

Gezondheidsraad

**Wet bevolkingsonderzoek:
versneld herhaalde screening
op darmkanker**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: versneld herhaalde screening op darmkanker*

Uw kenmerk : PG-OGZ 3070316

Ons kenmerk : U-6990-11/ML/pm/894-A23

Bijlagen : 1

Datum : 14 februari 2012

Geachte minister,

Op 4 november 2011 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond en het Integraal Kankercentrum Zuid te Eindhoven. De aanvraag betreft een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker waarvoor 5.500 personen tussen de 55 en 75 jaar worden uitgenodigd en dat een jaar duurt. Dit wetenschappelijke onderzoek heeft tot doel na te gaan of met een beperkt aantal keren kort na elkaar herhaalde screening met een immunochemische fecaal occult bloedtests (iFOBT) kan worden volstaan.

Hierbij ontvangt u het advies dat de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft opgesteld. De commissie staat positief tegenover het voorgestelde onderzoek en adviseert u de aanvragers vergunning te verlenen om dit onderzoek uit te voeren. Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 66 93

E-mail: mfm.langelaar@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek:
versneld herhaalde screening
op darmkanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2012/01, Den Haag, 14 februari 2012

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; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie 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: versneld herhaalde screening op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/01.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: accelerated repeat screening for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-891-8

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 9

- 1 Inleiding 11
 - 1.1 Het onderwerp van dit advies 11
 - 1.2 Voorgeschiedenis, tijdpad 12
 - 1.3 Toetsing van de vergunningplicht 13
 - 1.4 Leeswijzer 14
-

- 2 Projectvoorstel 15
 - 2.1 Onderzoeksvragen 16
 - 2.2 Onderzoeksplan 17
 - 2.3 Evaluatie van de uitkomsten 18
-

- 3 Toetsing vergunningaanvraag 21
 - 3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 21
 - 3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 25
 - 3.3 Nut en risico 27
 - 3.4 Belang van de volksgezondheid 28
-

4 Conclusie 29

Literatuur 31

Bijlage 37

A De commissie 39

6 Wet bevolkingsonderzoek: versneld herhaalde screening op darmkanker

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft onlangs besloten vanaf 2013 een landelijk bevolkingsonderzoek naar (dikke)darmkanker in te voeren. Dit screeningsprogramma behelst een tweejaarlijks aanbod van een immunochemische fecaal occult bloedtest (iFOBT) aan personen tussen de 55 en 75 jaar.

Het voorliggende advies betreft een wetenschappelijk onderzoek dat tot doel heeft meer duidelijkheid te krijgen over het optimale screeningsinterval. De vraag is of met een beperkt aantal keren kort na elkaar herhaalde iFOBT-screening ten minste even goede resultaten te behalen zijn als met tweejaarlijkse iFOBT-screening gedurende twintig jaar. Voor een studie naar deze vraag hebben het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond en het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) te Eindhoven in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunningaanvraag ingediend. Op verzoek van de minister heeft de Commissie bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad het in de vergunningaanvraag beschreven onderzoek getoetst aan de WBO.

Het voorgenomen onderzoek

Het project moet meer duidelijkheid verschaffen over de opkomst en opbrengst van binnen korte tijd herhaalde iFOBT-screening (drie keer twee tests binnen een jaar). Het project zal ook informatie opleveren over het invoeren van een bevolkingsonderzoek buiten een academische setting, over de opkomst van mensen

met een lagere sociaaleconomische status (SES) en over de impact van deelnemen aan het bevolkingsonderzoek op de kwaliteit van leven. De voorgestelde studie duurt anderhalf jaar wat betreft de insluiting en screening van deelnemers.

Voor het onderzoek wordt op basis van gegevens van de gemeentelijke basisadministratie in Helmond een aselecte steekproef van 5500 personen tussen de 55 en 75 jaar getrokken. Na elke ronde bepalen de onderzoekers de opbrengst en opkomst om zo het beloop en de totale opbrengst en opkomst over drie ronden te bepalen. De opbrengst wordt niet vergeleken met die van tweejaarlijkse iFOBT-screening. Dit zou veel tijd vergen en is het onderwerp van een eventuele tweedefasestudie. In eerste instantie wordt vergeleken met primaire coloscopie, de screeningsmethode met de grootst mogelijke opbrengst, om na te gaan of versnelde iFOBT-screening voldoende opbrengt. Het controlecohort bestaat uit 10.000 Duitse mannen en vrouwen, net over de grens met Nederland, die hebben deelgenomen aan het Duitse screeningsprogramma met primaire coloscopie. De onderzoekers verwachten in drie ronden 95 procent van de darmkankers en 80 procent van de voortgeschreden adenomen op te sporen die via primaire coloscopie zouden zijn vast te stellen.

Toetsing aan de wettelijke criteria

De commissie oordeelt dat het voorstel voldoet aan de wettelijk eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en ‘het belang van de volksgezondheid’. Zij vindt dat ook voldaan wordt aan het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers en dat het voldoet aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’. Gezien de toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het beoogde project plaatsheeft op basis van prerandomisatie. Zij is het eens met de onderzoekers dat dit de enige manier is om een betrouwbaar antwoord te krijgen op de primaire onderzoeksvraag.

Conclusie en advies

Het in de vergunningaanvraag beschreven project voldoet volgens de commissie aan de wettelijke eisen van de WBO. Zij adviseert de minister vergunning te verlenen voor de uitvoering van dit onderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: accelerated repeat screening for bowel cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/01

The Minister of Health, Welfare and Sport has recently decided to implement a national bowel cancer screening programme starting in 2013. This screening programme involves offering an immunochemical faecal occult blood test (iFOBT) to people aged between 55 and 75 years every two years.

This advice concerns a scientific study that aims to clarify the optimum screening interval. The question is whether repeat iFOBT screening at short intervals for a limited number of times yields equally good results as iFOBT screening every two years for twenty years. In order to study this hypothesis, the Elkerliek Hospital in Helmond and the Comprehensive Cancer Centre South (IKZ) in Eindhoven have submitted a licence application in accordance with the Population Screening Act (WBO). The Population Screening Committee of the Health Council has tested the study described in the licence application against the WBO, as requested by the Minister.

