
Wet bevolkingsonderzoek: CT-colografie en coloscopie vergeleken

de COCOS-trial





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: CT-colografie en coloscopie
vergeleken*

Uw kenmerk : PG/ZP 2881066

Ons kenmerk : U-5193/WvV/iv/272-K11

Bijlagen : 1

Datum : 15 april 2009

Geachte minister,

Op 30 september 2008 vroeg u de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en het Erasmus MC te Rotterdam in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker waarin de beoogde deelnemers ofwel CT-colografie ofwel (optische) coloscopie krijgen aangeboden op basis van prerandomisatie. Het primaire doel is te evalueren welke van beide screeningsmethoden de grootste deelnamegraad en opbrengst heeft.

Tijdens de voorbereiding van het advies over deze zogenoemde COCOS-trial verzochten de onderzoekers de aanvraag voor de coloscopie-onderzoeksarm uit te breiden met een controlegroep om te kunnen bijdragen aan de NordICC-trial, een internationaal proefbevolkingsonderzoek naar het effect van screening met coloscopie op sterfte aan darmkanker.

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

Met vriendelijke groet,

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: CT-colografie en coloscopie vergeleken

de COCOS-trial

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/03WBO, Den Haag, 15 april 2009

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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: CT-colografie en coloscopie vergeleken; de COCOS-trial. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/03WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-768-3

Inhoud

1	Inleiding	9
1.1	Het onderwerp van dit advies	9
1.2	Voorgeschiedenis, tijdpad	10
1.3	Toetsing van de vergunningplicht	11
1.4	Leeswijzer	12

2	Stand van zaken	13
2.1	Beschikbare screeningsmethoden	13
2.2	Darmkankerscreening in het buitenland	14
2.3	Nederlandse studies naar de haalbaarheid van landelijk bevolkingsonderzoek	15
2.4	Masterplan flankerend onderzoek	17

3	Projectvoorstel	19
3.1	Onderzoeksvragen	19
3.2	Onderzoeksplan	20
3.3	Evaluatie van de uitkomsten	24

4	Toetsing vergunningaanvraag 27
4.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid van de COCOS-trial 27
4.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid van de NordICC-trial 33
4.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 33
4.4	Nut en risico 37
4.5	Belang van de volksgezondheid 44

5	Conclusie 45
---	--------------

	Literatuur 47
--	---------------

	Bijlage 57
--	------------

A	De commissie 59
---	-----------------

Inleiding

1.1 Het onderwerp van dit advies

Dit advies gaat over een experimenteel onderzoek naar de haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum); hier kortweg aangeduid als darmkanker. Het onderzoek, genaamd COCOS (*Colonoscopy or Colonography for Screening*), heeft primair tot doel: de opkomst en opbrengst van twee screeningsmethoden met elkaar te vergelijken op basis van prerandomisatie: colonoscopie en CT-colografie (virtuele colonoscopie).

Colonoscopie is een kijkonderzoek van de binnenkant van de dikke darm met een endoscoop. Dit is een dunne buigzame glasvezelbuis, meestal 160 centimeter lang, met aan de voorkant een videocamera. Coloscopie is gericht op het vinden en zo mogelijk verwijderen van 'voortgeschreden neoplasie', een verzamelterm voor voortgeschreden adenomateuze poliepen (voorloperafwijkingen van darmkanker) en darmkanker. Dit vermindert de kans aanzienlijk om darmkanker te krijgen of daaraan te sterven.

Sterk verbeterde technieken voor beeldvormend onderzoek – computertomografie (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI) – en de ontwikkeling van beeldverwerkende software hebben virtuele coloscopie mogelijk gemaakt. Bij deze nieuwere, minimaal invasieve techniek wordt met CT of MRI een twee- of driedimensionale reconstructie van de darm gemaakt.¹ MRI-colografie is minder ver ontwikkeld dan CT-colografie.

Door ontplooiing van de darm kunnen poliepen zichtbaar gemaakt worden met colografie. Met colografie worden afwijkingen geselecteerd op hun grootte. De kans op kanker stijgt met die grootte. Als er poliepen gevonden worden, is er alsnog coloscopie nodig om deze te kunnen onderzoeken en verwijderen. Coloscopie blijft dan echter beperkt tot een subgroep van de deelnemers.

Darmkanker is een belangrijk gezondheidsprobleem. De kans om deze aandoening in de loop van het leven te krijgen (het cumulatieve risico bij het bereiken van een leeftijd van 70 jaar) is voor mannen 5,2 procent en voor vrouwen 3,6 procent.² De kans om binnen tien jaar darmkanker te krijgen is voor iemand van 50 jaar 0,7 procent en voor iemand van 75 jaar rond 3 procent.³

In 2006 werden 11 231 nieuwe gevallen van darmkanker geregistreerd in Nederland (www.ikcnet.nl). In 2007 overleden ruim 4800 patiënten aan deze aandoening (www.cbs.nl). Verwacht wordt dat deze aantallen in 2015 zijn gestegen tot respectievelijk bijna 14 000 en 5300, vooral door vergrijzing en bevolkingstoename.⁴

Het vooruitzicht van patiënten met darmkanker hangt af van het ziektestadium waarin de diagnose gesteld wordt; door vroegere diagnostiek, betere therapie en intensievere controle van personen met een verhoogd risico op darmkanker is de kans op genezing belangrijk verbeterd. Doordat darmkanker meestal laat wordt vastgesteld, is de vijfjaarsoverleving gemiddeld slechts 55 procent.

Darmkanker veroorzaakt pas klachten als de tumor diep de darmwand ingroeit. Voordat het zo ver komt, is er echter een jarenlange, klachtenvrije periode met poliepvorming en niet-invasieve kanker doorlopen. Dit biedt ruime gelegenheid voor vroege opsporing en gezondheidswinst. In een vroeg stadium is de vijfjaarsoverleving rond 90 procent (www.darmkanker.info).⁴

1.2 Voorgeschiedenis, tijdpad

Het projectvoorstel vloeit voort uit de consensusbijeenkomsten in Zwolle (februari 2005) en Den Haag (januari 2008) die ZonMw en KWF Kankerbestrijding hielden ter voorbereiding van een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker.⁵⁻⁹ Het advies van de bijeenkomst in Zwolle was om zo spoedig mogelijk te beginnen met het invoeren van een landelijk bevolkingsonderzoek op basis van de standaardtest op onzichtbare sporen bloed in ontlasting – de fecaal occult bloedtest die gebruikmaakt van het boomextract guajak (gFOBT) – en daarnaast in haalbaarheidsstudies na te gaan of er betere alternatieven voor de gFOBT zijn. Het eerste deel van het advies is niet opgevolgd. Er werd voor gekozen om eerst in proefprojecten aanvullend onderzoek te doen naar de haalbaarheid van bevol-

kingsonderzoek naar darmkanker in Nederland, en naar alternatieven voor de gFOBT (paragraaf 2.3).

Buiten deze projecten heeft screening op darmkanker alleen plaats onder hoogrisicogroepen, zoals mensen met kans op een erfelijke vorm van darmkanker. Het aantal coloscopieën neemt echter sterk toe, vermoedelijk vooral door een stijgende behoefte aan screening. In 2004 werden er bijna 410 000 endoscopieën verricht, waarvan 117 000 coloscopieën en 70 000 sigmoidoscopieën. Het is niet bekend welk deel hiervan als screening zou moeten worden aangemerkt.¹⁰

Aanleiding voor al deze activiteiten waren de uitkomsten van buitenlandse screeningstrials. Deze tonen overtuigend aan dat sterfte aan darmkanker vermindert kan worden door te screenen op onzichtbare sporen bloed in ontlasting (fecaal occult bloed): de zogenoemde FOBT-screening.¹¹⁻¹⁴

De minister van VWS heeft in mei 2006 zijn voorlopig standpunt over het invoeren van een bevolkingsonderzoek meegedeeld aan de Tweede Kamer. Het definitieve standpunt volgt na een advies van de Gezondheidsraad dat over enige maanden wordt verwacht.

1.3 Toetsing van de vergunningplicht

30 september 2008 vroeg de minister de Gezondheidsraad om advies over de vergunningaanvraag voor het experimentele onderzoek naar coloscopie en CT-colografie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. 25 november 2008 vroeg de onderzoeksgroep toestemming voor toevoeging van een controlegroep aan het projectvoorstel. Met deze toevoeging kan de coloscopie-onderzoeksarm tevens bijdragen aan een internationale studie, de NordICC-trial, naar het effect van coloscopie-screening op de incidentie en sterfte aan darmkanker. 9 maart 2009 kreeg de commissie aanvullende informatie van de onderzoeksgroep.

Krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) is vergunning nodig voor CT-colografie of coloscopie indien het onderzoek valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek in de WBO en volgens die wet vergunningplichtig is.¹⁵ De WBO definieert bevolkingsonderzoek 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.

Het in de aanvraag bedoelde onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c, WBO. De doelgroep voor dit onderzoek krijgt screening op darmkanker aangeboden. In de tweede plaats heeft de screening plaats ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Deelnemers krijgen onderzoeksresultaten te horen en, wanneer de uitslag afwijkend blijkt, komen zij in aanmerking voor diagnostiek en zo nodig behandeling.

Daarmee is vastgesteld dat het bedoelde onderzoek bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO. Maar is het ook vergunningplichtig? Dat is het binnen de WBO als het betrekking heeft op kanker of als er ioniserende straling bij te pas komt (artikel 2, eerste lid). Beide is hier het geval, want het gaat om screening op darmkanker en om computertomografie.

Dit betekent dat het projectvoorstel getoetst moet worden aan de wettelijke criteria. Een vergunning moet volgens de WBO worden geweigerd als het onderzoek:

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

Bij de COCOS-trial geldt er nóg een criterium. Het voorgestelde project is namelijk een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is: er worden twee screeningstests vergeleken. Voor zo’n combinatie (bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek) geldt dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid).

1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 behandelt de beschikbare screeningsmethoden, hoever het buitenland is gevorderd met de invoering van bevolkingsonderzoek, en welke proefprojecten lopen in Nederland. Hoofdstuk 3 beschrijft het voorgestelde onderzoek. Vervolgens toetst de commissie het voorstel aan de wettelijke eisen (hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 bevat de eindconclusie: het advies over de vraag ‘Wel of geen vergunning verlenen aan het experimentele onderzoek?’

Stand van zaken

2.1 Beschikbare screeningsmethoden

Voor screening op darmkanker zijn verschillende testmethoden beschikbaar:

- Een chemische FOBT, die al dertig jaar wordt toegepast. De meeste, zoals de standaardtest HemoccultII, maken gebruik van het boomextract guajak (gFOBT). De test toont de weinig specifieke peroxidase-activiteit van haem aan op een met guajakhars geïmpregneerd kaartje na contact met bloed bevattende ontlasting. Deze methode is de enige aangetoond effectieve test, maar is weinig gevoelig voor voortgeschreden neoplasie, een verzamelterm voor darmkanker en voortgeschreden adenomen (voorloperafwijkingen van darmkanker). Bovendien is de opkomst van uitgenodigde personen bij gFOBT-screening matig.
- Een immunochemische FOBT, die gebruikmaakt van specifieke antilichamen tegen (hemo)globine: de zuurstof transporterende kleurstof in rode bloedcellen. Deze hier verder als iFOBT aangeduide test is gevoeliger voor voortgeschreden neoplasie dan de gFOBT. Een ander voordeel is dat de test gebruikersvriendelijker en de opkomst daardoor groter is.¹⁶
- Sigmoidoscopie: een kijkonderzoek van het laatste deel van de darm – van de flexura lienalis tot de anus – met een flexibele endoscoop. Dit hoeft minder vaak (om de vijf of tien jaar) herhaald te worden, heeft een grote gevoeligheid, maar leidt tot een lage opkomst en heeft een (kleine) kans op complica-

ties. Binnenkort zijn de uitkomsten van gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van screening met sigmoidoscopie te verwachten.¹⁷⁻¹⁹

- Coloscopie: een kijkonderzoek van de gehele dikke darm: de gouden standaard voor diagnostiek van voortgeschreden neoplasie van de dikke darm. Hoeft als screeningstest niet of slechts één keer in het leven herhaald te worden, heeft de grootste opbrengst, maar gaat gepaard met een lage opkomst en een (kleine) kans op ernstige complicaties. Uitgebreide darmvoorbereiding en sedatie (tijdens het onderzoek) zijn nodig. Tijdens dit onderzoek kunnen – net als bij sigmoidoscopie – adenomen en vroege kankers meestal direct worden verwijderd.
- CT-cografie: onlangs beschikbaar gekomen als screeningsmethode. Hiermee is de gehele dikke darm te beoordelen. Is met beperkte darmvoorbereiding en zonder sedatie uit te voeren.
- Biomarkers op DNA- of eiwitniveau (in ontwikkeling).

