vergelijkingen mogelijk zijn. Voor de hand ligt om een modelmatige evaluatie uit te voeren, waarbij empirische gegevens uit de verschillende studies geïntegreerd worden. Uitwerking in deze richting ontbreekt echter in de aanvraag.

---

#### 2.2.4 *'Maatschappelijke testdrempel'*

De aanvrager stelt de testdrempel voor het uitvoeren van colonoscopie op basis van een 'positief' risicoprofiel gelijk aan de kans op voortgeschreden neoplastische afwijkingen voor iemand van 50 jaar met een positieve standaard FOBT, en kwalificeert deze grenswaarde als 'de maatschappelijk aanvaarde testdrempel'.

De keus voor zo'n vaste grenswaarde vindt de commissie niet goed onderbouwd en roept veel vragen op. Houdt de keus rekening met de komst van immunochemische tests en met de leeftijd? Omdat een immunochemische test deel zal uitmaken van de individuele risicoprofilering wordt het lastig om op grond van de uitkomsten te kunnen concluderen of een verschil in prestatie toe te schrijven is aan risicoprofilering of aan de FOBT-variant. De aanvrager gaat bij zijn berekening van het statistische onderscheidingsvermogen van het beoogde onderzoek uit van een testdrempel die overeenkomt met een kans van 40 procent op een voortgeschreden neoplastische afwijking. Het is niet duidelijk op welke empirische gegevens de aanvrager deze positief voorspellende waarde van 40 procent baseert. Bovendien hangt de voorspellende waarde van een test af van het afkappunt voor een positieve testuitslag, en is nog niet goed onderzocht welk afkappunt optimaal is.

---

Een alternatief is om leeftijdsafhankelijke drempelwaarden te kiezen. Iemands leeftijd hangt niet alleen samen met de kans op het krijgen van darmkanker maar ook met de te boeken gezondheidswinst. De winst in levensjaren is op hogere leeftijd uiteraard kleiner dan bij 50 jaar. Dit zou bij oudere deelnemers een grotere absolute kans (hogere drempel) rechtvaardigen voordat colonoscopie wordt geadviseerd dan bij jongere deelnemers.

---

### 2.2.5 *Risicoprofilering*

De onderzoeksliteratuur vermeldt verscheidene pogingen om een model te ontwikkelen voor risicoprofilering, maar geen bruikbare, gevalideerde voorbeelden.<sup>26,33,34</sup> De aanvrager heeft zelf een model ontwikkeld om de kans te berekenen dat iemand een voortgeschreden neoplastische afwijking heeft. Dit model behelst wetenschappelijke gegevens over het belang (uitgedrukt als relatief risico) van risicofactoren voor het hebben of krijgen van darmkanker. Of het model bruikbaar is voor screening moet blijken uit het beoogde onderzoek. De aanvrager gaat uit van een testdrempel die overeenkomt met een kans van 40 procent op een voortgeschreden neoplastische afwijking. Hoeveel deelnemers met een negatieve FOBT zullen deze testdrempel halen?

De commissie verwacht niet dat dit er veel zullen zijn. Uitgaande van 2 tot 4 procent positieve FOBT-uitslagen, een positief voorspellende waarde van 40 procent, en 4 tot 7 procent voortgeschreden neoplastische afwijkingen bij personen tussen de 50 en 75 jaar,<sup>35-39,59</sup> valt te berekenen dat de kans op een voortgeschreden neoplastische afwijking bij een negatieve FOBT 2,5 tot 6 procent is. Deze kans is kleiner dan die voor de algemene bevolking (4 tot 7 procent) en ligt nog ver onder de testdrempel van 40 procent.

Kan risicoprofilering de kans voldoende vergroten? De commissie verwacht niet dat dit vaak zal gebeuren, want de bekende risicofactoren voor darmkanker hebben betrekkelijk lage waarden ten aanzien van het relatieve risico.<sup>40,41</sup> Deze verhoudingscijfers lopen uiteen van 1,5 tot 3.