The proposed study

The project aims to provide more clarity about the acceptance and yield of repeat iFOBT screening at short intervals (three sets of two tests within one year). The project will also provide information about the implementation of a screening programme in a non-academic setting, about the participation rate of people with a lower socio-economic status (SES) and about the impact of participation in the

screening programme on the quality of life. The inclusion and screening of participants for the proposed study will take 18 months.

A random group of 5,500 people aged between 55 and 75 years will be selected for the screening trial based on information from the municipal records in Helmond. The investigators will determine the uptake and yield after each round, in order to determine the total participation rate and yield over the three rounds. In three rounds, the investigators expect to detect 95 percent of the bowel cancers and 80 percent of the advanced adenomas that would have been detected by primary colonoscopy – the screening method with the greatest yield.

The investigators will compare the screening results to those of a control group. This control cohort consists of 10,000 German men and women – just across the border with the Netherlands – who participated in the German screening colonoscopy programme.

Testing of the legal criteria

The Committee has ruled that the proposal meets the legal requirements of ‘scientific validity’ and ‘the interests of public health’. They also deem the principle of the benefit and usefulness of the screening trial weighing favourably against the risks to participants to have been met and that the requirement of ‘agreement with legal stipulations for medical actions’ has been met. In view of the testing of requirements of great meticulousness (proportionality, subsidiarity, the study must deliver new insights), the committee deems it acceptable that the intended project is performed on the basis of pre-randomisation. The Committee agrees with the investigators that this is the only way to obtain a reliable answer to the primary study question.

Conclusion and advice

According to the Committee, the project described in the licence application meets the legal requirements of the WBO. The Committee advises the minister to grant a licence for the execution of this study.

Inleiding

1.1 Het onderwerp van dit advies

Dit advies gaat over een wetenschappelijk onderzoek naar vroege opsporing van mensen met kanker van de dikke darm (colon) of endeldarm (rectum); hier kortweg aangeduid als darmkanker. Als methode voor screening op darmkanker beveelt de Gezondheidsraad aan om tweejaarlijks een immunochemische fecaal occult bloedtest (iFOBT) aan te bieden aan personen tussen de 55 en 75 jaar.¹ De onderzoekers verwachten dat er ook goede resultaten te behalen zijn met enkele keren kort na elkaar herhaalde iFOBT-screening. Zij willen de opbrengst van de door hen voorgestelde versnelde benadering in eerste instantie vergelijken met de (hoge) opbrengst van screening met (primaire) coloscopie. Coloscopie is een kijkonderzoek in de hele dikke darm en wordt meestal toegepast voor diagnostiek, om uitsluitel te geven bij bepaalde klachten. Coloscopie wordt ook wel toegepast bij vroegdiagnostiek (screening), ofwel als primaire, eigenstandige screeningsmethode, ofwel secundair, als vervolgonderzoek na een 'positieve' (afwijkende) uitslag bij FOBT-screening.

Van de verschillende vormen van screening op darmkanker heeft primaire coloscopie de grootste opbrengst aan darmkanker en voorstadia daarvan (voortgeschreden adenomen). Het is echter een belastend onderzoek en de opkomst is dan ook laag, in de orde van twintig procent. Of primaire coloscopie sterfte aan darmkanker vermindert is nog in onderzoek.²

De iFOBT heeft – gezien per test – weliswaar een lagere opbrengst dan primaire coloscopie, maar de opkomst is drie keer zo groot. Het voorgestelde onderzoek heeft tot doel na te gaan of kort na elkaar herhaalde iFOBT-screening een vergelijkbare opbrengst heeft als primaire coloscopie, met behoud van de relatief hoge opkomst bij (tweejaarlijkse) iFOBT-screening.

1.2 Voorgeschiedenis, tijdspad

De iFOBT is een verbeterde versie van de al bijna vijftig jaar gebruikte guajaktest op occult bloed, de zogenoemde gFOBT. In vier gerandomiseerde trials is een daling van vijftien procent van de darmkankersterfte aangetoond bij de voor tweejaarlijkse gFOBT-screening uitgenodigde bevolking.³⁻⁹ In veel landen is gFOBT-screening ingevoerd, zij het zelden in de vorm van een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek.^{10,11} De gunstige resultaten van de vier screeningstrials waren in 2001 aanleiding om ook in Nederland de invoering van darmkanker-screening serieus te overwegen.¹² KWF Kankerbestrijding bracht het rapport *Vroege opsporing van dikkedarmkanker*¹³ uit en belegde in 2005 met ZonMw een consensusbijeenkomst in Zwolle.¹⁴ Op 15 mei 2006 stemde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in met voorbereidingen voor een landelijk bevolkingsonderzoek. In Maastricht, Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam ontstonden initiatieven voor proefprojecten om de haalbaarheid van een bevolkingsonderzoek in Nederland te onderzoeken. Deze proefbevolkingsonderzoeken vergeleken gFOBT-screening op basis van randomisatie met mogelijk betere tests op darmkanker.¹⁵⁻²¹ De proefprojecten toonden onder meer aan dat met iFOBT-screening zowel de opkomst als de opbrengst aan darmkanker en belangrijke voorstadia daarvan groter is dan met gFOBT-screening. Ook de kosteneffectiviteit van iFOBT-screening bleek gunstiger.

Mede op basis van de resultaten van de proefprojecten bracht de Gezondheidsraad op 17 november 2009 een positief advies uit.¹ De minister van VWS nam op 25 mei 2011 het advies over en besloot bevolkingsonderzoek naar darmkanker vanaf 2013 geleidelijk aan in te voeren in Nederland. Mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar krijgen dan om de twee jaar iFOBT-screening aangeboden. Op 1 juni 2011 heeft de Tweede Kamer geïnformeerd over dit besluit (kenmerk PG/OGZ 3065362). Zij heeft bij haar besluitvorming gebruikgemaakt van de uitkomst van de uitvoeringstoets die het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft gedaan (www.bevolkingsonderzoeknaar-darmkanker.nl).²²

1.3 Toetsing van de vergunningplicht

Op 4 november 2011 vroeg de minister de Gezondheidsraad om advies over een wetenschappelijk onderzoek getiteld *Opsporing van dikkedarmkanker met behulp van herhaalde iFOBT binnen korte tijd: het immunocolonoscopie concept*. Voor deze studie hadden het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond en het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) te Eindhoven in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunningaanvraag ingediend bij de minister.