2.2 Darmkankerscreening in het buitenland

2 december 2003 heeft de Europese Raad unaniem aanbevelingen gedaan voor screening op kanker in de Europese Unie. Voor darmkanker werd FOBT-screening aanbevolen voor mannen en vrouwen tussen de 50 en 74 jaar.²⁰ In 2007 is de stand van zaken geëvalueerd.²¹ In dat jaar telde de EU-doelgroep 136 miljoen personen. In 2004 is Finland als eerste begonnen met de geleidelijke invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek, gevolgd door Frankrijk, Italië en het Verenigd Koninkrijk.²²⁻²⁶ In vijf andere landen is een landelijk bevolkingsonderzoek in voorbereiding. In Spanje en Zweden is sprake van regionaal bevolkingsonderzoek. In totaal is er bevolkingsonderzoek gaande of in voorbereiding voor 43 procent van de EU-doelgroep. In landen als Duitsland en Oostenrijk (27 procent van de doelgroep) heeft de screening plaats op individuele basis en niet als georganiseerd bevolkingsonderzoek. In acht van de zeventwintig lidstaten was er nog geen screeningsprogramma in voorbereiding.

Er werden in 2007 twaalf miljoen mensen daadwerkelijk gescreend op darmkanker. Dit komt overeen met ongeveer twintig procent van de doelgroep, uitgaande van screening om de twee jaar. Bijna altijd (94 procent) ging het om FOBT-screening. In Polen is coloscopie de primaire screeningstest. In zes landen wordt endoscopische screening in combinatie met of als alternatief voor FOBT-screening gebruikt: in vijf landen betreft het coloscopie en in Italië sigmoidoscopie.²¹

Buiten de EU zijn landen als Australië en drie Canadese provincies begonnen met de geleidelijke invoering van bevolkingsonderzoek. In de VS, Japan en Taiwan heeft screening plaats op individuele basis.^{27,28}

2.3 Nederlandse studies naar de haalbaarheid van landelijk bevolkingsonderzoek

Maastricht

Na de bijeenkomst in Zwolle (februari 2005) zijn verscheidene proefprojecten begonnen. Het eerste, van het Maastricht Universitair Medisch Centrum, heeft tot doel de opbrengst en kosten van verschillende screeningsmethoden te onderzoeken.^{29,30} Een tweede doel is om in het kader van een groot samenwerkingsproject (DeCoDe) te onderzoeken of er in ontlasting of bloed een marker op DNA- of eiwitniveau te vinden is, die bruikbaar is voor screening op darmkanker. In een periode van enkele jaren worden 3500 werknemers van boven de 50 jaar van grote bedrijven in Zuid-Limburg uitgenodigd voor coloscopie en onderzoek van bloed en ontlasting. De resultaten worden in 2009 verwacht.

Nijmegen-Amsterdam

In een samenwerkingsproject van het UMC St Radboud te Nijmegen, het AMC te Amsterdam en de Integrale Kankercentra Oost en Amsterdam (IKO, IKA) werd op basis van prerandomisatie gFOBT-screening vergeleken met iFOBT-screening onder 20 623 personen tussen de 50 en 75 jaar, geselecteerd uit bevolkingsregisters. Zo'n vergelijkend onderzoek is nooit eerder gedaan onder de algemene bevolking, maar alleen bij risicogroepen.³¹ De deelname aan iFOBT-screening (60 procent) bleek groter dan die aan gFOBT-screening (47 procent). Doordat ook de gevoeligheid van de iFOBT groter was, bracht iFOBT-screening tweemaal zo veel op.¹⁶

Voor het Amsterdamse deel van het project is, in september 2008, de tweede ronde begonnen, nu alleen met iFOBT-screening (OC-Sensor, grenswaarde 50 nanogram hemoglobine per milliliter feces). De centrale onderzoeksvraag tijdens dit vervolg is hoe groot de opkomst is bij een tweede screeningsronde twee jaar na de eerste.

CORERO-trial (Rijnmond)

Het Erasmus MC te Rotterdam voerde in samenwerking met het Integraal Kankercentrum Rotterdam (IKR) en de regionale stichting voor bevolkingsonderzoek SBZWN een haalbaarheidsstudie uit in Rijnmond (CORERO-I, 2006-2007). Screening met sigmoidoscopie werd op basis van prerandomisatie vergeleken met iFOBT- en gFOBT-screening. Deze implementatiestudie loopt vooruit op de uitkomsten van buitenlandse trials naar de effectiviteit van screening met sigmoïdoscopie.¹⁷⁻¹⁹ De drie onderzoeksgroepen tellen elk 5000 personen tussen de 50 en 75 jaar.³² Bij screening met sigmoidoscopie was de opkomst, met 32 procent, lager dan bij gFOBT-screening (49 procent) of bij iFOBT-screening (60 procent). Toch was de opbrengst van sigmoidoscopie, uitgedrukt per 1000 uitnodigingen, groter.³³

In CORERO-II (2008-2010) wordt onder 2500 nieuwe proefpersonen en 5000 personen die voor CORERO-I waren uitgenodigd het optimale screeningsinterval onderzocht door de opkomst en opbrengst te vergelijken bij een tweede screeningsronde na een, twee of drie jaar. Bovendien worden de eersteronde-resultaten van de zojuist bedoelde 2500 nieuwe proefpersonen vergeleken met die van 3200 nieuwe proefpersonen, die het verzoek krijgen voor de iFOBT-screening niet één maar twee fecesmonsters in te sturen.

NIPED

Het NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam screent op darmkanker met coloscopie op basis van geïntegreerde risicoprofilering.³⁴ Dit is een vorm van selectieve screening met een voorselectie gericht op verscheidene aandoeningen met gemeenschappelijke risicofactoren. Het project is gekoppeld aan het bestaande screeningsaanbod van NIPED, waarbij met het zogenoemde PreventieKompas risicoprofielen in kaart gebracht worden voor onder meer hart- en vaatziekten en psychische stoornissen. Deelnemers tussen de 50 en 75 jaar kunnen in het kader van dit proefproject ook voor darmkanker hun risicoprofiel laten opmaken. Het PreventieKompas berust op drie modules: een thuis in te vullen vragenlijst op internet; een lichamelijk onderzoek; en onderzoek van bloed, urine en ontlasting (een iFOBT, de OC-Sensor). Aan de hand van het risicoprofiel worden personen met een vergrote kans op darmkanker uitgenodigd voor coloscopie.

2.4 Masterplan flankerend onderzoek

De voorbereidingen voor een bevolkingsonderzoek naar darmkanker zijn in Nederland betrekkelijk laat op gang gekomen. ZonMw en KWF Kankerbestrijding voorzien in een masterplan voor flankerend onderzoek. De commissie concludeert dat het voorgestelde project daarin past.

Projectvoorstel

3.1 Onderzoeksvragen

3.1.1 *De COCOS-trial*

Het projectvoorstel omvat een vergelijking op basis van prerandomisatie van twee methoden voor screening op darmkanker: CT-colografie en coloscopie. De vraag naar de effectiviteit van deze screeningsmethoden voor vermindering van ziekte en sterfte valt buiten dit projectvoorstel. Het onderzoek duurt tweeënhalf jaar. Het primaire doel is te evalueren (1) welke van beide screeningsmethoden de grootste deelnamegraad en opbrengst per 1000 uitgenodigde personen (in termen van opgespoorde darmkanker, voortgeschreden adenomen, en de totale groep adenomen) heeft.

Secundaire vragen betreffen: (2) de haalbaarheid van beide vormen van screening; (3) de kwaliteit van deze vormen van screening met inbegrip van de kans op complicaties; (4) de verwachte en ervaren belasting, redenen om wel of niet deel te nemen aan de screening, de mogelijkheid om goed geïnformeerd te beslissen over deelname; (5) factoren die de beslissing tot deelname beïnvloeden, (6) de geschatte kosteneffectiviteitsverhouding in Nederland van bevolkingsonderzoek naar darmkanker met CT-colografie of coloscopie in vergelijking met andere screeningsprogramma's voor darmkanker; en (7) de benodigde capaciteit voor coloscopie en CT-colografie.

Tot slot is een belangrijke onderzoeksvraag: (8) of er screeningstests ontwikkeld kunnen worden die zich richten op DNA of eiwitten in bloed of ontlasting. Daartoe wordt lichaamsmateriaal (ontlasting, bloed en weefsel) verzameld in een biobank voor onderzoek in het kader van het CTMM-project DeCoDe (Decrease Colorectal cancer Death). Het Center for Translational Molecular Medicine is een initiatief van de Nederlandse overheid om onderzoek naar moleculaire diagnostiek te stimuleren. In dit CTMM-project participeren vijf academische centra, waaronder de Universiteit Maastricht (zie ook 2.3), industriële partners en NIPED (2.3).

3.1.2 De NordICC-trial

De coloscopie-studiearm zal, zo is het plan, deel uitmaken van de internationale screeningstrial NordICC.³⁵ Hierin wordt op basis van prerandomisatie het aanbieden van eenmalige screening met coloscopie vergeleken met standaardzorg (*usual care*) om het effect van het screeningsaanbod op de incidentie en sterfte aan darmkanker te bepalen. Dit proefbevolkingsonderzoek zal plaatshebben in Scandinavië, IJsland, Polen, Letland en, bij vergunningverlening, Nederland. Het is de bedoeling in totaal steekproefsgewijs 144 000 personen te selecteren uit de bevolkingsregisters, van wie er 48 000 worden uitgenodigd voor coloscopie en 96 000 personen aan de controlegroep worden toegewezen. Na een screeningsperiode van twee jaar volgt een observatieperiode van tien jaar.

Het primaire eindpunt van de trial is sterfte aan darmkanker. Secundaire eindpunten zijn de incidentie van darmkanker en de algehele sterfte (alle doodsoorzaken). De aanvragers verwachten op basis van *intention to treat* een 25 procent lagere darmkankersterfte in de groep die coloscopie krijgt aangeboden vergeleken met de controlegroep.

Het volledige project wordt uitgevoerd in samenwerking met de Integrale Kankercentra Amsterdam en Rotterdam (IKA en IKR) en de Stichting Bevolkingsonderzoeken Zuidwest Nederland. Het wordt gefinancierd door ZonMw. Een speciaal in te stellen commissie bewaakt de kwaliteit van het project.

3.2 Onderzoeksplan

Voor het onderzoek worden aselecte steekproeven van in totaal 17 500 mannen en vrouwen tussen de 50 en 75 jaar in de omgeving van Amsterdam en Rotterdam getrokken. De uitnodigings- en informatiesystemen (ICOLON, opgebouwd naar analogie van het informatiesysteem IBOB voor het bevolkingsonderzoek

naar borstkanker) en de infrastructuur zullen vergelijkbaar zijn met die van de eerdere proefprojecten in de regio's Amsterdam, Nijmegen en Rijnmond.

