

Gezondheidsraad

# **Wet op het bevolkingsonderzoek: Prevalentie-onderzoek naar maagdarm- aandoeningen met een camerapil in ERGO**



Gezondheidsraad

---

**Wet op het bevolkingsonderzoek:  
prevalentie van maagdarmaandoeningen  
onderzocht met een videocapsule**

---



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: prevalentie van maagdarmaandoeningen onderzocht met een videocapsule*

Uw kenmerk : 653671-124870-PG

Ons kenmerk : I-792248-14/JB/pm/894

Bijlagen : 1

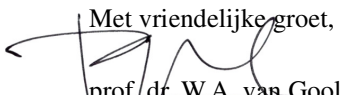
Datum : 7 juli 2015

Geachte minister,

Op 29 augustus 2014 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. Zoals u in uw brief (kenmerk 653671-124870-PG) aangeeft, heeft de Gezondheidsraad eerder geadviseerd over onderzoek met een videocapsule ingediend door het ErasmusMC. Toen betrof het een vergunningaanvraag van het ErasmusMC voor een proefbevolkingsonderzoek met een videocapsule als middel voor darmkankerscreening, waarover de Gezondheidsraad negatief adviseerde. In de nieuwe aanvraag gaat het om een wetenschappelijk prevalentie-onderzoek met een videocapsule binnen dezelfde populatie.

Hierbij ontvangt u het advies over de nieuwe aanvraag dat is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie concludeert dat dit onderzoeks-voorstel niet voldoet aan de wettelijke eis dat het nut – in dit geval in de eerste plaats het wetenschappelijk nut – voldoende moet opwegen tegen het risico voor de deelnemers. De commissie adviseert u dan ook de gevraagde vergunning niet te verlenen. Ik onderschrijf de conclusies en het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,



prof. dr. W.A. van Gool,  
voorzitter

---

**Wet op het bevolkingsonderzoek:  
prevalentie van maagdarmaandoeningen  
onderzocht met een videocapsule**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2015/19, Den Haag, 7 juli 2015

---

---

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 en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. 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.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: prevalentie van maagdarmaandoeningen onderzocht met een videocapsule. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/19.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: prevalence of gastrointestinal tract disorders studied with a video capsule. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/19.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-94-6281-033-4

---

---

# Inhoud

---

Samenvatting 7

---

Executive summary 10

---

1 Inleiding 13

1.1 Toetsing vergunningplicht 14

1.2 Toetsingscriteria 14

---

2 Het onderzoeksvoorstel 16

2.1 Onderzoeksvraag 16

2.2 Onderzoekspopulatie en -procedure 16

2.3 Videocapsule 17

2.4 Vervolgonderzoek 18

---

3 Toetsing vergunningaanvraag 20

3.1 Belang van de volksgezondheid 20

3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid 22

3.3 Nut-risicoverhouding 26

---

4 Conclusie en advies 30

---

Literatuur 32

---

---

	Bijlagen 35
A	De adviesaanvraag 36
B	De commissie 38

---

# Samenvatting

---

De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft op verzoek van de minister van VWS een vergunningaanvraag beoordeeld voor een wetenschappelijk onderzoek naar de vraag hoe vaak maagdarmaandoeningen voorkomen in de algemene bevolking van 50 tot en met 75 jaar. Aanvrager is het Erasmus MC te Rotterdam. Doel is om het voorkomen (de prevalentie) van maagdarmaandoeningen in kaart te brengen met behulp van een zogenoemde videocapsule of camerapil. De commissie heeft geconstateerd dat het onderzoeksvoorstel vergunningplichtig is volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek en daarom de onderzoeksaanvraag getoetst aan de eisen van de wet.

Binnen het lopende ERGO-onderzoek wordt onderzoek gedaan naar de prevalentie van allerlei aandoeningen en afwijkingen. Conform eerdere adviezen van de Gezondheidsraad en gezien de vele belangrijke wetenschappelijke publicaties over ERGO, onderkent de commissie het belang van prevalentiestudies zoals ERGO. De commissie is echter niet overtuigd van het maatschappelijk belang om van alle maagdarmaandoeningen waarop dit videocapsuleonderzoek gericht is de prevalentie te kennen.