Krachtens de WBO is vergunning nodig indien het onderzoek valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek in de WBO en volgens die wet vergunningplichtig is.²³ 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 de onderzoeksresultaten te horen en wanneer de uitslag ‘positief’ (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 (artikel 2, eerste lid). Dit is hier het geval, want het gaat om screening op darmkanker.

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

- a naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- b niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- c of 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 het voorgestelde onderzoek geldt er nóg een criterium. Het voorgestelde project is namelijk vergunningplichtig bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is: er worden screeningsmethoden met elkaar vergeleken. Voor zo'n combinatie (vergunningplichtig 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 beschrijft het in de vergunningaanvraag beschreven onderzoek. Vervolgens toetst de commissie het voorgestelde project aan de wettelijke eisen (hoofdstuk 3). Hoofdstuk 4 bevat het daaruit voortvloeiende advies aan de minister over vergunningverlening.

Projectvoorstel

Screening op darmkanker en voorstadia daarvan ('voortgeschreden adenomen'), gevolgd door verwijdering van gevonden afwijkingen, kan het optreden van darmkanker en sterfte daaraan terugdringen. Dat is van belang omdat darmkanker een ernstige ziekte is die vaak voorkomt. In 2009 werden in Nederland 12.319 nieuwe patiënten met darmkanker geregistreerd en overleden 4.861 mensen aan deze ziekte (www.iknl.nl).

Toen de Gezondheidsraad in 2009 de minister van VWS positief adviseerde over invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker waren er nog weinig gegevens voor een stevige onderbouwing van het optimale screeningsinterval bij iFOBT-screening.¹ Aangesloten werd bij het internationaal gebruikelijke interval van twee jaar.

Het voorgestelde project heeft tot doel meer duidelijkheid te verschaffen over het optimale screeningsinterval met de gekozen test. De onderzoekers verwachten dat binnen korte tijd herhaalde iFOBT-screening (drie keer twee tests binnen een jaar) een vrijwel even grote opbrengst aan darmkanker en voortgeschreden adenomen heeft als primaire coloscopiecreening. De onderzoekers verwachten ook dat de voorgestelde benadering leidt tot een grotere opkomst dan bij zes tweejaarlijkse tests verspreid over twaalf jaar.

Het project zal ook informatie opleveren over het invoeren van een bevolkingsonderzoek buiten een academische setting, over de opkomst van mensen met een lagere sociaaleconomische status (SES) en over de impact van deelnemen aan het bevolkingsonderzoek op de kwaliteit van leven.

2.1 Onderzoeksvragen

De primaire onderzoeksvraag is tweeledig:

- Hoe groot is de opbrengst (cumulatieve sensitiviteit ofwel programmasensitiviteit) aan voortgeschreden adenomen respectievelijk darmkanker van het testen van steeds twee opeenvolgende ontlastingen, drie keer binnen een jaar met een interval van zes maanden, vergeleken met coloscopiecreening? en
- Hoe zijn de opbrengst en opkomst vergeleken met de opbrengst en opkomst van eerdere proefbevolkingsonderzoeken in Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam?

Secundaire onderzoeksvragen zijn:

- Wat is het verschil in opkomst naar SES?
- Hoe kan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker lokaal, in een perifere praktijk, worden ingevoerd?
- Hoe vaak is de iFOBT opnieuw positief na een terecht positieve dan wel foutpositieve iFOBT? Hoe groot is de sensitiviteit van secundaire coloscopie?
- Wat zijn de karakteristieken van personen die geen coloscopie ondergaan na een positieve iFOBT?
- Hoe groot schatten deelnemers aan het bevolkingsonderzoek hun kans op het krijgen van darmkanker? Hoe beoordelen zij het effect van deelname aan screening? Wat zijn redenen om af te zien van deelname? Verschillen deze redenen naar SES?
- Welke impact heeft een positieve iFOBT-uitkomst op de gezondheidsgeraalteerde kwaliteit van leven en angst van de betrokken deelnemers?
- Hoe beoordelen deelnemers de informatievoorziening over het bevolkingsonderzoek?
- Welk percentage van de coloscopieën in een perifere ziekenhuis wordt verricht als follow-up na poliepectomie en als surveillance bij familiale belasting voor darmkanker en hoe verhoudt zich dat tot de richtlijnen daarvoor?
- Bij welke grenswaarde voor een positieve test zou er, gezien de opbrengst van iFOBT-screening, toch begonnen kunnen worden met darmkankerscreening indien er slechts beperkte coloscopiecapaciteit beschikbaar is?
- Verschillen adenomen die gevonden worden met iFOBT of met endoscopie – primaire coloscopie of sigmoïdoscopie – in pathologie?

2.2 Onderzoeksplan

De voorgestelde studie duurt anderhalf jaar. Voor het onderzoek wordt op basis van gegevens van de gemeentelijke basisadministratie in Helmond een aselechte steekproef van 5.500 personen tussen de 55 en 75 jaar getrokken, gestratificeerd naar SES (op basis van postcode en WOZ-waarde van het huis). Hierbij wordt dezelfde procedure gevolgd als in 2006 bij de proefbevolkingsonderzoeken in de regio's Nijmegen en Amsterdam.¹⁹

Het nu voorgestelde project betreft een regio met alleen een perifere ziekenhuis en een oververtegenwoordiging van mensen met een lage SES. Darmkanker wordt er relatief laat vastgesteld, waarschijnlijk door *patient delay*.²⁴ De proefpersonen krijgen op de tijdstippen t=0, t=6 maanden en t=12 maanden testmateriaal plus uitleg toegestuurd met de uitnodiging om van twee opeenvolgende stoelgangen wat ontlasting met een borsteltje in een speciaal buisje te doen en dit op te sturen naar het laboratorium. Met dit testmateriaal worden informatie over de studie, een vragenlijst, een toestemmingsformulier en een retourenvelop meegestuurd. Na twee weken volgt zo nodig een herinnering. De huisartsen in de regio krijgen schriftelijk en via bijeenkomsten informatie over de voorgestelde studie. De geretoureerde fecesmonsters worden in het klinisch-chemisch laboratorium van het Elkerliek Ziekenhuis geanalyseerd met de iFOBT (OCSensor).