Het draait om een vergelijking op basis van prerandomisatie, waarbij 2500 personen worden toegewezen aan CT-colografie, 2500 aan coloscopie met voorafgaand een poliklinisch gesprek, 2500 aan coloscopie met voorafgaand een telefonisch gesprek (zie 3.2.2) en 10 000 aan een controlegroep voor de coloscopie-onderzoeksarm. De prerandomisatieverhouding is dus 1:1:1:4, resulterend in een blokrandomisatie van 7 personen. Bij de twee groepen met participanten die coloscopie aangeboden krijgen, gaat het uitnodigen door totdat het aantal van 1250 deelnemers is bereikt, bij de colografiegroep totdat er 875 deelnemers zijn. Wanneer bij één van de interventiegroepen het beoogde aantal deelnemers is bereikt, gaat de prerandomisatie op dezelfde wijze door, waarbij de personen toegewezen aan de groep waar het aantal al is bereikt, niet meer worden uitgenodigd.

De steekproeven worden getrokken op basis van GBA-gegevens met een eerder gebruikt randomisatieprogramma van de Integrale Kankercentra. De postcodes worden zo gekozen dat dit regio's zijn met een gemiddelde opkomst bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Voor het voorgenomen onderzoek worden personen uitgesloten die eerder uitgenodigd werden voor één van de lopende proefprojecten. De informatiefolder zal benadrukken dat het bevolkingsonderzoek niet bedoeld is voor personen met klachten die kunnen wijzen op darmkanker (zichtbaar bloed bij de ontlasting, verandering in stoelgang); zij krijgen advies direct hun huisarts te raadplegen.

Met de uitnodiging worden een toestemmingsformulier en een brochure meegestuurd met informatie over screening op darmkanker met coloscopie of CT-colografie. Als er na drie weken niet gereageerd is op de uitnodiging, wordt een herinnering gestuurd met vragen naar de reden(en) om niet mee te doen. Na afloop van de screening wordt eveneens gevraagd een vragenlijst in te vullen.

3.2.1 *De aan CT-colografie toegewezen groep*

De mensen die zijn toegewezen aan CT-colografie krijgen met de uitnodiging ook een lijst met contra-indicaties voor beperkte darmvoorbereiding (bijvoorbeeld een allergische reactie op jodiumhoudend contrastmiddel). In de informatiefolder wordt gevraagd telefonisch contact op te nemen met het screeningscentrum in Amsterdam of Rotterdam of de antwoordstrook in te vullen voor een afspraak voor een telefonisch gesprek; tijdens dit telefoongesprek wordt uitleg over CT-colografie gegeven, worden in- en uitsluitcriteria voor deelname aan het onderzoek en contra-indicaties voor het ondergaan van een CT-colografie

nagegaan, en kunnen vragen aan de orde komen en na *informed consent* een afspraak voor de screening worden gemaakt. Contra-indicaties zijn: een levensverwachting van korter dan vijf jaar, zwangerschap, ernstige psychische aandoening, coloscopie al verricht in de voorgaande drie jaar, bekende allergie voor jodiumhoudend contrastmiddel en een verdenking op een chronische darmontsteking.

Beperkte darmvoorbereiding bestaat uit één dag vezelarm dieet (geen vezelrijke groenten of fruit) en het innemen van maximaal vier keer 50 milligram van een oraal jodiumhoudend contrastmiddel voor het gelijkmatig aankleuren van ontlastingsresten en vocht (*tagging*).

De CT-cografie wordt in een van de twee screeningscentra naar de nieuwste inzichten uitgevoerd – op basis van het consensusdocument van de European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology³⁶ – door ervaren radiologisch laboranten. Met een automatische insufflator met drukbegrenzing wordt kooldioxide in de darm ingebracht via een dunne flexibele canule. Voor een betere ontbloeiing van de darm en een betere acceptatie wordt via een ader een spierslapper (20 milligram butylscopolaminebromide) toegediend. De CT-scanning zelf duurt tien seconden, tijdens een ademstilstand, en wordt in rug- en buikligging uitgevoerd. Om een hoge kwaliteit van het onderzoek en de verslaglegging te waarborgen is een gestandaardiseerd colografieprotocol opgesteld.

Een arts en een laborant beoordelen elk onderzoek apart, ieder één keer zonder en één keer met gebruikmaking van software om op het beeldscherm aan te geven waar in de darm verdachte plekken zijn (*computer aided detection, CAD*). Het betreft de zogenoemde secundaire CAD, waarbij *hits* pas vrijgegeven worden na initiële evaluatie door de beoordelaar.³⁷ De beoordelaars hebben ervaring van ten minste honderd CT-cografieën met beperkte darmvoorbereiding; bij de selectie van beoordelaars wordt gekeken of zij goede resultaten behalen bij een *reader test*.

De deelnemers en hun huisarts ontvangen de screeningsuitslag schriftelijk. Bij een positieve uitkomst (poliep-grootte \geq zes millimeter) of relevante afwijkingen buiten de dikke darm ontvangt de huisarts deze brief enkele dagen eerder dan de deelnemer en zal uitsluitend worden gemeld dat er ‘afwijkingen’ zijn gevonden. Deze brief bevat een uitnodiging voor de deelnemer plus een afspraak voor een gesprek in het screeningscentrum om de betekenis van de gevonden afwijkingen uit te leggen en informatie te geven over coloscopie, het onderzoek dat uitsluitel moet geven, of over een ander geschikt onderzoek bij afwijkingen buiten de dikke darm.

De coloscopie wordt binnen twee weken verricht in het screeningscentrum in Rotterdam of Amsterdam door ervaren scopisten die voldoen aan de richtlijnen

van het Nederlands Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen. Een gestandaardiseerd protocol moet de kwaliteit van het onderzoek en de verslaglegging waarborgen. Poliepen worden gemeten met standaardmethoden (forceps) en van alle gevonden afwijkingen wordt weefsel verkregen voor pathologieonderzoek. De resultaten van de coloscopie en het eventuele aanvullende onderzoek worden besproken met de deelnemer.

Complicaties van CT-colografie (en die van coloscopie volgend op een positieve screeningsuitkomst) worden geregistreerd. Volledigheid van de registratie wordt nagestreefd via een telefonisch interview dertig dagen na de coloscopie. Als één of meer adenomen of een darmkanker is (zijn) verwijderd volgt een advies voor surveillance (controle-coloscopie) conform de CBO-richtlijn.³⁸

3.2.2 De aan coloscopie toegewezen groep

De personen die zijn toegewezen aan de coloscopie-onderzoeksarm krijgen voorafgaand aan het onderzoek een gesprek aangeboden voor een medische inventarisatie en het bespreken van coloscopie, inclusief de voor- en nadelen hiervan. Zij worden willekeurig toegewezen aan ofwel een gesprek in het screeningscentrum ofwel een telefonisch gesprek. De hierachter liggende onderzoeksvraag is of een telefonisch gesprek de opkomst (*referral compliance*) vergroot, zonder afbreuk te doen aan het niveau van *informed choice*. Bij twijfel over de gezondheid van de deelnemer ofwel diens begrip van de informatie volgt alsnog een uitnodiging voor een gesprek in het screeningscentrum. Als er geen contra-indicaties voor coloscopie zijn (levensverwachting korter dan vijf jaar, ernstige psychische stoornis, coloscopie al verricht in de voorgaande drie jaar) en er schriftelijke toestemming is verleend voor deelname, wordt er een afspraak gemaakt voor het onderzoek.

Uitgebreide darmvoorbereiding bestaat uit het drinken van twee liter van een sterk laxerende drank (Moviprep) en drie liter water. Dit gebeurt thuis de avond en ochtend voorafgaand aan de screening. Verder wordt geadviseerd twee dagen voor het onderzoek een vezelarm dieet te volgen. De endoscoop wordt via de anus opgevoerd tot de blindedarm; het bereiken van de blindedarm wordt fotografisch vastgelegd. Omdat het onderzoek pijnlijk kan zijn wordt een ‘roesje’ (*conscious sedation*) gegeven door een sederend en een pijnstillend middel toe te dienen (midazolam en fentanyl). Om de binnenzijde van de darm goed te kunnen onderzoeken, duurt het terugtrekken van de endoscoop ten minste acht minuten.³⁹

Als er een afwijking verdacht voor voortgeschreden neoplasie wordt gevonden, wordt de afwijking zo mogelijk meteen verwijderd via de endoscoop. Zo

niet, dan zal weefsel worden afgenomen voor pathologieonderzoek en heeft verwijzing plaats voor therapie.

Eventuele complicaties van coloscopie worden geregistreerd. Volledigheid van de registratie wordt nagestreefd via een telefonisch interview dertig dagen na de coloscopie.

De uitslag van de screening wordt schriftelijk meegedeeld aan de deelnemers, hun huisarts en de afdeling waar eventueel vervolgonderzoek zal plaatshebben. Als er darmkanker wordt vastgesteld, zal telefonisch en per post contact opgenomen worden met de betrokken huisarts.

Aan alle personen die coloscopie ondergaan wordt apart om toestemming gevraagd voor twee extra onderzoeken:

- 1 Het invullen van vragenlijsten en het doen van een immunochemische FOBT voor een onderzoek van NIPED naar de opbrengst en haalbaarheid van screening op darmkanker op basis van individuele risicoprofilering. Voor dit onderzoek verleende de minister op advies van de commissie in 2007 vergunning.³⁴
- 2 Fecesverzameling en bloedafname voor onderzoek van het Maastricht Universitair Medisch Centrum naar de ontwikkeling en validatie van moleculaire tests gericht op DNA en eiwitten voor screening op darmkanker. Voor dit onderzoek werd op advies van de commissie in 2005 vergunning verleend.²⁹ De onderzoeksresultaten worden niet op individueel niveau meegedeeld aan de deelnemers. Degenen die geen onderzoek van bloed of ontlasting willen, kunnen wel deelnemen aan de colonoscopische screening.

3.3 Evaluatie van de uitkomsten

3.3.1 De COCOS-trial

Bij de evaluatie van de opkomst worden determinanten als leeftijd en geslacht betrokken. Korte vragenlijsten dienen om na te gaan wat de redenen zijn wel of niet mee te doen; of het mogelijk is om op basis van goede informatie te beslissen over deelname; en hoe groot de verwachte en ervaren belasting is. De deelnemers krijgen vragenlijsten voorgelegd bij de uitnodiging, een dag na de screening en drie maanden later (of na drie weken als er niet gereageerd is op de uitnodiging). De vragenlijsten zijn gebaseerd op eerder onderzoek naar CT-colografie

bij patiënten met darmklachten en op onderzoek naar screening met FOBT of sigmoïdoscopie.⁴⁰

Voor de opbrengst van de screening wordt het aantal personen met respectievelijk: ≥ 1 adenoom; ≥ 3 adenomen; ≥ 1 voortgeschreden adenoom; en met darmkanker worden berekend. De onderzoekers zullen de opbrengst van CT-colografie bekijken op verschillen in beoordeling tussen artsen en laboranten, met en zonder CAD.

De kosteneffectiviteitsanalyse gebeurt met het computersimulatiemodel MISCAN-COLON,⁴¹ dat ook dienst doet voor de andere Nederlandse proefprojecten. Voor het berekenen van de kosten van coloscopie wordt de duur van dit onderzoek gemeten en in verband gebracht met de bevindingen, verrichtingen en andere factoren die de onderzoeksduur beïnvloeden (kwaliteit van de darmvoorbereiding, moeilijkheden bij het bereiken van de blindedarm). De onderzoekers gaan na hoeveel tijd de onderzoeksruimte niet benut wordt wegens niet-nagekomen afspraken. Voor CT-colografie wordt bekeken wat de optimale poliepgrootte voor verwijzing voor coloscopie is.