Wat betreft de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek beoordeelt de commissie vooral de validiteit en de betrouwbaarheid in verband met de testkarakteristieken sensitiviteit en specificiteit van de videocapsule voor de verschillende maagdarmaandoeningen als onvoldoende overtuigend. De sensitiviteit en specificiteit van de videocapsule zijn onvoldoende onderzocht. Het beschikbare onderzoek komt voornamelijk uit klinische populaties en de testkarakteris-

---



tieken van de betreffende videocapsule (Pillcam® Colon 2) zijn buiten het colon (de slokdarm, de maag, de twaalfvingerige darm en de dunne darm) niet onderzocht. Het is daarom niet goed te voorspellen hoe vaak de videocapsule aandoeningen mist. Belangrijker voor de deelnemers is dat het ook niet goed is te voorspellen hoe vaak de videocapsule (achteraf) ten onrechte zal leiden tot vervolgonderzoek (foutpositief). Evenmin valt goed in te schatten hoe vaak overdiagnose en overbehandeling het gevolg zullen zijn van het (vervolg)onderzoek. Die nadelen worden nog versterkt doordat tijdens de videocapsule-endoscopie geen mogelijkheid bestaat om weefselmonsters te nemen voor histologisch onderzoek door een patholoog. Hierdoor is er vervolgonderzoek nodig voor verificatie van prevalentiegegevens en om zo nodig tot een definitieve diagnose te kunnen komen. Gevoegd bij de beperkte steekproef van 1.000 deelnemers die in ieder geval te klein is voor een redelijke prevalentieschatting van locatiespecifieke maligniteiten, vindt de commissie de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek niet overtuigend maar ook onvoldoende grond voor een directe afwijzing van de vergunningaanvraag.

Een onderzoek als ERGO heeft primair wetenschappelijk nut. Secundair kan er nut zijn voor individuele deelnemers, bijvoorbeeld als er terecht klinisch relevante aandoeningen worden gevonden. Een videocapsule-endoscopie lijkt op het eerste gezicht een eenvoudige en snelle methode om gegevens over afwijkingen in het maagdarmkanaal te verkrijgen. Het onderzoek heeft echter verschillende nadelen en risico's. Zo is het onderzoek zelf belastend voor de deelnemer, onder meer door de vereiste intensieve darmvoorbereiding. Verder is er een klein risico dat de videocapsule blijft steken en een enkele keer zal deze dan operatief verwijderd moeten worden. Gevonden afwijkingen kunnen leiden tot (onnodige) ongerustheid over de klinische betekenis en gevolgen daarvan. Een belangrijk nadeel is verder dat er vervolgonderzoek nodig is om de klinische betekenis van de afwijkingen op de beelden te duiden (diagnose). Dan zal een groot deel van de gevonden aandoeningen (klinisch) niet relevant blijken te zijn (foutpositieven). Daarnaast vallen overdiagnose en overbehandeling niet uit te sluiten. Ook vervolgonderzoek is op zichzelf vaak fysiek en mentaal belastend en kan leiden tot complicaties. Verder leidt het tot kosten voor de deelnemer. Het aantal vervolgonderzoeken kan niet betrouwbaar worden geschat, maar zal al snel meer dan een kwart van de deelnemers betreffen.

De commissie concludeert dat de nadelen en de risico's van het onderzoek met de videocapsule groot zijn en dat het nut, gezien het gebrek aan overtuigingskracht voor wat betreft de wetenschappelijke deugdelijkheid en het niet overtuigende belang van de volksgezondheid van het onderzoek, daar niet tegen opweegt. De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding daarom als negatief.

---

Zij adviseert de minister daarom de vergunningaanvraag voor het door de aanvrager voorgestelde onderzoek naar prevalentie van maagdarmaandoeningen met een videocapsule binnen ERGO af te wijzen.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: prevalence of gastrointestinal tract disorders studied with a video capsule. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/19.

---

At the request of the minister of Health, Welfare and Sport the committee on population based screening of the Health Council of the Netherlands has assessed a license application for a scientific study concerning the prevalence of gastrointestinal tract disorders in the general population of 50 to 75 years of age. The applicant is the Erasmus MC in Rotterdam in the Netherlands. The investigator aims to register the prevalence of gastrointestinal tract disorders using a so-called video capsule endoscopy or camera pill. The committee has observed that for the research proposal a license is required under the Population Screening Act. It, therefore, reviewed the application in accordance with the requirements of the law.