Deelnemers met een negatieve testuitslag krijgen hiervan schriftelijk bericht. Is ten minste één van beide iFOBTs positief (grenswaarde 75 nanogram hemoglobine per milliliter monsteroplossing) dan krijgt de betrokken deelnemer een uitnodiging voor een gesprek met een *nurse practitioner* en het verzoek om de zogeheten lastmeter (www.lastmeter.nl) in te vullen, gevolgd door een schriftelijke bevestiging van de uitslag en de afspraak met de *nurse practitioner*. De huisarts van de deelnemer krijgt eveneens bericht. Het gesprek met de *nurse practitioner* behelst vragen over gezondheid, medicijngebruik en het voorkomen van darmkanker in de familie, uitleg over diagnostiek na een positieve iFOBT (secundaire coloscopie) en een verwijlsadvies voor coloscopie en eventuele behandeling. De coloscopie wordt uitgevoerd in het Elkerliek Ziekenhuis door een van de drie daar werkzame MDL-artsen. Alle deelnemers, ook degenen die coloscopie hebben ondergaan, krijgen een aanmoediging om mee te blijven doen aan de studie en het advies om bij bepaalde klachten de huisarts te raadplegen.

2.3 Evaluatie van de uitkomsten

2.3.1 Primaire onderzoeksvraag

Na elke ronde bepalen de onderzoekers de opbrengst en opkomst om zo het beloop en de totale opbrengst en opkomst in de drie ronden te bepalen. De onderzoekers verwachten in drie ronden 95 procent van de darmkankers en 80 procent van de voortgeschreden adenomen op te sporen die via primaire coloscopie-screening zijn vast te stellen. Zij vergelijken de screeningsuitkomsten met die van een controlegroep, gestratificeerd naar leeftijd en geslacht. Dit controlecohort bestaat uit 10.000 Duitse mannen en vrouwen, net over de grens met Nederland, die hebben deelgenomen aan het in oktober 2002 begonnen Duitse screeningsprogramma met primaire coloscopie voor mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder.²⁵⁻²⁷

Als na een jaar de opbrengst voldoet aan de verwachting overwegen de onderzoekers vergunning te vragen voor een vervolgstudie, bestaande uit een follow-up periode van tien jaar waarin de deelnemers aan de studie wellicht geen screening op darmkanker meer hoeven te ondergaan.

Zij gaan er van uit dat met hun benadering van versnelde iFOBT-screening tachtig procent van de voortgeschreden neoplasie (een verzamelterm voor voortgeschreden adenomen en darmkanker) wordt opgespoord die met primaire coloscopie zou zijn op te sporen. Dit komt neer op een opbrengst van 6,4 procent aan voortgeschreden neoplasie (0,8x8%). Rekening houdend met de onzekerheid van \pm tien procent in de schatting moet de opbrengst volgens de onderzoekers ten minste 5,6 procent (0,7x8%) bedragen om de uitkomst van de studie als positief te beschouwen.

2.3.2 Secundaire onderzoeksvragen

- a Verschil in opkomst naar SES wordt getoetst met een χ^2 -test.
- b Het proces van invoering van het bevolkingsonderzoek zal worden geanalyseerd, geëvalueerd en beschreven in een document ten dienste van de landelijke invoering van dit screeningsprogramma. Hierbij krijgen in het bijzonder de aandacht: uitbreiding van de coloscopiecapaciteit en menskracht, inzet

- van *nurse practitioners*, logistiek, het proces van diagnostiek tot behandeling.
- c Van de personen met een foutpositieve of terecht positieve iFOBT wordt bepaald hoeveel er na zes en twaalf maanden opnieuw een positieve iFOBT hebben; deze proporties worden vergeleken met behulp van een χ^2 -toets. Door herhaalde coloscopie bij een blijvend positieve iFOBT kan de sensitiviteit van coloscopie worden bepaald.
 - d Op basis van een semigestructureerd interview, afgenomen door een *nurse practitioner* bij deelnemers met een positieve iFOBT, wordt met logistische regressieanalyse bepaald welke factoren van invloed zijn op het afzien van coloscopie na een positieve iFOBT.
 - e Bij de uitnodiging voor de eerste screeningsronde wordt een vragenlijst voorgelegd. Verschillen in uitkomst worden getoetst met een χ^2 -test.
 - f Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven wordt gemeten met de EORTC-QLQ-C30 op t=0, t=6 maanden en t=12 maanden. Angst wordt gemeten met de Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-6 (STAI-6) op t=0, voorafgaand aan de uitslag, en na een positieve iFOBT tijdens het gesprek met de *nurse practitioner*. Uitkomsten worden met een t-test vergeleken met de normpopulatie van Nederland.
 - g Tevredenheid over de informatievoorziening wordt bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek bepaald met vier items van de EORTC-QLQ-INFO25 en vragen naar het gebruik van internet.
 - h Op basis van dossieronderzoek betreffende tweeduizend recent in het Elkerliek Ziekenhuis uitgevoerde endoscopieën (coloscopie, sigmoïdoscopie) zal worden nagegaan hoe de verdeling naar medische indicatie is en of surveillance conform de landelijke richtlijnen (www.oncoline.nl) geschiedt. De onderzoekers verwachten dat op basis van de uitkomst aanzienlijke coloscopiecapaciteit kan vrijkomen voor het bevolkingsonderzoek.
 - i Na het vervolgonderzoek bij de deelnemers met een iFOBT-uitslag ≥ 75 ng/ml (de verwijdsdrempel die de Gezondheidsraad adviseerde¹) zal worden nagegaan hoeveel terecht positieve en foutpositieve uitslagen er zouden zijn bij hantering van een hogere verwijdsdrempel (100 ng/ml, 150 ng/ml, 200 ng/ml).
 - j Voor het onderzoek naar verschillen in pathologie tussen screeningsadenomen zullen de adenomen van de deelnemers aan het voorgestelde project die daar toestemming voor hebben gegeven worden toegevoegd aan en vergeleken met de in een biobank opgeslagen adenomen van de deelnemers aan de
-

screeningstrials in Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam. Dit gebeurt in samenwerking met de betrokken onderzoeksgroepen.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 Primaire onderzoeksvraag