Biomateriaal (bloed, ontlasting, weefsel) wordt na *informed consent* van de deelnemers aan de twee coloscopiegroepen gecodeerd verzameld, verwerkt en geanalyseerd in het kader van het CTMM-project DeCoDe. Van het lichaamsmateriaal worden gecodeerde derivaten bewaard (DNA, eiwit en in een latere fase mogelijk ook mRNA). De onderzoeksvraag (8) wordt bestudeerd in de vorm van een zogenoemd patiënt-controleonderzoek. Deelnemers bij wie voortgeschreden neoplasie wordt gevonden bij coloscopie worden vergeleken met deelnemers zonder die afwijking, maar van overeenkomstige leeftijd en hetzelfde geslacht. Nagegaan wordt welke moleculaire markers en eiwitprofielen in bloed en ontlasting samenhangen met de aanwezigheid van voortgeschreden neoplasie en wat hun testkarakteristieken zijn.

3.3.2 De NordICC-trial

De Nederlandse studie zal 1250 deelnemers aan coloscopie inbrengen, uitgaande van 5000 uitgenodigde personen en een opkomst van 25 procent. De 10 000 personen in de controlegroep zullen niet uitgenodigd worden; zij krijgen de reguliere zorg. De controlegroep zal, net als de coloscopie-onderzoeksarm, tien jaar worden vervolgd met betrekking tot het krijgen van darmkanker en sterfte (doodsoorzaak). Deze gegevens worden anoniem verkregen van de Integrale Kanker Centra en het Centraal Bureau voor de Statistiek, zonder identificatiedata van de betrokken personen.

Tijdens de trial worden de leden van de controlegroep dus niet individueel benaderd in het kader van de studie. De controlegroep heeft alleen tot doel om de onderzoekers al op voorhand vast te leggen op de populatie die zal worden gebruikt als referentiegroep en om een gerandomiseerde studieopzet te garanderen. De onderzoekers zullen niet op de hoogte zijn van de identiteit van de controlepersonen.

Toetsing vergunningaanvraag

4.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid van de COCOS-trial

De aanvraag voor de COCOS-trial heeft als uitgangspunt dat bevolkingsonderzoek met coloscopie als primaire screeningstest een serieuze optie is, maar dat bij screening met CT-colografie de opkomst en acceptatie groter kunnen zijn. Deze twee screeningsmethoden zullen op basis van prerandomisatie met elkaar vergeleken worden. Hoewel coloscopie een grotere sensitiviteit heeft, kan de belasting van dit onderzoek, vooral de darmvoorbereiding, de opkomst zo benadelen dat de uiteindelijke opbrengst van het screeningsprogramma kleiner is dan die van een wat minder gevoelige, maar minder belastende techniek als CT-colografie. De aanvragers verwachten een opkomst van rond de 25 procent voor coloscopie en van 35 procent voor CT-colografie. Wat is er bekend over de opkomst, acceptatie en testprestaties met het oog op de uiteindelijke opbrengst van deze technieken?

4.1.1 *Opkomst en acceptatie bij screening met coloscopie*

Uit onderzoek onder mensen die geen ervaring met coloscopie hebben, blijkt dat zij coloscopie als screeningsmethode minder prefereren dan FOBT-screening.⁴² De eerste gegevens over screening met coloscopie laten een opkomst zien van 20 tot 40 procent,^{43,44} met uitschieters naar 60 of 70 procent.^{45,46} Een Amerikaanse studie wees uit dat 59 procent van de mensen die van hun arts een mondeling

advies kregen om zich te laten screenen, dit advies opvolgde. Dit percentage liep op tot 71 wanneer er na het advies een brochure toegestuurd werd.⁴⁷ Voorlopige gegevens van het proefproject in Maastricht komen uit op een opkomst van 40 procent; het gaat hierbij om hoogopgeleide werknemers van onder meer een universitair medisch centrum.

Het invasieve karakter van coloscopie en vooral de noodzaak van uitgebreide darmvoorbereiding, maar ook het idee geen risico op darmkanker te lopen omdat men geen darmklachten heeft of een belaste familieanamnese, weerhouden veel mensen ervan zich te laten screenen.⁴⁸ Daar staat echter het voordeel tegenover dat met coloscopie minder vaak gescreend hoeft te worden dan met de FOBT. Bij coloscopie kan worden volstaan met een screeningsinterval van tien jaar of zelfs met een eenmalige screening per mensenleven. Dit zou op termijn de opkomst kunnen bevorderen. Bovendien is de ervaren belasting minder groot dan verwacht.⁴⁹ Een Australisch onderzoek naar de ervaring van het ondergaan van coloscopie met een 'roesje' wees uit dat 75 procent van de deelnemers de procedure 'comfortable' vond, 23 procent 'tolerable' en 2 procent 'uncomfortable'. Niemand kruiste 'unbearable' aan. De darmvoorbereiding vond 78 procent van de deelnemers het vervelendste onderdeel.⁵⁰ Van de eerste deelnemers aan het Maastrichtse proefproject vond 80 procent de darmvoorbereiding nogal of erg onaangenaam. Bijna evenveel deelnemers vonden de coloscopie zelf in het geheel niet onaangenaam, terwijl 96 procent bereid zou zijn het onderzoek ooit zo nodig te herhalen.³⁰

In landen als Polen en de VS is coloscopie de favoriete screeningsmethode. In de VS wordt de animo voor coloscopie geleidelijk groter. Blijkens een landelijke telefonische enquête heeft ruim de helft (56 procent) van de Amerikanen boven de 50 jaar een endoscopisch onderzoek (sigmoidoscopie of coloscopie) ondergaan in de tien jaar voorafgaand aan de enquête.⁵¹ De commissie is het eens met de aanvragers dat coloscopie als primaire test een serieuze optie is.

4.1.2 *Opkomst en acceptatie bij screening met CT-colografie*

In een Australische studie deed slechts 28 procent mee aan een bevolkingsonderzoek met CT-colografie.⁵² Dit betrof echter de achterhaalde situatie van CT-colografie met uitgebreide darmvoorbereiding, het meest belastende onderdeel van het onderzoek. Uitgebreide darmvoorbereiding zoals toegepast bij coloscopie blijkt niet nodig te zijn.^{40,53} Bovendien heeft CT-colografie het voordeel dat dit onderzoek minimaal invasief is, met veel minder kans op complicaties. Verder

kan de stralingsbelasting drastisch worden verminderd (zie 4.4.3). Daarmee lijken de grootste bezwaren van screenen met CT-colografie van de baan.

Uit onderzoek naar de ervaring en voorkeur van patiënten die zowel CT-colografie als coloscopie ondergingen komt een duidelijke voorkeur voor CT-colografie naar voren.^{40,54-56,57} De beperkte darmvoorbereiding (vezelarm dieet, oraal contrastmiddel) voor CT-colografie wordt als beduidend minder belastend ervaren dan de uitgebreide darmvoorbereiding voor coloscopie.^{40,56,58,59} De beperkte darmvoorbereiding, het minimaal invasieve karakter en de veel lagere stralingsbelasting kunnen de opkomst bij een eventueel bevolkingsonderzoek met CT-colografie verhogen.

De commissie stelt vast dat niet bekend is hoe groot de opkomst zal zijn bij een bevolkingsonderzoek met CT-colografie in Nederland. Zij vindt dat de aanvragers goede argumenten aanvoeren voor hun verwachting dat de opkomst groter zal zijn dan bij coloscopie, en voor hun keus om dit te onderzoeken op basis van randomisatie.

4.1.3 *Effectiviteit en testprestaties van screening met coloscopie*

Er zijn sterke aanwijzingen dat coloscopie een doeltreffende screeningstest kan zijn. Zo werd in een hoogrisicogroep van ruim 1400 patiënten die wegens klachten waren verwezen voor coloscopie én bij wie één of meer adenomen waren verwijderd, in de zes jaar daarna 75 tot 90 procent minder gevallen van darmkanker vastgesteld dan bij leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht.⁶⁰ Deze zogenoemde *National Polyp Study* had echter geen gerandomiseerde opzet en ontmoette dan ook kritiek. Latere studies wijzen op een minder groot preventief effect.⁶¹⁻⁶⁴

Coloscopie is de meest gevoelige methode voor het opsporen van voortgeschreden neoplasië van de dikke darm. Voor adenomen met een diameter 10 millimeter bedraagt de gevoeligheid 90 tot 98 procent en voor adenomen van 5 tot 9 millimeter komt deze uit op 87 procent.^{65,66} In de Canadese provincie Ontario werd nagegaan hoeveel van de 31 000 nieuwe patiënten met darmkanker in de voorgaande drie jaar coloscopie hadden ondergaan.⁶⁷ Dit bleek bij 3,4 procent van de patiënten (430/12 057) het geval.

Hoe dit zit bij screening is niet bekend. De sensitiviteit voor darmkanker bedraagt naar schatting 98 procent. De kans dat iemand na een coloscopie alsnog darmkanker krijgt, is ten minste tien of twintig jaar aanzienlijk kleiner dan voor leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht.^{64,68}

Coloscopie is aanzienlijk gevoeliger dan FOBT-screening. Bij vrouwen en mannen met een negatieve FOBT werd met coloscopie toch nog vaak (bij respectievelijk 8,6 en 4,5 procent) voortgeschreden neoplasie gevonden.^{69,70} In een Italiaans experiment kregen de deelnemers (eenmalig) iFOBT, sigmoidoscopie of coloscopie aangeboden.⁷¹ De opkomst was bij coloscopie weliswaar het laagst, maar daarmee werden toch de meeste afwijkingen gevonden.

Eerdere experimenten waarin op basis van randomisatie de opbrengst van screening met coloscopie werd vergeleken met die van CT-colografie, zijn de commissie niet bekend. Dit onderstreept het belang van het voorgestelde onderzoek.

4.1.4 Effectiviteit en testprestaties van screening met CT-colografie

De kans op aanwezigheid van voortgeschreden neoplasie hangt af van de grootte van een poliep.⁷² Bij CT-colografie bepaalt de grootte van de gevonden afwijking of er een verwijfsadvies voor coloscopie volgt om de poliep te verwijderen. Afwijkingen < 6 millimeter (80 procent van alle poliepen) worden als niet relevant aangemerkt.^{73,74} Er is mondiaal overeenstemming dat als er poliepen ≥ 10 millimeter worden gevonden deze verwijderd moeten worden.⁷⁴ De kans dat zulke poliepen kwaadaardig zijn of worden, is 10 tot 15 procent.⁷⁵ Of kleine poliepen, van 6 tot 9 millimeter, verwijderd moeten worden, is onderwerp van discussie.^{76,77} De commissie komt hierop terug in 4.4.3.

Er zijn geen experimenten bekend naar het effect van screening met CT-colografie op sterfte aan darmkanker. Er is wel observationeel onderzoek gedaan, vooral bij patiënten met darmklachten. Systematische overzichtstudies laten zien dat de test goed presteert. Vergeleken met coloscopie als gouden standaard heeft CT-colografie een gevoeligheid van 96 procent voor darmkanker.⁷⁸ Voor patiënten met één of meer poliepen met een doorsnee ≥ 10 millimeter is de (per patiënt) gevoeligheid ongeveer 90 procent bij een specificiteit van 95 tot 97 procent.⁷⁸⁻⁸⁰ Dit betrof echter onderzoek onder patiënten tot 2003, deels met al weer verouderde techniek.