Within the current Rotterdam study (in the Netherlands also known as ERGO) the prevalence of all kinds of disorders and abnormalities is studied. In accordance with previous recommendations by the Health Council and in view of the many important scientific publications concerning the Rotterdam study, the committee recognizes the importance of prevalence studies such as the Rotterdam study. However, the committee has not been convinced of the societal value of knowing the prevalence of all gastrointestinal tract disorders aimed for in this video capsule study.

Concerning the scientific reliability of the study proposal in the application the committee specifically reviewed the validity and the reliability of the test characteristics sensitivity and specificity of the video capsule for the different gastrointestinal tract disorders as insufficiently convincing. The sensitivity and specificity of the video capsule have insufficiently been examined. The available

---

evidence mainly derives from clinical study populations, and the test characteristics of the video capsule (Pillcam<sup>®</sup> Colon 2) used in the study, have not been examined outside the colon (the oesophagus, the stomach, the duodenum and the small intestine). For this reason, an accurate estimation of the frequency of missed disorders by the video capsule, is hardly possible. More important for the participants is, that the frequency the video capsule will lead to unnecessary follow-up (false positives) cannot be accurately estimated as well. Additionally no accurate estimate of the frequency of overdiagnosis and overtreatment as a consequence of the (follow-up) procedures can be made. Those disadvantages are increased because during the video capsule (as opposed to traditional endoscopy) there is no opportunity to take samples for pathology. Therefore follow-up studies will be necessary to check the prevalence data and to reach a definite diagnosis. Together with the fact that the study sample is restricted to 1,000 participants, which is determined too small for a reasonably accurate estimate of the prevalence of location specific malignancies, the committee is not convinced by the scientific reliability of the study. However, in itself it finds this insufficient ground for direct dismissal of the license application.

A study like the Rotterdam study primarily has scientific value. Secondary it can be of individual benefit for the participants, for example if clinically relevant disorders are accurately detected. Video capsule endoscopy might at first seem a simple and fast method to obtain data concerning abnormalities in the gastrointestinal tract. The procedure, however, has several disadvantages and risks. The procedure is stressful for the participant, not in the least because of the required intensive bowel preparation. Furthermore there is a small risk of retention of the video capsule, which will occasionally require surgical removal of the capsule. If abnormalities are observed these can lead to (unnecessary) anxiety concerning the clinical meaning and the clinical consequences of the findings. A further important disadvantage is that follow-up studies will be necessary to verify the clinical significance of the observed abnormalities on the images (diagnosis). A considerable proportion of the observed abnormalities will then be proven (clinically) irrelevant (false positives). Moreover overdiagnosis and overtreatment cannot be excluded. Additionally the required follow-up procedures are frequently physically and mentally stressful and can lead to complications. Furthermore the follow-up procedures will lead to costs for the participant. The number of follow-up procedures cannot be estimated accurately, but this will concern at least more than one quarter of the participants.

The committee concludes that the substantial disadvantages and risks of the study with the video capsule do not outweigh the benefits, given the

---

unconvincing scientific reliability and the unconvincing public health value of the research. Therefore the committee considers the benefit risk ratio of the application as negative. Consequently it recommends the minister to reject the license application, as presented by the applicant, for the study into the prevalence of gastrointestinal tract disorders with video capsule within the Rotterdam study.

---

# Inleiding

---

Maagdarmaandoeningen komen in de oudere populatie geregeld voor (prevalentie), maar het is voor een aantal van deze aandoeningen onvoldoende duidelijk hoe vaak. Dat komt omdat de prevalentie vaak moet worden afgeleid uit gegevens van mensen die zijn verwezen voor onderzoek op basis van een indicatie, zoals klachten of symptomen. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft het Erasmus MC te Rotterdam de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vergunning gevraagd voor een wetenschappelijk onderzoek naar de prevalentie van maagdarmaandoeningen binnen een deel van de populatie van ERGO, een al meer dan twintig jaar lopend epidemiologisch bevolkingsonderzoek van het Erasmus MC in Rotterdam, eerst onder mensen van 55 jaar en ouder en vanaf 2005 ook vanaf 45 jaar.\*

De aanvrager wil dit onderzoek doen met behulp van een videocapsule of capsule-endoscopie. Kortweg houdt dit in dat een deelnemer een capsule ter grootte van een flinke pil moet inslikken met daarin twee hele kleine camera's. Tijdens de weg door het maagdarmlkanaal maken deze camera's videobeelden, die worden geregistreerd met een recorder die gedurende de opnametijd op het lichaam moet worden gedragen.