Al met al ziet het er niet rooskleurig uit, maar er zijn nog veel onzekerheden. Dit geldt bijvoorbeeld voor de prevalentie in Nederland van voortgeschreden neoplastische afwijkingen in de algemene bevolking. Verder heeft de aanvrager de waarden voor het relatieve risico van risicofactoren moeten ontlenen aan observationeel onderzoek (met een grotere kans op vertekening van de uitkomst dan in experimenteel onderzoek) en is, zoals de aanvrager ook zelf aangeeft, het gezamenlijk effect van risicofactoren niet precies te bepalen omdat er weinig bekend is over hun onderlinge interactie en afhankelijkheid.<sup>42</sup> Het beoogde onderzoek kan gegevens leveren voor het verfijnen van risicoprofilering.

---

---

## 2.2.6 Conclusie

Het beoogde project beschouwend als eerste stap in een meer omvattend onderzoek meent de commissie dat het voldoet aan de wettelijke eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, mits:

- de participatiegraad wordt berekend op het aantal personen aan wie het PreventieKompas wordt aangeboden
- de aanvrager een onderzoeksvraag toevoegt naar het verschil in foutpositieve uitkomsten tussen FOBT-screening en risicoprofilering
- de vaste ‘maatschappelijke testdrempel’ wordt vervangen door leeftijdspecifieke grenswaarden op basis van testprestaties van OC-Sensor of een vergelijkbare immunochemische FOBT.

---

## 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>25</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>25</sup>

---

### 2.3.1 Informatiebrochure

De commissie vindt de informatiebrochure voor potentiële deelnemers op enkele punten voor verbetering vatbaar. Nadelen van FOBT-screening worden overtrokken. Met OC-Censor of een andere immunochemische FOBT wordt darmkanker niet in de helft van de gevallen gemist maar in ongeveer 20 tot 30 procent.<sup>43-52</sup> De positief voorspellende waarde van OC-Sensor is niet 20 tot 30 procent maar 30 tot 45 procent (bij een grenswaarde van 100 nanogram hemoglobine per milliliter).<sup>50,53,54</sup> Ook de mededeling dat darmkanker ‘vaak’ in een laat stadium ontdekt wordt met FOBT-screening, behoeft nuancering. Met OC-Sensor gaat het om 22 tot 25 procent (Dukes’ stadium C of D).<sup>51,54,55</sup> Dat is juist minder vaak dan bij screening met colonoscopie (25 tot 30 procent).<sup>35,56-60</sup>

---

---

### 2.3.2 *Toestemming*

Voor deelname aan het PreventieKompas én aan het beoogde onderzoek wordt apart om schriftelijke toestemming gevraagd. Personen die besluiten om ook aan het tweede deel te nemen krijgen bij hun bezoek aan het door NIPED geselecteerde gezondheidscentrum nogmaals de vraag voorgelegd of zij de toestemmingsverklaring hebben gelezen en begrepen.

De toestemmingsverklaring meldt dat gegevens van de deelnemers ten minste tien jaar bewaard blijven, behoudens uitzonderingen. Dit vindt de commissie vaag en niet beargumenteerd. De Privacyrichtlijn (artikel 6 lid 1e) en de Wet bescherming persoonsgegevens (artikel 10 lid 2) bepalen dat persoonsgegevens niet langer mogen worden bewaard dan nodig is voor het doel waarvoor ze zijn verzameld, in dit geval wetenschappelijk onderzoek. Dit staat los van de bewaartermijn voor patiëntengegevens, die op grond van een wijziging van de WGBO, ingaande op 1 februari 2006, verlengd is van tien naar vijftien jaar. Duidelijk moet worden uitgelegd hoelang de gegevens bewaard zullen blijven voor de doeleinden zoals beschreven in de informatiebrief; dat bij publicatie de gegevens anoniem zijn; en welke persoon of organisatie verantwoordelijk is voor de gegevensverwerking.

---

### 2.3.3 *Conclusie*

De commissie vindt dat het beoogde project voldoet aan de wettelijke eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels’, mits de informatie- en toestemmingsformulieren worden aangepast aan de zojuist gemaakte opmerkingen van de commissie.

---

## 2.4 **Nut en risico**

---

### 2.4.1 *Wetenschappelijk nut*

Het beoogde project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis over screening op darmkanker via individuele risicoprofilering en de meerwaarde ervan boven FOBT-screening.