Er zijn enkele recentere gegevens beschikbaar over de testprestaties bij screening.^{52,57,76,81} Deze bevestigen de resultaten in patiëntengroepen. In een vergelijkend onderzoek werd met CT-colografie vrijwel even vaak voortgeschreden neoplasie ontdekt (3,2 procent) als met coloscopie (3,4 procent).⁸²

CT-colografie is wat minder gevoelig voor poliepen < 10 millimeter.⁷⁸⁻⁸⁰ In de zogeheten ACRIN-trial van de American College of Radiology was de gevoeligheid 78 procent voor adenomen ≥ 6 millimeter en 90 procent voor adenomen

≥ 10 mm.⁸¹ In een Duits onderzoek ondergingen de deelnemers zowel CT-colografie als coloscopie.⁵⁷ Met de vergelijkingsprocedure van *segmental unblinding* kwam de sensitiviteit van CT-colografie voor adenomen ≥ 6 respectievelijk ≥ 10 mm uit op 91 respectievelijk 92 procent en voor voortgeschreden neoplasie op bijna 97 procent.

Bepaalde nieuwe ontwikkelingen in CT-colografie – bijvoorbeeld het verlagen van de stralingsbelasting – zouden de testprestaties kunnen verminderen. Bij computertomografie wordt gebruikgemaakt van röntgenstraling; de stralingsbelasting door CT-colografie maakte dit onderzoek aanvankelijk minder geschikt voor toepassing als screeningsmethode. De oorspronkelijke CT-protocollen waren geënt op de klinische setting met een gemiddelde stralingsdosis van 9 tot 10 milliSievert (mSv).^{1,83} Bij screening is de dosis ongeveer 6 mSv blijkens een internationale enquête.⁸³ De stralingsbelasting blijkt nog veel sterker verminderd te kunnen worden zonder de testprestaties aan te tasten.^{40,84,85} In het voorgestelde project bedraagt de effectieve dosis van de twee scans per persoon (in rug- en buikligging) samen 2,2 mSv.

Een andere nieuwe ontwikkeling is het volstaan met beperkte darmvoorbereiding (oraal contrastmiddel, wel of niet vezelarm dieet). Dit benadeelt de testprestaties evenmin.^{40,53,86-89}

4.1.5 Onderzoeksontwerp

De commissie waardeert dat dit vergelijkend onderzoek plaatsheeft op basis van randomisatie en dat na wordt gegaan of mensen goed geïnformeerd kunnen beslissen over deelname; dit laatste is nog geen vast onderdeel van proefbevolkingsonderzoek.

De twee onderzoekarmen verschillen in de manier waarop deelnemers worden geïnformeerd over de screeningstest. De aan CT-screening toegewezen groep wordt telefonisch geïnformeerd, terwijl de aan coloscopie toegewezen groep ofwel telefonisch wordt geïnformeerd (de experimentele conditie), ofwel vis à vis tijdens een apart bezoek aan het screeningscentrum (de standaardconditie).

Dit vergelijkend onderzoek naar *referral compliance* vraagt om enige toelichting. Een apart bezoek is gebruikelijk omdat coloscopie een invasief onderzoek is met een (kleine) kans op ernstige complicaties. Deze procedure wordt zowel in de patiëntenzorg gevolgd als bij een positieve uitkomst van screening met FOBT, sigmoïdoscopie of CT-colografie.

Het extra bezoek lijkt echter voor nogal wat mensen bezwaarlijk. Van de deelnemers aan FOBT-screening met een positieve testuitslag ziet 5 tot soms wel 30 procent af van coloscopie.^{16,24,26,90,91,91-93}

In een Schots onderzoek haakte echter minder dan 1 procent af.⁹⁴ Daar konden kiezen uit ofwel een bezoek aan het screeningscentrum ofwel een telefonisch gesprek.⁹⁴ Het laatste had duidelijk de voorkeur: 85 procent koos voor een telefoongesprek en was daar over het algemeen tevreden over. Opmerkelijk was dat het voorgaande jaar, toen deze keuzemogelijkheid nog niet bestond, 15 procent van de deelnemers met een positieve FOBT afzag van coloscopie. Of deze verandering geheel valt toe te schrijven aan het bieden van een keuze is op basis van dit Schotse onderzoek⁹⁴ niet uit te maken.

De commissie is het eens met de aanvragers dat vergelijking op basis van prerandomisatie een goede mogelijkheid biedt om te onderzoeken of de *referral compliance* te verbeteren valt door de mogelijkheid te bieden van een telefoongesprek. De aan een telefoongesprek toegewezen groep biedt bovendien de mogelijkheid van vergelijking met de aan CT-colografie toegewezen groep, die immers onder dezelfde conditie wordt geïnformeerd over de screeningsmethode.

4.1.6 *Informed consent, vragenlijsten naar de acceptatie van CT-colografie en coloscopie*

In voorgaande proefprojecten en in studies in hoogrisicogroepen naar de acceptatie van colografie hebben de aanvragers ervaring opgedaan met vragenlijsten en het verkrijgen van informed consent.^{40,53,55} Op basis daarvan zijn speciale informatiefolders, brieven en vragenlijsten ontwikkeld voor het voorgenomen onderzoek.

De commissie heeft geen aanmerkingen op de materialen (vragenlijsten, informatiefolders, brieven) vanuit de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid.

4.1.7 *Conclusie*

De commissie stelt vast dat het projectvoorstel op basis van prerandomisatie een robuuste onderzoeksopzet heeft. Zij vindt dat het voldoet aan de wettelijke eis van wetenschappelijke deugdelijkheid.

4.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid van de NordICC-trial

Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van coloscopie-screening met sterfte aan darmkanker als uitkomstmaat. Dit is de reden om de NordICC-trial op te zetten. In totaal worden 144 000 personen willekeurig geselecteerd uit de bevolkingsregisters van de deelnemende landen. Van hen worden er 48 000 uitgenodigd voor eenmalige coloscopie. De overige 96 000 personen (2:1 prerandomisatie) worden niet uitgenodigd; zij dienen als referentie voor de incidentie van darmkanker en sterfte.

Uitgaande van een gemiddelde opkomst van 50 procent zijn er volgens de onderzoekers 23 000 deelnemers aan coloscopie nodig. Dit aantal is gebaseerd op een vermindering met 50 procent van de darmkankersterfte, een prerandomisatieverhouding van 2:1, een tweezijdige test en een verwacht aantal sterfgevallen van 771 in de controlegroep na tien jaar *follow up*, bij een nulhypothese van geen verschil in darmkankersterfte. Bij de berekening van het statistisch onderscheidingsvermogen is rekening gehouden met opportunistische screening en de mogelijke invoering van georganiseerd bevolkingsonderzoek op basis van FOBT.

In Noorwegen, Zweden, IJsland en Polen is toestemming verleend voor deelname aan de NordICC-trial. Andere potentiële deelnemers zijn Denemarken, Finland, Tsjechië, Hongarije en Letland.

De commissie heeft geen wetenschappelijke bedenkingen tegen de voorgestelde Nederlandse bijdrage aan de NordICC-trial. Zij vindt dat deze bijdrage voldoet aan de wettelijke eis van wetenschappelijke deugdelijkheid.

4.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, onder b, WBO) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het voorgestelde onderzoek.⁹⁵ Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen. De schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard, de duur, de risico's en de bezwaren van het onderzoek (artikel 3, eerste lid, Besluit bevolkingsonderzoek). Verder moet deze informatie zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen (artikel 3, tweede lid, Besluit bevolkingsonderzoek). Het

geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden.

Als er een vergunning op basis van de Kernenergiewet vereist is voor een bevolkingsonderzoek waar ioniserende straling aan te pas komt, zoals in dit geval, dient een afschrift van die vergunning overgelegd te worden.⁹⁵

4.3.1 *Informatiebrochures*

In de uitnodigingsbrieven, informatiebrochures en antwoordformulieren staat vermeld dat screening niet bedoeld is voor mensen met klachten die kunnen passen bij darmkanker en mensen die in de voorafgaande vijf jaar coloscopie hebben ondergaan. De commissie vindt dit terecht, maar miste hierbij vermelding dat dit ook geldt voor risicogroepen, zoals personen met een sterk belaste familieanamnese.⁹⁶ Navraag bij de aanvragers leert dat dit punt aan de orde komt bij het intake-gesprek. Dan kan de familie-anamnese beter worden uitgediept en worden bezien of het aangewezen is om de landelijke richtlijn 'Erfelijke darmkanker'⁹⁶ te volgen.

De commissie stelt voor om kwantitatieve informatie in de brochures op te nemen over de (absolute) kans op darmkanker voor de doelgroep.³ Dit kan potentiële deelnemers helpen een voor hen juiste beslissing te nemen over wel of niet meedoen aan de screening.

De informatiebrochure over CT-colografie vermeldt niet dat er ook buiten de dikke darm afwijkingen gevonden kunnen worden en wat het beleid is bij het vinden van zulke afwijkingen. De commissie stelt voor dit wel te doen en ook het recht van niet-weten te vermelden.

De aanvragers doen er goed aan de informatiebrief over onderzoek naar moleculaire markers te verduidelijken door expliciet toe te voegen dat deelnemers niet op individueel niveau geïnformeerd worden over de bevindingen.

4.3.2 *Prerandomisatie*

In de normen en regels voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek wordt sterk gehecht aan het principe van *informed consent*. Dank zij dit beginsel kunnen mensen vooraf wel of niet instemmen met deelname aan het project, na toereikend te zijn geïnformeerd over aard en opzet van de studie als geheel.

De voorgestelde *informed consent*-procedure houdt echter in dat bij de vergelijking tussen CT-colografie en coloscopie 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 vanzelfspre-

kend 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.

Er moeten bijzondere gronden zijn om een uitzondering op dit punt te rechtvaardigen.⁹⁷⁻¹⁰⁰ 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?

Prerandomisatie heeft plaats omdat de opkomst de belangrijkste uitkomstmaat van het voorgestelde project is. De opkomst is alleen te bepalen in een setting die overeenkomt met die van een landelijk bevolkingsonderzoek. *Informed consent* voorafgaand aan randomisatie en testaanbod zou afwijken van de gebruikelijke situatie bij bevolkingsonderzoek, waarbij er eerst een bepaalde test wordt aangeboden en vervolgens toestemming voor deelname wordt gevraagd. De volgorde omdraaien en mensen eerst informeren over de verschillende mogelijkheden voor screening op darmkanker zonder het testaanbod te specificeren wijkt sterk af van de situatie bij bevolkingsonderzoek als gezondheidszorgvoorziening. Het zou het project te veel veranderen in een soort attitudeonderzoek en de uitkomst laten afhangen van voorkeuren. Dit betekent dat met klassieke randomisatie geen betrouwbaar inzicht in de te verwachten deelnamegraad gegeven kan worden.

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 screening op darmkanker, met als belangrijkste verschil de uitgebreidheid van de instructies voor de darmvoorbereiding. Uitgelegd wordt dat het onderzoek tot doel heeft de tests eerlijk met elkaar te vergelijken en dat dit alleen kan via loting voorafgaand aan het testaanbod.

De commissie is het dan ook eens met de aanvrager dat de centrale onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is. Net als in de lopende haalbaarheidsstudies en in buitenlands onderzoek naar het verschil in opkomst tussen screeningsvarianten wordt hier dan ook met prerandomisatie gewerkt.^{14,44,71,101-103}

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

De personen die op basis van prerandomisatie aan de controlegroep van de coloscopie-arm worden toegewezen, zullen hierover niet geïnformeerd worden. Als argument voeren de aanvragers aan dat het wel informeren van de controlegroep het onderzoek sterk zal contamineren.