Opbrengst van primaire coloscopie

De onderzoekers verwachten dat de opbrengst van kort na elkaar herhaalde iFOBT-screening (en secundaire coloscopie) vrijwel vergelijkbaar is met die van bevolkingsonderzoek met primaire coloscopie. Vijf Europese studies geven een indruk van deze opbrengst voor de doelgroep van de voorgestelde studie (personen tussen de 55 en 75 jaar). In totaal werden 52.346 personen tussen de 50 en 75 jaar gescreend. Van hen had 0,8 procent darmkanker en 6,7 procent voortgeschreden adenomen.²⁸⁻³² Een Nederlands proefbevolkingsonderzoek met primaire coloscopie en 1.276 deelnemers tussen de 50 en 75 jaar kwam uit op 0,5 procent darmkanker en 8,2 procent voortgeschreden adenomen.² Een grote Duitse studie met 1.875.708 deelnemers van 55 jaar en ouder liet een vergelijkbare opbrengst zien; bij 4,9 procent van de vrouwen en 8,6 procent van de mannen werden voortgeschreden adenomen of darmkanker vastgesteld.²⁵

Opbrengst van herhaalde iFOBT-screening

Er zijn sterke aanwijzingen dat darmkanker niet elke dag leidt tot voldoende meetbaar bloedverlies via de ontlasting, maar wel vrijwel elke dag. De onderzoekers vermelden onderzoek waaruit blijkt dat kort na elkaar herhaald testen aanzienlijk meer mensen met darmkanker of voortgeschreden adenomen opspoorde dan eenmalig testen.^{33,34} In overeenstemming met de theorie van perfecte cumulatieve sensitiviteit verwachten zij met zes keer testen meer dan 95 procent van de mensen met darmkanker en 80 procent van de mensen met voortgeschreden adenomen op te sporen.

De commissie kan deze gedachtegang volgen. Eenmalige iFOBT-screening heeft een sensitiviteit van vijftig tot zeventig procent voor darmkanker en een sensitiviteit van rond de dertig procent voor voortgeschreden adenomen.^{33,35-42} Uit onderzoek blijkt inderdaad dat kort na elkaar herhaald testen de sensitiviteit duidelijk vergroot.^{33,43-48} Dit komt ook uit Nederlands proefbevolkingsonderzoek naar voren.³⁴ In een recent Israëliisch onderzoek kwam de sensitiviteit van eenmalige iFOBT-screening (OC-Sensor, grenswaarde 75 ng/ml) voor darmkanker uit op 68 procent, stijgend tot 91 procent bij drie keer testen.⁴⁹ Evaluatie met de kankerregistratie en een gemiddelde follow-up van ruim vier jaar wees uit dat drie keer testen met iFOBT op opeenvolgende dagen nauwelijks onderdeel voor coloscopie-screening.⁴⁹

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de opbrengst van vaker dan drie keer kort na elkaar testen. Een Japans onderzoek komt uit op een sensitiviteit van 92 procent voor darmkanker (bij een specificiteit van 94 procent) voor vijf keer testen binnen drie dagen.⁴³ Dit is in overeenstemming met de theorie van perfecte cumulatieve sensitiviteit, maar betreft patiëntcontroleonderzoek. Hoe de uitkomst in de algemene bevolking zal zijn van zes keer testen moet strikt genomen nog worden afgewacht, maar de beschikbare informatie wijst in de goede richting.

De onderzoekers verwachten dat de sensitiviteit van iFOBT-screening voor voortgeschreden adenomen bij zes keer testen achterblijft op de sensitiviteit van primaire coloscopie voor voortgeschreden adenomen. Dit hoeft geen bezwaar te zijn maar zou, volgens de onderzoekers, zelfs een voordeel kunnen zijn.

Voortgeschreden adenomen verschillen inderdaad sterk in de kans dat zij maligne ontaarden.⁵⁰ Zowel de progressiekans als de hoeveelheid bloedverlies hangt samen met de grootte van adenomen.^{45,48,51} Met iFOBT-screening worden alleen meetbaar bloedende adenomen opgespoord, in dit geval boven een grenswaarde van 75 ng/ml. Dit zou betekenen dat iFOBT-screening minder adenomen

opspoor die er niet toe doen, minder dan endoscopische screening waarbij ook niet-bloedende adenomen worden opgespoord.

Opkomst

Naast de testprestaties is de opkomst van eminent belang voor de effectiviteit van screening. Wie niet meedoet kan geen baat bij screening hebben, ook al is de screeningstest nog zo goed. De opkomst is dan ook terecht betrokken bij de primaire onderzoeksvraag. Uitgangspunt is dat zestig procent van de steekproef ($0,60 \times 5.500 = 3.300$ personen) deelneemt aan de drie screeningsronden. Is dit inderdaad te verwachten?

Dat valt te bezien. In de Nederlandse proefprojecten met iFOBT-screening was de opkomst ruim zestig procent.^{15,19,34} De opkomst was aanzienlijk hoger dan bij coloscopie-screening (ongeveer twintig procent),^{2,52} maar betreft gemiddelde cijfers voor eenmalige screening. De bevolking van Helmond telt echter naar verhouding veel mensen met een lage SES. Uit onderzoek blijkt dat bij een lage SES de opkomst lager is dan bij een hogere SES.^{15,53}

De opkomst zou kunnen dalen bij herhaalde screening. Daarover is echter nog weinig bekend. In landen als Engeland, Finland en Schotland is de opkomst in de programma's voor gFOBT-screening min of meer constant. Vier ronden iFOBT-screening in een Italiaanse regio laten eveneens een stabiele opkomst zien, van rond de zestig procent. Landelijk is de opkomst in Italië tussen 2006 en 2008 gestegen (van 44,6 naar 47,5 procent).⁵⁴ Al met al is er weinig bekend over de animo voor herhaalde iFOBT-screening. Het voorgestelde project kan hierover waardevolle informatie leveren.

Steekproefomvang

In de voorgestelde studie is de Duitse screeningspopulatie geen formele controlegroep. Volgens de onderzoekers had een conventionele poweranalyse, uitgaande van een detectie van tachtig procent van alle voortgeschreden neoplasie (voortgeschreden adenomen en darmkanker) – dit wil zeggen 6,4 procent ($0,80 \times 8$ procent) –, als uitkomst dat 3.300 deelnemers ruim voldoende is voor een significantieniveau van vijf procent en een statistisch onderscheidingsvermogen van 95 procent.