---

## 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 uitzaaïngen 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, dus bijna twee keer zo groot als in de totale groep die screening aangeboden kreeg.<sup>8,10,72</sup> Met een immunochemische FOBT 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 patiënt. 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. Dan is het vervolgonderzoek na een positieve screeningsuitslag achteraf gezien onnodig. Colonoscopie is een vervelend onderzoek met een (kleine) kans op ernstige complicaties. Mensen die een colonoscopie ondergaan wegens een positieve screeningsuitslag (FOBT, sigmoidoscopie) hebben een kans van 10 per 10 000 op perforatie en van 14 per 10 000 op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname.<sup>12,61-65</sup>

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. Onderzoek hiernaar is de commissie echter niet bekend.

Deelnemers bij wie een hoogrisico-adenoom wordt verwijderd naar aanleiding van de screening, krijgen het advies zich periodiek te laten controleren met colonoscopie volgens de bestaande richtlijnen.<sup>66</sup>

---

### 2.4.3 *Kosten en effecten*

De uitkomsten van modelberekeningen wijzen op een gunstige verhouding tussen kosten en effecten van FOBT-screening.<sup>67,68</sup> Uit gegevens van de Deense en Engelse screeningstrialen zijn de kosten per gewonnen levensjaar van tweemaal-lijke FOBT-screening met de Hemocult-test berekend op 1600 pond sterling.<sup>67,69</sup> Dit verhoudingscijfer is lager (gunstiger) dan dat van bevolkingsonderzoek naar borstkanker en veel lager dan dat van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Te verwachten is dat screenen met een immunochemische test een nog gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan screenen met de standaard-FOBT.<sup>70,71</sup> Hoe dit ligt met individuele risicoprofilering is onbekend. Daar moet het beoogde onderzoek juist zicht op geven.

---

### 2.4.4 *Conclusie*

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het onderzoek 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 NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam. De aanvraag betreft een onderzoek onder personen tussen 50 en 75 jaar naar de opbrengst en haalbaarheid van screening op darmkanker op basis van geïntegreerde risicoprofilering. Dit is een vorm van getrapte screening op geleide van het zogenoemde PreventieKompas. Dit bestaat uit drie modules: een digitale vragenlijst, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.

De risicoprofilering is een uitbreiding van de screening, zoals die wordt toegepast in het bestaande onderzoek in de proefregio's Maastricht, Nijmegen, Amsterdam en Groot-Rijnmond naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland. In de proefregio's gaat het om onderzoek naar onzichtbare sporen bloed in de ontlasting met een immunochemische *fecal occult blood test*: de zogenoemde FOBT-screening. Deelnemers bij wie de uitslag van de FOBT positief (afwijkend) is, komen in aanmerking voor vervolgonderzoek naar darmkanker met colonoscopie. In het door NIPED beoogde onderzoek komen echter niet alleen degenen met een positieve FOBT in aanmerking voor colonoscopie, maar ook degenen met een negatieve FOBT, mits zij een vergrote kans op darmkanker hebben op basis van andere risicofactoren.

De centrale onderzoeksvraag van het beoogde project is of darmkankerscreening via risicoprofilering beter presteert dan FOBT-screening. De vergelijking van de testprestaties van risicoprofilering met die van FOBT-screening gebeurt

---

op twee manieren: intern (onder deelnemers aan het PreventieKompas) en extern (met deelnemers in de proefregio's).

Het advies betreft niet het totale screeningsaanbod van NIPED, maar alleen het onderdeel van de risicoprofilering voor darmkanker.

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

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen, mits:

- de participatiegraad berekend wordt op het aantal personen aan wie het PreventieKompas wordt aangeboden
- een onderzoeksvraag wordt toegevoegd naar foutpositieve uitkomsten
- de 'maatschappelijke testdrempel' wordt vervangen door leeftijdspecifieke grenswaarden op basis van testprestaties van OC-Sensor of een vergelijkbare immunochemische FOBT
- de informatie- en toestemmingsformulieren worden aangepast aan de opmerkingen van de commissie in 2.3.