Zijn er in dit geval bijzondere gronden voor een uitzondering op de regel van *informed consent*? Is de studie dienstbaar aan het algemeen belang en is het redelijkerwijs aannemelijk dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten? De aanvragers voeren aan dat onderzoek naar de preventieve werkzaamheid van coloscopie alleen uitsluitel geeft als het een experimentele opzet heeft, zoals voorgesteld. De gedachte dat coloscopie de gouden standaard is voor de opsporing van voortgeschreden neoplasie en voor de behandeling van poliepen, is uitsluitend gebaseerd op de onzekere uitkomsten van observationeel onderzoek. Deze onduidelijkheid klemt te meer omdat coloscopie de komende jaren op grote schaal zal worden toegepast: als primaire screeningstest; als nader onderzoek na een positieve screeningsuitslag (met FOBT, sigmoïdoscopie, colografie); en als surveillance na het verwijderen van adenomen of darmkanker.

Een tweede vereiste is dat de onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is. De aanvragers zien geen alternatief. Observationeel onderzoek bijvoorbeeld vergelijking van de incidentie van darmkanker bij personen die coloscopie ondergingen met de incidentie onder de algemene bevolking, zoals in de Amerikaanse *National Polyp Study* – kan een vertekend beeld geven van het bestudeerde effect. De uitkomsten vormen geen echt bewijs voor de preventieve werkzaamheid van coloscopie, zijn veel minder overtuigend en roepen, zoals gezegd (4.1.3), discussie op. Juist daarom heeft de NordICC-groep gekozen voor een experimentele opzet op basis van randomisatie; geheel in lijn met trials naar de werkzaamheid van screening met FOBT.^{12-14,104} of sigmoïdoscopie.^{18,19}

De afwijking van de normale toestemmingsprocedure geen toestemming vragen aan de controlegroep vond de commissie niet vanzelfsprekend. Zij vroeg zich af of de personen in de controlegroep voorafgaand aan het onderzoek (na randomisatie) een brief toegestuurd kunnen krijgen met globale informatie over het onderzoek en wat dit voor hen inhoudt aan gegevensuitwisseling met de kankerregistratie en het CBS.

Na raadpleging van methodologen en leden van de internationale projectgroep concludeerden de aanvragers dat dit geen begaanbare weg is. Zij achten het waarschijnlijk dat het sturen van een informatieve brief aan de controlegroep

leidt tot contaminatie. Dit probleem telt des te zwaarder omdat de verwachte deelname aan coloscopie niet boven de dertig procent zal liggen. Contaminatie zal het contrast tussen experimentele groep en controlegroep dus al snel uitvlakken, de interne validiteit van het onderzoek ondergraven en de zin ontnemen aan de studie. Voor het uitvoeren van de studie is juist voor de Scandinavische landen en Nederland gekozen, omdat coloscopie als primaire screeningsmethode hier nog niet op grote schaal wordt toegepast. Het sturen van een brief doorkruist deze situatie.

De commissie heeft begrip voor deze overwegingen. Zij is het alles overziende eens met de aanvragers dat een Nederlandse bijdrage aan de NordICC-trial alleen zin heeft in de voorgestelde opzet. De commissie vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de genoemde zorgvuldigheidseisen.

4.3.3 *Kernenergiewet*

De aanvragers hebben een afschrift overgelegd van de vergunning die de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke ordening en Milieubeheer op 31 oktober 2007 verleende (No. 2007/2017-06) en van een beoordeling door de adviescommissie stralenbelasting van de METc van het AMC d.d. 29 april 2008 van de stralingsbelasting door röntgenonderzoek in het kader van het projectvoorstel. Daarmee is voldaan aan deze wettelijke vereiste.

4.3.4 *Conclusie*

Het project voldoet volgens de commissie aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de informatiebrochures worden aangepast aan de opmerkingen van de commissie in 4.3.1.

De commissie gaat ervan uit dat het intakegesprek met de deelnemers de landelijke richtlijn *Erfelijke darmkanker*⁹⁶ volgt.

4.4 **Nut en risico**

4.4.1 *Wetenschappelijk nut*

Het voorgestelde project heeft primair tot doel: nieuwe kennis vergaren over screening op darmkanker met CT-cografie of coloscopie. Gelet op de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoeksontwerp verwacht de commissie dat dit doel wordt bereikt. Het voorgestelde project kan verder van nut zijn,

omdat het de onderzoekers van NIPED en de Universiteit van Maastricht gelegenheid biedt om hun studies naar respectievelijk geïntegreerde risicoprofilering en moleculaire tests op darmkanker uit te breiden.

4.4.2 Voordelen voor deelnemers

Minder kans op ziekte en sterfte aan darmkanker

Deelnemers kunnen voordeel hebben bij het onderzoek in termen van langere overleving, minder zware behandeling, voorkomen van uitzaaiingen. Weliswaar is het wetenschappelijk niet aangetoond dat screening met CT-colografie of coloscopie de ziektelast en sterfte aan darmkanker verkleint, maar aannemelijk is dit wel. Het gaat om veelbelovende screeningsmethoden met een vier keer grotere gevoeligheid voor voortgeschreden neoplasie dan de gFOBT, de enige aangetoond effectieve screeningstest. Door die grote gevoeligheid hoeven CT-colografie en coloscopie niet vaak herhaald te worden. Daarbij heeft coloscopie het voordeel dat het behalve screening ook therapie kan bieden, doordat voortgeschreden neoplasie meestal in dezelfde sessie kan worden verwijderd.

Hoge kwaliteit

De kwaliteit van coloscopie hangt sterk af van opleiding en ervaring van de endoscopist.³⁹ In het voorgestelde project wordt de coloscopie uitgevoerd door ervaren endoscopisten die voldoen aan de richtlijnen van het Genootschap voor Maag-darm-Leverartsen. Zij zullen daarbij een vast protocol volgen gebaseerd op een Amerikaanse richtlijn.¹⁰⁵

Deelnemers bij wie afwijkingen gevonden worden met CT-colografie worden verwezen voor coloscopie. Dit onderzoek gebeurt eveneens in de screeningscentra in Amsterdam of Rotterdam, afhankelijk van de woonplaats van de deelnemer. Het wordt dus niet aan de huisarts overgelaten waar de diagnostiek plaatsheeft, zoals bij de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker.¹⁰⁶ De commissie vindt dit een juiste keus, omdat deze centra een hoge kwaliteit waarborgen.¹⁶

De commissie onderstreept het belang van een hoge kwaliteit van de screening en het vervolgonderzoek.

4.4.3 Nadelen voor deelnemers

Overdiagnose, overbehandeling

Een nadeel dat noodzakelijk samengaat met screening is overdiagnose. In een screeningsprogramma met CT-colografie of coloscopie worden bij veel mensen poliepen gevonden en verwijderd, terwijl lang niet iedereen met poliepen darmkanker krijgt. De commissie vindt dit – tot op zekere hoogte (zie hierna) – toch aanvaardbaar. Het gaat hier, anders dan bijvoorbeeld bij screenen op prostaatkanker, om voorloperafwijkingen die bijna altijd gemakkelijk te verwijderen zijn.

Foutpositieve uitkomsten

Een andere mogelijkheid is dat de uitslag van CT-colografie foutpositief is. Dan wordt er bij coloscopie na een afwijkende screeningsuitslag geen voortgeschreden neoplasie vastgesteld. Dit kan betekenen dat de afwijking gemist is of dat, achteraf gezien, coloscopie niet nodig was. Gelet op het risico en de belasting voor de deelnemers, de beperkte capaciteit voor coloscopie én het demotiverende effect coloscopieën die niets opleveren, moet onnodige coloscopie zo veel mogelijk worden beperkt.

Volgens de aanvraag volgt verwijzing voor coloscopie wanneer er bij CT-colografie poliepen ≥ 6 millimeter in doorsnee worden gevonden. De aanvragers verwachten dat dit bij 15 tot 20 procent van de deelnemers het geval zal zijn.

Bij dit hoge percentage^{57,72,81,82,107} vroeg de commissie zich af of het voordeel van het vinden en verwijderen van ‘kleine’ poliepen met een doorsnee van 6 tot 9 millimeter wel opweegt tegen het risico en de belasting daarvan.^{76,77} Een verwijspercentage van 15 tot 20 procent betekent onvermijdelijk dat de uitkomst van screening meestal foutpositief is.

Bij patiënten met ‘kleine’ poliepen die coloscopie ondergingen, werd voortgeschreden neoplasie vastgesteld bij 3 tot 7 procent van de betrokkenen.^{69,108,109,110} In grote screeningsstudies schommelde deze kans eveneens tussen 3 en 7 procent.^{111,57,72,82} Ter vergelijking: een positieve uitkomst van FOBT-screening heeft een voorspellende waarde van ruim 50 procent voor voortgeschreden neoplasie (9 procent voor darmkanker, 43 procent voor voortgeschreden adenomen).¹⁶

Het beleid bij ‘kleine’ poliepen is onderwerp van discussie. De lage voorspellende waarde van ‘kleine’ poliepen was voor de Working Group on Virtual Colonoscopy reden om te adviseren de CT-colografie na drie jaar te herhalen in plaats

van meteen coloscopie te doen.⁷⁴ Op dit beleid is kritiek geuit; het zou vanuit het standpunt van goede zorg niet te verdedigen zijn.¹¹² Deze kritiek is echter gebaseerd op uitkomsten van klinische studies die niet voor screening hoeven te gelden. Gezondheidswinst van direct uit te voeren coloscopie staat niet vast. Een nieuwe Amerikaanse richtlijn beveelt aan om meteen coloscopie te doen, maar dit is gebaseerd op consensus, niet op bewijzen.⁷³ Gegevens over het natuurlijk beloop van kleine poliepen bieden geen argumenten tegen een afwachtend beleid.¹¹³ Zo liet een onderzoek met jaarlijkse endoscopische controle van 'kleine' poliepen zien dat hun gemiddelde diameter na drie jaar ertoe neigde iets kleiner te worden.¹¹⁴ Op basis van een modelberekening wordt geschat dat het preklinische stadium van darmkanker bijna zeven jaar duurt.¹¹⁵

Als argument voor het direct uitvoeren van coloscopie wordt verder naar voren gebracht dat de kans op aanwezigheid van kanker in 'kleine' adenomen hoger ingeschat moet worden.⁷² De commissie ziet hier geen aanwijzing voor. Studies van dertig jaar geleden hadden als uitkomst een kans op darmkanker van ongeveer één procent.¹⁰⁸ In recente studies is de kans op aanwezigheid van kanker juist kleiner; tussen de 0,15 en 0,7 procent.^{109,110,116-118} Deze kans is bij screening tussen de 0,03 en 0,2 procent.^{72,75,111,119,120} In een Amerikaanse studie naar de opbrengst van CT-colografie hadden alle gevallen van darmkanker en 94 procent van de voortgeschreden adenomen een diameter ≥ 10 millimeter.⁸² In de ACRIN-trial waren eveneens alle darmkankers ≥ 10 millimeter in diameter.⁸¹

Een besliskundige analyse van het beleid bij 'kleine' poliepen vergeleek direct uitvoeren van coloscopie (en poliepectomie) met het herhalen van colografie na drie jaar.¹²¹ Bij coloscopie was de kans op darmkanker binnen drie jaar 0,04 procent, en bij afwachtend beleid 0,77 procent. Het verschil van 0,73 procent ten gunste van direct coloscopie is volgens de commissie een overschatting, omdat de analyse ervan uitgaat – op basis van oude klinische studies, samengevat in een AGA-rapport¹⁰⁸ – dat in 0,9 procent van de 'kleine' adenomen kanker aanwezig is, terwijl deze kans bij screening, zoals gezegd, uitkomt tussen de 0,03 en 0,2 procent.