De onderzoekers onderkennen de mogelijkheid dat de opkomst bij de tweede en derde ronde lager is dan zestig procent. In dat geval zullen zij extra mensen uitnodigen om van 3.300 personen resultaten over drie ronden te verkrijgen.

Uitgangspunt van de onderzoekers is dat coloscopiecreening bij ongeveer acht procent van de deelnemers voortgeschreden neoplasie aan het licht brengt. Dit is in overeenstemming met de uitkomsten van Europese studies betreffende deelnemers tussen de 55 en 75 jaar.^{25,28-32}

Studieopzet

De eerste fase van het projectvoorstel heeft geen gerandomiseerde opzet; de controlegroep bestaat dan uit deelnemers aan het Duitse screeningsprogramma met primaire coloscopie. De onderzoekers vinden het niet acceptabel op basis van randomisatie een controlegroep toe te voegen waarin iedereen primaire coloscopie ondergaat. In Nederland wordt primaire coloscopie (nog) niet beschouwd als een screeningsmethode die voldoet aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek.¹ Het nut van primaire coloscopiecreening is nog niet aangetoond; proefbevolkingsonderzoek naar de effectiviteit (de internationale NordICC-trial) is gaande.² In bijvoorbeeld Duitsland, Polen en de Verenigde Staten wordt voortgelopen op de uitkomst van proefbevolkingsonderzoek met coloscopie. Met de geschetste opzet denken de onderzoekers toch op korte termijn een goede indruk te krijgen of de opbrengst van kort na elkaar herhaalde iFOBT-screening voldoet aan hun verwachting.

Is dat realistisch? Jaarlijks neemt slechts drie procent van de mannen en vier procent van de vrouwen van 55 tot 75 jaar deel aan het Duitse programma voor coloscopiecreening.⁵⁵ Bij deze lage opkomst rees de vraag in hoeverre de deelnemers overeenkomen met de algemene bevolking wat betreft enerzijds risicofactoren als familiale belasting en klachten die kunnen wijzen op darmkanker en anderzijds beschermende factoren samenhangend met gezondheidsbevorderend gedrag (niet roken, lichamelijk actief). Door selectie zou enerzijds de opbrengst aan (voorstadia van) darmkanker hoger kunnen liggen dan in de algemene bevolking; vergelijking van de opbrengst in Helmond met die in Duitsland zou dan ten onrechte beschouwd kunnen worden als aanwijzing dat er gevallen van darmkanker of voortgeschreden adenomen zijn gemist. Andersom zou ten onrechte de conclusie getrokken kunnen worden dat versneld herhaalde iFOBT-screening even goed presteert als primaire coloscopie.

Hierbij valt in de eerste plaats aan te tekenen dat de opkomst niet zo dramatisch laag is als het lijkt. Het Duitse screeningsprogramma kent geen oproepsysteem. Gerekend over een periode van tien jaar (overeenkomend met het in Duitsland gehanteerde screeningsinterval) kan de opkomst oplopen tot dertig of veertig procent.²⁵ Ter vergelijking: aan primaire coloscopiecreening met een oproepsysteem doet twintig procent mee.^{2,56}

Bovendien blijkt uit onderzoek naar de medische voorgeschiedenis van deelnemers aan het Duitse programma dat zij over het algemeen behoren tot de groep met een gemiddeld risico op darmkanker.^{27,57,58} Verder kunnen de onderzoekers bij de vergelijking van de screeningsopbrengst rekening houden met de bekende verschillen naar leeftijd, geslacht en sociaaleconomische status (SES).

De commissie is het eens met de onderzoekers dat de voorgestelde opzet de best denkbare is onder de gegeven omstandigheden.

3.1.2 *Secundaire onderzoeksvragen*

De commissie volstaat met een enkele opmerking. Zij onderstreept het belang van onderzoek naar de samenhang tussen SES en opkomst. In de bevolking van Helmond zijn mensen met een lage SES oververtegenwoordigd. Darmkanker wordt er relatief laat vastgesteld, waarschijnlijk door *patient delay*.²⁴ Groepen met een lage SES zijn qua therapie, overleving en dus ook sterfte aan darmkanker slechter af.⁵⁹⁻⁶¹ Invoering van bevolkingsonderzoek zou de verschillen kunnen verkleinen. Mensen met een lage SES zijn echter minder geneigd mee te doen aan screening. In de Rotterdamse screeningstrial CORERO1 was de deelname aan iFOBT-screening beduidend lager onder mensen met een lage SES (52 procent) dan onder mensen met een hoge SES (65 procent). Het verschil in opkomst naar SES lijkt minder uitgesproken dan bij screening met gFOBT of primaire coloscopie,^{2,53,62} maar nodigt wel uit tot verder onderzoek.

3.1.3 *Haalbaarheid*

De onderzoekers verwachten dat het voorgestelde project tot maximaal 924 extra coloscopieën leidt. Zij hebben maatregelen getroffen om dit op te vangen.

3.2 **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. 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.

3.2.1 *Informed consent*

Naar aanleiding van commentaar van de commissie hebben de onderzoekers 23 december 2011 aangepast informatiemateriaal voorgelegd. Dit aangepaste materiaal gaf geen aanleiding tot verder commentaar.

3.2.2 *Prerandomisatie*

De voorgestelde informed consent-procedure houdt in dat toestemming voor deelname aan het onderzoek pas aan de orde is nadat met loting bepaald is wie tot de interventiegroep en wie tot de (Helmondse) controlegroep behoort. Verder worden mensen in de controlegroep niet op de hoogte gesteld van het onderzoek. Deze zogeheten prerandomisatie verdraagt zich niet vanzelfsprekend met artikel 2, eerste lid, van het Besluit bevolkingsonderzoek (en artikel 6 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). 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. Wil prerandomisatie toelaatbaar zijn dan moet in ieder geval redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het onderzoek leidt tot nieuw inzicht (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).

Over het belang van wetenschappelijk onderzoek naar optimalisering van screeningsstrategieën trok de commissie al in eerdere adviezen gunstige conclusies. Onderzoek op basis van prerandomisatie voldoet volgens haar aan het vereiste dat redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek leidt tot nieuw inzicht. De commissie vindt dat wordt voldaan aan het vereiste van het belang.