---

# Literatuur

---

- 1 Screenen op chlamydia. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/07.
  - 2 Hakama M, Miller AB, Day NE, (editors). Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.
  - 3 Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/11.
  - 4 A controlled trial of multiphasic screening in middle-age: results of the South-East London Screening Study. 1977. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 935-940.
  - 5 Hakama M, Pukkala E, Saastamoinen P. Selective screening: theory and practice based on high-risk groups of cervical cancer. *J Epidemiol Community Health* 1979; 33(4): 257-261.
  - 6 Interim-advies inzake de vroegtijdige opsporing van borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 1981: 1981/15.
  - 7 Naish J. Our health, our care, our say. *Journal of Medical Screening* 2006; 13: 56-57.
  - 8 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.
  - 9 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.
  - 10 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.
  - 11 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.
-

- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Anonymous. Screening for bowel cancer starts in UK. *BMJ* 2006; 332: 990
- 16 Nadere standpuntbepaling bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 15 mei 2006 van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer.
- 17 Bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 22 augustus 2006 van de beleidsgroep Nationaal Programma Kankerbestrijding aan de Directeur-Generaal Volksgezondheid van het Ministerie van VWS.
- 18 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.
- 19 Bowel Cancer Screening Pilot Monitoring and Evaluation Steering Committee. Final evaluation report. Canberra: Department of Health and Ageing; 2005.
- 20 Steinmetz J, Spycykerelle Y, Gueguen R, Dupre C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(6-7): 832-837.
- 21 Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/03WBO.
- 22 Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/01WBO.
- 23 Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/02WBO.
- 24 Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT (2). Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/04WBO.
- 25 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.
- 26 Chen TH, Chiu YH, Luh DL, Yen MF, Wu HM, Chen LS e.a. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants. *Cancer* 2004; 100(8): 1734-1743.
- 27 Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
- 28 Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332(7549): 1089-1092.
- 

28 Wet bevolkingsonderzoek: screenen op darmkanker via individuele risicoprofielen

- 29 Alonzo TA. Verification bias-corrected estimators of the relative true and false positive rates of two binary screening tests. *Stat Med* 2005; 24(3): 403-417.
- 30 Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
- 31 Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(6): 487-497.
- 32 Irwig L, Houssami N, Armstrong B, Glasziou P. Evaluating new screening tests for breast cancer. *BMJ* 2006; 332(7543): 678-679.
- 33 Betes M, Munoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC e.a. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12): 2648-2654.
- 34 Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(4): 332-340.
- 35 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 169-174.
- 36 Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, Ayub K, Gluck M, Drennan F e.a. Screening colonoscopy in very elderly patients: prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *JAMA* 2006; 295(20): 2357-2365.
- 37 Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J e.a. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1863-1872.
- 38 Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W e.a. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2061-2068.
- 39 Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M e.a. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 255-262.
- 40 Wald NJ, Morris JK, Rish S. The efficacy of combining several risk factors as a screening test. *J Med Screen* 2005; 12(4): 197-201.
- 41 Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159(9): 882-890.
- 42 Bunker JP. Measuring avoidable risks of cancer. [Commentary] *J Epidemiol* 2006; 57: 330-331
- 43 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.
- 44 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.
-

- 45 Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10 Suppl): S78-S84.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(9): 1359-1364.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 162-168.
- 57 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2704-2714.
-

- 58 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS e.a. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25): 228-231.
- 59 Sieg A, Theilmeier A. Ergebnisse der Vorsorge-Koloskopie 2005. Internet-basierte Dokumentation. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(8): 379-383.
- 60 Sieg A. Eine erste Bilanz aus der Praxis. Ein Jahr Vorsorge-Koloskopie. *Gastro Nachrichten* 2003; 40: 6-7.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO; 2002.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998; 7(1): 9-20.
- 70 Loeve F, Brown ML, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(7): 557-563.
- 71 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.
- 72 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.
-





---

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 MC 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. Beensterboer  
secretaris, Gezondheidsraad, Den Haag
- W.A. van Veen, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag.

---

**Geraadpleegd deskundige**

- dr. E.W. Steyerberg, Erasmus MC, Rotterdam.