Op basis van gegevens uit deze besliskundige analyse¹²¹ valt te berekenen dat bij een grenswaarde van 6 millimeter in plaats van 10 millimeter er 136 personen extra coloscopie moeten ondergaan om één extra geval van darmkanker te voorkomen. Bij een kleinere kans op aanwezigheid van kanker dan de veronderstelde 0,9 procent is het *number needed to scope* uiteraard groter. Een andere modelberekening kwam uit op een *number needed to scope* van 300 (horizon tien jaar).⁷⁵

Tot slot voeren de aanvragers het wetenschappelijk belang van endoscopische verificatie met pathologieonderzoek van 'kleine' poliepen aan als argument

voor direct opvolgende coloscopie. Als de aanvragers op dit punt wetenschappelijk onderzoek hadden willen doen, hadden zij een onderzoeksontwerp met een vraagstelling kunnen voorleggen. Dit is niet gebeurd. Overigens meent de commissie dat de (tweemaal zo grote) coloscopie-arm van de COCOS-trial en de proefprojecten in de regio Rotterdam en Maastricht al voorzien in de mogelijkheid om het percentage voortgeschreden adenomen in Nederland en het buitenland^{72,82} te vergelijken. Bovendien kan het vervolgen van deelnemers met kleine poliepen het inzicht in het natuurlijk beloop verbeteren. Dit sluit aan bij de aanbeveling meer onderzoek te doen naar de veiligheid van afwachtend beleid.⁷³

Overwegend dat screening niet tot doel kan hebben elk risico uit te sluiten vindt de commissie een verwijdsdrempel van 6 millimeter in het voorgestelde project te laag. Zij acht het niet aanvaardbaar al bij voorbaat uit te komen op een zo hoog percentage foutpositieve screeningsuitkomsten.

Een verwijdsdrempel van 10 millimeter zou overigens goed overeenkomen met de praktijk bij sigmoïdoscopie, waarbij het vinden van voortgeschreden neoplasie de verwijfsindicatie voor coloscopie is.^{18,33}

De commissie adviseert de volgende surveillancestrategie: deelnemers met één of twee poliepen van 6 tot 9 millimeter krijgen het advies na drie jaar als controle opnieuw CT-colografie te ondergaan. Als er ≥ 3 poliepen van 6 tot 9 millimeter aanwezig zijn, is het advies om na anderhalf jaar als controle opnieuw CT-colografie te ondergaan. Bij controle-colografie gevonden poliepen ≥ 10 millimeter zullen een indicatie zijn voor coloscopie.

Afwijkingen buiten de dikke darm

Met de voor CT-colografie benodigde software die commercieel verkrijgbaar is, is het onvermijdelijk dat ook structuren buiten de dikke darm worden afgebeeld. Dit kan een voordeel zijn als het gaat om een ernstige, behandelbare aandoening. De kans daarop is echter klein voor de doelgroep van een bevolkingsonderzoek. En ook als behandeling wel mogelijk is kan het aandoeningen betreffen, zoals een verwijding van de grote lichaamsslagader, waarvoor het nut van vroege opsporing geen uitgemaakte zaak is.¹²²

Wel duidelijk is dat het rapporteren van afwijkingen buiten de dikke darm het aantal verwijzingen voor diagnostiek mogelijk verdubbelt. In een studie werd bij 2,2 procent van de deelnemers een 'belangrijke' afwijking buiten de dikke darm gevonden en bij 7,7 procent een 'mogelijk belangrijke' bevinding die nader onderzoek nodig maakte.⁸² De gezondheidswinst hiervan is echter niet duidelijk.

In het voorgestelde project wordt een lage stralingsdosis gebruikt. Dit vermindert de beeldkwaliteit buiten de dikke darm en zal naar verwachting het aantal verwijzingen belangrijk verminderen. De onderzoekers zullen nagaan of dit laatste inderdaad het geval is en of het vinden van afwijkingen buiten de dikke darm de kosteneffectiviteitsverhouding en de acceptatie beïnvloedt. De commissie vindt dit een verantwoorde benadering.

Foutnegatieve uitkomsten

De kans dat bij screenen met CT-colografie of coloscopie belangrijke afwijkingen worden gemist, vindt de commissie aanvaardbaar. Door de grote gevoeligheid voor belangrijke afwijkingen is deze kans klein.

Complicaties van screening en vervolgonderzoek

Coloscopie is een vervelend onderzoek met een (kleine) kans op ernstige complicaties. Dit risico is in het kader van bevolkingsonderzoek echter kleiner dan bij patiënten met darmklachten (meestal oudere patiënten met comorbiditeit). Volgens de eerste gegevens zijn voor coloscopie als primaire screeningstest de kans op perforatie en de kans op een bloeding die ziekenhuisopname nodig maakt, respectievelijk 0,05 en 0,06 procent.^{54,69,82,123,124} Publicaties over screening op grote schaal vermelden lagere cijfers: 0,01 respectievelijk 0,02 tot 0,03 procent.¹²⁵⁻¹²⁷ Er zijn geen sterfgevallen gemeld, voor zover de commissie bekend.

Als coloscopie plaatsheeft wegens een positieve screeningsuitkomst (FOBT, sigmoïdoscopie, CT-colografie) en er dus veel vaker een of meer poliepen worden verwijderd, is de kans op perforatie 0,1 procent en de kans op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname 0,14 procent.^{18,19,101,128-130} Er zijn ook hierbij geen sterfgevallen gemeld.^{18,19,101,127-129,131}

Perforatie kan ook bij CT-colografie voorkomen, althans bij patiënten met darmklachten, met een risico tussen 0,059 en 0,005 procent.¹³²⁻¹³⁴ Het ging hier echter niet om screening. Bovendien werd geen gebruikgemaakt van de huidige standaard (dunne, flexibele rectumcanule, automatische insufflator met drukbeperking, ervaren uitvoerder). Bij de nog beperkte toepassing van CT-colografie als screeningsmethode is er nog geen perforatie of een andere ernstige complicatie gemeld op in totaal ruim 17 500 onderzoeken.^{52,54,76,82,133}

De commissie vindt de kans op ernstige complicaties aanvaardbaar, gelet op de veel grotere kans op gezondheidswinst door vroege opsporing en verwijdering van voortgeschreden neoplasie.

Belasting van het onderzoek

Het meest belastende onderdeel van coloscopie is de uitgebreide darmvoorbereiding. De belasting van het onderzoek zelf wordt verlicht door het geven van een 'roesje'. De darmvoorbereiding en het bekomen van het onderzoek kosten tijd en productiviteit.

CT-colografie met beperkte darmvoorbereiding is minder belastend. De voorbereiding bestaat uit een vezelarm dieet (geen vezelrijke groente of fruit) op de dag voor het onderzoek en vier keer (bij de maaltijd, 's avonds) oraal een dosis jodiumhoudend contrastmiddel. Sedatie en pijnbestrijding zijn niet nodig.

Bij beperkte darmvoorbereiding met orale jodiumhoudende contrastmiddelen kan een allergische reactie optreden.¹³⁵ Die kans is echter klein. Bovendien zal dit contrastmiddel (Telebrix) niet worden toegepast bij personen met een bekende allergie voor jodiumhoudende contrastmiddelen. Telebrix kan diarree veroorzaken.

De commissie vindt de belasting van het onderzoek, vooral van coloscopie, aanzienlijk maar overkomelijk.

Stralingsbelasting

Bij CT-colografie zal de stralingsbelasting 2,2 mSv bedragen. Dit komt overeen met de jaarlijkse achtergrondstraling in Nederland. Bij deze stralingsbelasting is de kans dat op latere leeftijd door straling kanker ontstaat voor mensen in de leeftijd van de doelgroep voor bevolkingsonderzoek in de orde van 1 op 12 500 en de kans op een fatale kanker 1 op 25 000.¹³⁶

De commissie stelt vast dat de stralingsbelasting van CT-colografie de afgelopen jaren drastisch gedaald is en vindt het risico vergeleken met de mogelijke gezondheidswinst aanvaardbaar.

4.4.4 Conclusie

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het proefproject en de mogelijke voordelen voor de deelnemers zelf, mits wordt voldaan aan de volgende voorwaarde. De verwijdsdrempel van een poliepgrootte van 6 millimeter wordt opgehoogd tot 10 millimeter, terwijl deelnemers met poliepen van 6 tot 9 millimeter een surveillancadvies krijgen.

De commissie gaat ervan uit dat de aanvragers de betrokken huisartsen in de screeningsregio's goed op de hoogte stellen van: het voorgestelde onderzoek; de informatie die de doelgroep verstrekt wordt; en de richtlijnen voor risicogroepen.

4.5 Belang van de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoek een combinatie is van wetenschappelijk onderzoek en bevolkingsonderzoek. Daarvoor 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

De commissie heeft in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld voor een gemeenschappelijk project van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. De aanvraag heeft tot doel om twee testmethoden voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker met elkaar te vergelijken op basis van prerandomisatie: CT-cografie en coloscopie. In totaal zullen hiervoor, zo is het plan, 7500 personen tussen de 50 en 75 jaar in de omgeving van Amsterdam en Rotterdam worden uitgenodigd.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvoorstel een combinatie betreft van bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. Zij oordeelt dat het voorstel voldoet aan de wettelijk eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid,’ en ‘het belang van de volksgezondheid’. Gezien de door haar uitgevoerde toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het voorgestelde onderzoek berust op prerandomisatie. Zij vindt dat ook voldaan wordt aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’ en het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers, mits wordt voldaan aan onderstaande voorwaarden.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen voor een termijn van drie jaar (COCOS-trial) respectievelijk twaalf-en-een-half jaar

(Nederlandse aandeel NordICC-trial), mits wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- de informatiebrochures worden aangepast aan de opmerkingen van de commissie in 4.3.1
- de verwijdsdrempel van een poliepgrootte van 6 millimeter wordt opgehoogd tot 10 millimeter. Deelnemers met één of twee poliepen van 6 tot 9 millimeter krijgen het advies na drie jaar als controle opnieuw CT-colografie te ondergaan. Als er ≥ 3 poliepen van 6 tot 9 millimeter aanwezig zijn, is het advies om na anderhalf jaar als controle opnieuw CT-colografie te ondergaan. Bij controle-colografie gevonden poliepen ≥ 10 millimeter zullen een indicatie zijn voor coloscopie.

De commissie gaat ervan uit dat het intakegesprek met de deelnemers de landelijke richtlijn *Erfelijke darmkanker*⁹⁶ volgt. Zij gaat er ook van uit dat de aanvragers de betrokken huisartsen in de screeningsregio's goed op de hoogte brengen van: het voorgestelde onderzoek; de informatie die de doelgroep verstrekt wordt; en de richtlijnen voor risicogroepen.