De klassieke toestemmingsprocedure zou inhouden: eerst alle Helmonders tussen de 55 en 75 jaar uitnodigen en om toestemming vragen en dan *at random* een selectie van degenen die toestemmen uitnodigen voor deelname aan de studie. Zo'n stapsgewijze benadering zou een drempel voor deelname opwerpen die er niet is bij een regulier bevolkingsonderzoek en kan dus geen betrouwbaar inzicht bieden in de te verwachten opkomst. De commissie is het eens met de onderzoekers dat de centrale onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie

betrouwbaar te beantwoorden is; aldus wordt voldaan aan de eis van subsidiariteit.

Voldoet de voorgestelde opzet ook aan het vereiste van proportionaliteit? Ook hieraan wordt volgens de commissie voldaan. Toewijzing van mensen aan de controlegroep zonder informed consent schaadt weliswaar hun recht op vrijwillige deelname na volledig te zijn geïnformeerd, maar benadeelt de deelnemers verder niet; inwoners van Helmond krijgen de nu gebruikelijke zorg en vanaf 2013 de mogelijkheid om deel te nemen aan het op stapel staande bevolkingsonderzoek, net als andere Nederlanders. Het verlaten van de eis van informed consent is daarmee in verhouding tot de voordelen van de gekozen methode (prerandomisatie) te rechtvaardigen.

Gezien deze toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het beoogde project plaatsheeft op basis van prerandomisatie. Zij is het eens met de aanvrager dat dit de enige manier is om de primaire onderzoeksvraag betrouwbaar te beantwoorden in een situatie die zo weinig mogelijk verschilt van de beoogde situatie in het kader van een bevolkingsonderzoek.

3.3 Nut en risico

Het voorgestelde onderzoek heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Daarnaast kan de studie voor de deelnemers zelf voordelen bieden.¹ Mee-doen aan iFOBT-screening kan helpen darmkanker te voorkomen door het opsporen en verwijderen van voortgeschreden adenomen. Wanneer er al sprake is van darmkanker vergroot iFOBT-screening de kans dat de ziekte in een vroeger stadium wordt vastgesteld, waardoor behandeling minder zwaar hoeft te zijn en de kans op sterfte aan darmkanker kleiner wordt. Wanneer screening darmkanker aan het licht brengt, kan 25 procent van de patiënten een operatie worden bespaard;^{63,64} omdat de tumor beperkt bleef tot de poliep kan worden volstaan met verwijdering van de afwijking tijdens de coloscopie. Een negatieve (gunstige) uitkomst van de screening kan de betrokken deelnemers geruststellen dat hun risico op darmkanker tien jaar lang sterk verlaagd is.^{41,65-68}

Daar staan nadelen tegenover, met name de (kleine) kans op ernstige complicaties van coloscopie. De commissie vroeg zich af of de nadelen van deelname aan het voorgestelde project groter zijn dan die van het bevolkingsonderzoek waartoe de minister onlangs op advies van de Gezondheidsraad¹ besloten heeft. Doel van het onderzoek is om na te gaan of het bevolkingsonderzoek straks mogelijk met minder belasting voor de deelnemers kan worden uitgevoerd. Dat in het onder-

zoek dat nodig is om daar uitsluitel over te geven sprake kan zijn van méér belasting voor sommige deelnemers, is geen onoverkomelijk bezwaar zolang de nadelen niet disproportioneel zijn en de betrokkenen daarover goed zijn voorge-licht.

De risico's die voortvloeien uit iFOBT-screening zijn vooral gekoppeld aan de coloscopie die nodig is voor diagnostiek na een positieve screeningstest. De kans op complicaties van coloscopie hangt af van de ervaring van de endosco-pist.^{38,69,70} Daarom wordt het onderzoek uitgevoerd door ervaren MDL-artsen.

De commissie vindt dat het in de vergunningaanvraag beschreven project vol-doet aan het wettelijke uitgangspunt dat het nut van het project zich gunstig ver-houdt tot de risico's voor de deelnemers.

3.4 Belang van de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het voorgestelde project een combi-natie is van wetenschappelijk onderzoek en bevolkingsonderzoek. Daarvoor geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezond-heid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

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

Conclusie

In dit advies heeft de commissie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld voor een gemeenschappelijk project van het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond en het Integraal Kankercentrum Zuid te Eindhoven. Het betreft een wetenschappelijk onderzoek getiteld *Opsporing van dikkedarmkanker met behulp van herhaalde iFOBT binnen korte tijd: het immunocolonoscopie concept*. Voor dit proefbevolkingsonderzoek worden 5.500 personen tussen de 55 en 75 jaar uitgenodigd. Het onderzoek duurt anderhalf jaar. De studie heeft primair tot doel meer duidelijkheid te verkrijgen over de optimale screeningsstrategie wat betreft opkomst en opbrengst.

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’. De commissie vindt dat ook voldaan wordt aan het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers en aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’. Gezien de toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het beoogde project plaatsheeft op basis van prerandomisatie. Zij is het eens met de aanvrager dat dit de enige manier is om de primaire onderzoeksvraag te testen in een situatie die zo weinig mogelijk verschilt van de beoogde situatie in het kader van een bevolkingsonderzoek.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/13.
 - 2 Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY e.a. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 55-64.
 - 3 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW e.a. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472-1477.
 - 4 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50(1): 29-32.
 - 5 Kewenter J, Brevinge H, Engarås 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.
 - 6 Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(9): 846-851.
 - 7 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.
 - 8 Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(5): 434-437.
-

- 9 Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50(6): 840-844.
- 10 Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008; 122(6): 1357-1367.
- 11 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.
- 12 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: publicatie nr 2001/01.
- 13 Signaleringscommissie Kanker. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
- 14 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.
- 15 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 and immunochemical faecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59(1): 62-68.
- 16 Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 100, 1103-1110. 2009.
- 17 van Rijn AF, van Rossum LGM, Deutekom M, Laheij RJF, Fockens P, Bossuyt PMM e.a. Low priority main reason not to participate in a colorectal cancer screening program with a faecal occult blood test. *Journal of Public Health* 2008; 30: 461-465.
- 18 van Roon AH, Hol L, Wilschut JA, Reijerink JC, van Vuuren AJ, van Ballegooijen M e.a. Advance notification letters increase adherence in colorectal cancer screening: A population-based randomized trial. *Prev Med* 2011; 52(6): 448-451.
- 19 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.
- 20 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Verbeek AL e.a. Cutoff value determines colorectal cancer screening performance with a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test (submitted). soon to be published 2008;
- 21 van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL e.a. False negative faecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009;(1) [Epub ahead of print].
- 22 RIVM. Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Opsporing van darmkanker in praktijk gebracht. Bilthoven: RIVM, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2011: 225101003/2011.
-