Literatuur

- 1 Signaleringscommissie Kanker. Beeldvormende technieken binnen de kankerbestrijding: Vizier op de toekomst. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2005.
 - 2 Janssen-Heijnen MLG, Louwman WJ, van de Poll-Franse LV, Coebergh JWW. Van meten naar weten. 50 jaar kankerregistratie. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid, 2005: 2005.
 - 3 Kiemeney LALM, Lemmers FAMO, Verhoeven RHA, Aben KKH, Honing C, de Nooijer J e.a. De kans op kanker voor Nederlanders. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152(41): 2233-2241.
 - 4 Signaleringscommissie Kanker. Kanker in Nederland. Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
 - 5 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: publicatie nr 2001/01.
 - 6 van Ballegooijen M, Habbema JDF, Loeve F, Geul KW, Kleibeuker JH, Nagengast FM e.a. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Rotterdam: Erasmus MC; 2003.
 - 7 Signaleringscommissie Kanker. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
 - 8 de Visser M, van Ballegooijen M, Bloemers SM, van Deventer 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.
 - 9 Dooper M. Expert bijeenkomst landelijk bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker 10 januari 2008. Den Haag: ZonMw; 2008.
 - 10 Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Kolkman JJ, Mulder CJJ. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. Neth J Med 2006; 64(10): 371-373.
-

- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerktreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335. Den Haag. SDU Uitgeverij, Den Haag; 1996.
- 16 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH e.a. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ L* 2004; 327: 34-38.
- 21 Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M e.a. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening - First Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- 22 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.
- 23 Anonymous. Screening for bowel cancer starts in UK. *BMJ* 2006; 332: 990.
- 24 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.
- 25 Bowel Cancer Screening Pilot Monitoring and Evaluation Steering Committee. Final evaluation report. Canberra: Department of Health and Ageing; 2005.
-

- 26 Steinmetz J, Spyckerelle Y, Gueguen R, Dupre C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(6-7): 832-837.
- 27 Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; 13 Suppl 1: S6-S7.
- 28 Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10 Suppl): S78-S84.
- 29 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/01WBO.
- 30 Masclee A. Coloncancer screening: Implementation and evaluation of colorectal screening for precancerous lesions, short report on first population. Maastricht: Maastricht University Medical Center; 2008.
- 31 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/03WBO.
- 32 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/02WBO.
- 33 Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer; randomised trial comparing guaiac-based vs. immunochemical faecal occult blood testing vs. sigmoidoscopy. *Submitted*.
- 34 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker via individuele risicoprofielen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/06WBO.
- 35 Bretthauer M, Ekblom A, Malila N, Stefansson T, Fischer A, Hoff G e.a. [Politics and science in colorectal cancer screening]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(13): 1766-1767.
- 36 Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17(2): 575-579.
- 37 Taylor SA, Charman SC, Lefere P, McFarland EG, Paulson EK, Yee J e.a. CT colonography: investigation of the optimum reader paradigm by using computer-aided detection software. *Radiology* 2008; 246(2): 463-471.
- 38 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO; 2002.
- 39 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2533-2541.
- 40 Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, van RA, Venema HW, de JS e.a. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol* 2007; 17(12): 3112-3122.
- 41 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.
-

- 42 DeBourcy AC, Lichtenberger S, Felton S, Butterfield KT, Ahnen DJ, Denberg TD. Community-based preferences for stool cards versus colonoscopy in colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med* 2008; 23(2): 169-174.
- 43 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A e.a. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2304-2312.
- 44 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.
- 45 Corbett M, Chambers SL, Shadbolt B, Hillman LC, Taupin D. *Med J Aust* 2004; 181(8): 423-427.
- 46 Thiis-Evensen E, Seip B, Vatn MH, Hoff GS. Impact of a colonoscopic screening examination for colorectal cancer on later utilization of distal GI endoscopies. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6): 948-954.
- 47 Denberg TD, Coombes JM, Byers TE, Marcus AC, Feinberg LE, Steiner JF e.a. Effect of a mailed brochure on appointment-keeping for screening colonoscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): 895-900.
- 48 Denberg TD, Melhado TV, Coombes JM, Beaty BL, Berman K, Byers TE e.a. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. *J Gen Intern Med* 2005; 20(11): 989-995.
- 49 Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1145-1151.
- 50 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.
- 51 Joseph DA, Rim SH, Seeff LC. Use of colorectal cancer test - United States, 2002, 2004 and 2006. *JAMA* 2008; 299: 2501.
- 52 Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L, Foster NM, Wood C, Murray D e.a. Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study. *Radiology* 2004; 230(2): 459-464.
- 53 Jensch S, de Vries AH, Peringa J, Bipat S, Dekker E, Baak LC e.a. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology* 2008; 247(1): 122-132.
- 54 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA e.a. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2191-2200.
- 55 van Gelder RE, Birnie E, Florie J, Schutter MP, Bartelsman JF, Snel P e.a. CT colonography and colonoscopy: assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. *Radiology* 2004; 233(2): 328-337.
-

- 56 Juchems MS, Ehmann J, Brambs HJ, Aschoff AJ. A retrospective evaluation of patient acceptance of computed tomography colonography ("virtual colonoscopy") in comparison with conventional colonoscopy in an average risk screening population. *Acta Radiol* 2005; 46(7): 664-670.
- 57 Graser A, Stieber P, Nagel D, Schaefer C, Horst D, Becker CR e.a. Comparison of CT Colonography, Colonoscopy, Sigmoidoscopy, and Fecal Occult Blood Tests for the Detection of Advanced Adenoma in an Average Risk Population. *Gut* 2009; 58: 241-248.
- 58 Taylor SA, Slater A, Burling DN, Tam E, Greenhalgh R, Gartner L e.a. CT colonography: optimisation, diagnostic performance and patient acceptability of reduced-laxative regimens using barium-based faecal tagging. *Eur Radiol* 2008; 18(1): 32-42.
- 59 Zalis ME, Perumpillichira JJ, Magee C, Kohlberg G, Hahn PF. Tagging-based, electronically cleansed CT colonography: evaluation of patient comfort and image readability. *Radiology* 2006; 239(1): 149-159.
- 60 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS e.a. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-1981.
- 61 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 494-499.
- 62 Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48(6): 812-815.
- 64 Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295(20): 2366-2373.
- 65 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P e.a. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40(4): 284-290.
- 66 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 343-350.
- 67 Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 96-102.
- 68 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006; 55(8): 1145-1150.
- 69 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.
- 70 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.
-

- 71 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.
- 72 Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1100-1105.
- 73 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS e.a. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(3): 130-160.
- 74 Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT e.a. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005; 236(1): 3-9.
- 75 Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafate F e.a. Small and diminutive polyps detected at screening CT colonography: a decision analysis for referral to colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1): 136-144.
- 76 Pickhardt PJ, Taylor AJ, Kim DH, Reichelderfer M, Gopal DV, Pfau PR. Screening for colorectal neoplasia with CT colonography: initial experience from the 1st year of coverage by third-party payers. *Radiology* 2006; 241(2): 417-425.
- 77 Fletcher RH. Colorectal cancer screening on stronger footing. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1285-1287.
- 78 Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI e.a. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237(3): 893-904.
- 79 Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8): 635-650.
- 80 Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(6): 1593-1598.
- 81 Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD e.a. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1207-1217.
- 82 Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL e.a. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357(14): 1403-1412.
- 83 Liedenbaum MH, Venema HW, Stoker J. Radiation dose in CT colonography-trends in time and differences between daily practice and screening protocols. *Eur Radiol* 2008; 18(10): 2222-2230.
- 84 van Gelder RE, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA e.a. CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction. *Radiology* 2002; 224(1): 25-33.
- 85 van Gelder RE, Venema HW, Florie J, Nio CY, Serlie IW, Schutter MP e.a. CT colonography: feasibility of substantial dose reduction-comparison of medium to very low doses in identical patients. *Radiology* 2004; 232(2): 611-620.
-

- 86 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A e.a. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127(5): 1300-1311.
- 87 Johnson CD, Manduca A, Fletcher JG, Maccarty RL, Carston MJ, Harmsen WS e.a. Noncathartic CT colonography with stool tagging: performance with and without electronic stool subtraction. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(2): 361-366.
- 88 Lefere P, Gryspeerdt S, Baekelandt M, van Holsbeeck B. Laxative-free CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(4): 945-948.
- 89 Lefere P, Gryspeerdt S, Marrannes J, Baekelandt M, Van HB. CT colonography after fecal tagging with a reduced cathartic cleansing and a reduced volume of barium. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(6): 1836-1842.
- 90 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.
- 91 Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen* 2007; 14(4): 191-199.
- 92 Hughes K, Leggett B, Del MC, Croese J, Fairley S, Masson J e.a. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29(4): 358-364.
- 93 Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, Sassoli de Bianchi P, Senore C. Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey. *Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 55-68.
- 94 Rodger J, Steele RJ. Telephone assessment increases uptake of colonoscopy in a FOBT colorectal cancer-screening programme. *J Med Screen* 2008; 15(2): 105-107.
- 95 Tweede Kamer. 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.
- 96 Vereniging Klinische Genetica Nederland. Erfelijke darmkanker. Landelijke richtlijn. Versie 1.0. Utrecht: 2008 (www.cbo.nl): 2008.
- 97 Gezondheidsraad. Informed consent en prerandomisatie. Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatie nr A99/04.
- 98 Tweede Kamer. Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Brief van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 2006-2007, 29 963, nr.4.
- 99 Tweede Kamer. Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000, 26 800. 1999: 26 800 XVI.
- 100 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: 1999/04WBO.
-

- 101 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.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 Kewenter J, Brevinge H, Engaräs B, Haglind E, Åhrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 468-473.
- 105 Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE e.a. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4 Suppl): S16-S28.
- 106 Holland R. Met vroege ontdekking zijn wij er nog niet. Oratie. Nijmegen: KU Nijmegen; 2000.
- 107 Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L, Foster NM, Wood C, Murray D e.a. Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study. *Radiology* 2004; 230(2): 459-464.
- 108 van Dam J, Cotton P, Johnson CD, McFarland BG, Pineau BC, Provenzale D e.a. AGA future trends report: CT colonography. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 970-984.
- 109 Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3): 343-348.
- 110 Yoo TW, Park DI, Kim YH, Kim HS, Kim WH, Kim TI e.a. Clinical significance of small colorectal adenoma less than 10 mm: the KASID study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 418-421.
- 111 Moravec M, Lieberman DA, Holub J, Michaels L, Eisen GM. Rate of advanced pathologic features in 6-9 mm polyps in patients referred for colonoscopy screening. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB127.
- 112 Butterly LF, Pohl H. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 89.
- 113 Pickhardt PJ. The natural history of colorectal polyps and masses: rediscovered truths from the barium enema era. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 619-621.
- 114 Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S e.a. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996; 39(3): 449-456.
- 115 Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Boer R, Zauber A, Habbema JD. A novel hypothesis on the sensitivity of the fecal occult blood test: results of a joint analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2009 [Epub ahead of print].
- 116 Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4): 481-485.
-

- 117 Schoen RE, Weissfeld JL, Pinsky PF, Riley T. Yield of advanced adenoma and cancer based on polyp size detected at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131(6): 1683-1689.
- 118 Odom SR, Duffy SD, Barone JE, Ghevariya V, McClane SJ. The rate of adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal polyps. *Am Surg* 2005; 71(12): 1024-1026.
- 119 Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ. Characteristics of advanced adenomas detected at CT colonographic screening: implications for appropriate polyp size thresholds for polypectomy versus surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(4): 940-944.
- 120 Sprung DJ. Prevalence of Adenocarcinoma in Small Adenomas. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S199.
- 121 Hur C, Chung DC, Schoen RE, Gazelle GS. The management of small polyps found by virtual colonoscopy: results of a decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(2): 237-244.
- 122 van der Graaf Y. Echografische screening van de aorta abdominalis bij oudere mannen is niet zinvol. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152: 751.
- 123 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.
- 124 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.
- 125 Bokemeyer B, Sieg A, Düffelmeyer M, Bock H. Internet-basierte Online-Dokumentation der Vorsorge-Koloskopie. *Gastro Nachrichten* 2004; 42, 8/04: 6-8.
- 126 Sieg A, Theilmeier A. [Results of coloscopy screening in 2005--an Internet-based documentation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(8): 379-383.
- 127 Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J e.a. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1863-1872.
- 128 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.
- 129 Hoff G, Saunar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE e.a. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10): 1006-1010.
- 130 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.
- 131 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.
-

- 132 Burling D, Halligan S, Slater A, Noakes MJ, Taylor SA. Potentially serious adverse events at CT colonography in symptomatic patients: national survey of the United Kingdom. *Radiology* 2006; 239(2): 464-471.
- 133 Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006; 239(2): 313-316.
- 134 Sosna J, Blachar A, Amitai M, Barneir E, Peled N, Goldberg SN e.a. Colonic perforation at CT colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort. *Radiology* 2006; 239(2): 457-463.
- 135 Ridley LJ. Allergic reactions to oral iodinated contrast agents: reactions to oral contrast. *Australas Radiol* 1998; 42(2): 114-117.
- 136 The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007; 37(2-4): 1-332.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr. H. Rigter, *voorzitter*
afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. J.J.M. van Delden
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - H.H.P. Meijer, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag.
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.