- 23 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
- 24 Lemmens VE, van Lijnschoten I, Janssen-Heijnen ML, Rutten HJ, Verheij CD, Coebergh JW.
Pathology practice patterns affect lymph node evaluation and outcome of colon cancer: a population-
based study. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1803-1809.
- 25 Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Expected reduction of colorectal
cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme:
estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *EJC* 2009; 1-7.
- 26 Sieg A, Theilmeier A. [Results of coloscopy screening in 2005--an Internet-based documentation].
Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(8): 379-383.
- 27 Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult
blood tests. *JAMA* 2010; 304(22): 2513-2520.
- 28 Betés M, Munoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC e.a. Use of colonoscopy as a
primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12):
2648-2654.
- 29 Hüppe D, Hartmann H, Felten G, Kemen M, Tannapfel a, Gillessen A e.a. Die Vorsorgekoloskopie
rettet Leben - Ergebnisse der Herner Vorsorgedatei. Effectiveness of screening colonoscopy in a
community-based study. *Z Gastroenterol* 2008; 45: 1-8.
- 30 Khalid-de Bakker C, Jonkers D, Hameeteman W, Masclee A, Stockbrügger R. Primary colonoscopy
screening for colorectal cancer in a workplace-based community: first results of participation and
acceptance. ([http://www.nvge.nl/uploads/tA/XP/tAXPm-b1dHIPJtoPx3Hu9g/Abstractboekje-najaar-
2007.pdf](http://www.nvge.nl/uploads/tA/XP/tAXPm-b1dHIPJtoPx3Hu9g/Abstractboekje-najaar-2007.pdf))
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS e.a. Colonoscopic evaluation of
immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia.
Hepatogastroenterology 1999; 46(25): 228-231.
- 34 van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van BM, Reijerink JC, 't MH e.a. Diagnostic yield improves with
collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin
Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 333-339.
- 35 Nakama H, Kamijo N, bdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood
screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3(2): 63-65.
- 36 Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ e.a. Colorectal cancer screening in
asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J
Formos Med Assoc* 2002; 101(10): 685-690.
-

- 37 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.
- 38 Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 422-428.
- 39 Yoshinaga M, Motomura S, Takeda H, Yanagisawa Z, Ikeda K. Evaluation of the sensitivity of an immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1076-1079.
- 40 Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T e.a. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2007; 96(11): 1750-1754.
- 41 Brenner H, Haug U, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Hoffmeister M. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 870-876.
- 42 Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, Hundt S, Brenner H. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2011; 104(11): 1779-1785.
- 43 Nakama H, Kamijo N, Miyata K, Abdul Fattah AS, Zhang B, Uehara Y. Sensitivity and specificity of several immunochemical tests for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1579-1582.
- 44 Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG e.a. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009; 100(2): 259-265.
- 45 Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E e.a. Identification of colorectal adenomas by a quantitative immunochemical faecal occult blood screening test depends on adenoma characteristics, development threshold used and number of tests performed. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(8): 906-917.
- 46 Nakama H, Zhang B, Fattah AS. A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36(5): 647-650.
- 47 Oono Y, Iriguchi Y, Doi Y, Tomino Y, Kishi D, Oda J e.a. A retrospective study of immunochemical fecal occult blood testing for colorectal cancer detection. *Clin Chim Acta* 2010; 411(11-12): 802-805.
- 48 Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS e.a. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9): 2017-2025.
- 49 Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. Follow-up of patients undergoing both semiquantitated immunochemical fecal occult blood and colonoscopy examinations. *Eur J Cancer Prev* 2011 Sep 27 [Epub ahead of print] 2011;
-

- 50 Allison JE, Selby J. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(25): 1850-1852.
- 51 Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, Maccarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93(5): 1009-1013.
- 52 Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio Y e.a. A randomized controlled trial comparing participation and diagnostic yield in colonoscopy and CT-colonography for population based colorectal cancer screening. Abstract NVGE; 2011.
- 53 Von Wager C, Baio G, Raine R, Snowball J, Morris S, Atkin W e.a. Inequalities in participation in an organized national colorectal cancer screening programme: results from the first 2.6 million invitations in England. *Int J Epidemiol* 2011; 40(3): 712-718.
- 54 Zorzi M, Baracco S, Fedato C, Grazzini G, Naldoni C, Sassoli de BP e.a. Screening for colorectal cancer in Italy: 2008 survey. *Epidemiol Prev* 2010; 34(5-6 Suppl 4): 53-72.
- 55 Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(43): 753-759.
- 56 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.
- 57 Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. In reply. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(10): 172.
- 58 Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 162-169.
- 59 Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 2010; 46(15): 2681-2695.
- 60 Mitry E, Rachet B, Quinn MJ, Cooper N, Coleman MP. Survival from cancer of the colon in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2008; 99 Suppl 1: S26-S29.
- 61 Mitry E, Rachet B, Quinn MJ, Cooper N, Coleman MP. Survival from cancer of the rectum in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2008; 99 Suppl 1: S30-S32.
- 62 Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64(4): 318-324.
- 63 Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T e.a. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(5): 568-573.
- 64 van Rossum LGM, van Rijn AF, Van Munster IP, Fockens P, Jansen JBMJ, Laheij RJF e.a. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med* 2009; 67(5): 182-186.
- 65 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.
-

- 66 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol* 2011; 29(28): 3761-3767.
- 67 Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1218-1224.
- 68 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.
- 69 Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112(1): 17-23.
- 70 Taylor KM, Aaraj K, Rouse T, Harris AW. Prospective audit of colonoscopy quality in Kent and Medway, UK. *Endoscopy* 2008; 40(4): 291-295.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts Maatschappij & Gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar Gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. A.C.J.W. Janssens
hoogleraar epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
 - mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim
gezondheidsjurist, Met Recht, Amsterdam
 - prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
-

- dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboud Universiteit Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg
hoogleraar kindergeneeskunde en metabole ziekten, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboud Universiteit Nijmegen
- drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies 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.