De minister vroeg de Gezondheidsraad op 29 augustus 2014 hierover om advies (bijlage A). De Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad (bijlage B) had bij de beoordeling van de aanvraag verheldering nodig op sommige punten

---

\* <http://www.ergo-onderzoek.nl/wp/het-onderzoek/historie/>, geraadpleegd 24 juni 2015.

van het voorgestelde onderzoek. Van eind januari tot en met april 2015 is over de vergunningaanvraag gecorrespondeerd met de aanvrager. Daarna heeft de commissie de beoordeling voortgezet.

---

## 1.1 Toetsing vergunningplicht

De WBO vereist voor bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek, ook als dit wetenschappelijk onderzoek betreft, een vergunning van de minister van VWS. Dit om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoek dat een gevaar kan vormen voor de lichamelijke of geestelijke gezondheid. Voordat de minister vergunning verleent, vraagt zij advies aan de Gezondheidsraad.

De eerste vraag bij het beoordelen van een vergunningaanvraag is of er sprake is van bevolkingsonderzoek. Dit is hier inderdaad het geval. In de eerste plaats is er sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek (artikel 1, onder c, WBO); mannen en vrouwen zonder klachten of symptomen worden uitgenodigd voor geneeskundig onderzoek. Hoewel het onderzoek primair gericht is op het verkrijgen van wetenschappelijke kennis, is het ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’: de deelnemers van ERGO krijgen de relevante bevindingen op basis van de camerabeelden van de videocapsule te horen en zo nodig volgen nader onderzoek en behandeling.<sup>1,2</sup>

De volgende vraag is of dit bevolkingsonderzoek ook vergunningplichtig is. Dat is inderdaad het geval omdat er een aanzienlijke kans is op de detectie van verschillende soorten kanker - een van de drie vergunningplichtige categorieën. Dit betekent dat de vergunningaanvraag getoetst dient te worden aan de wettelijke eisen.

---

## 1.2 Toetsingscriteria

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste lid WBO) als:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of als het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Als de aanvraag niet voldoet aan één van de drie criteria, zou volgens de wet een vergunning geweigerd moeten worden en is verdere toetsing van de andere criteria dan ook niet meer aangewezen.

---

Bovendien kan bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 7, tweede lid, WBO) vergunning worden geweigerd “indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert”.



---

# Het onderzoeksvoorstel

---

## 2.1 Onderzoeksvraag

De aanvrager wil met de studie de volgende vraag beantwoorden:

Wat is de prevalentie van maagdarmaandoeningen in de oudere populatie in de algemene bevolking?

De aanvrager heeft aangegeven in de toekomst mogelijk ook de incidentie van maagdarmaandoeningen te willen meten. Daarvoor zou dan het interne onderzoek (met de videocapsule) moeten worden herhaald bij dezelfde personen. Omdat hiervoor nog geen financiering is en dit redelijk ver in de toekomst lijkt te liggen, is een bespreking van incidentieonderzoek als toekomstig onderdeel van het onderzoek buiten dit advies gehouden.

---

## 2.2 Onderzoekspopulatie en -procedure

Het onderzoek wordt uitgevoerd onder deelnemers aan het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO): een langlopend epidemiologisch bevolkingsonderzoek in de Rotterdamse wijk Ommoord onder mensen van 45 jaar en ouder, dat periodiek herhaald wordt.<sup>3</sup> Voor de voorgestelde studie in de huidige aanvraag wil men zowel mannen als vrouwen tussen de 50 en 75 jaar per post uitnodigen voor maagdarmonderzoek met een videocapsule. De deelnemers krijgen in verband met secundaire onderzoeksvragen ook een immunochemische ontlas-

---

tingstest voor het meten van eventueel onzichtbaar bloed in de ontlasting: dit deelonderzoek wordt in het advies verder niet besproken.

De aanvrager wil met een videocapsule het gehele maagdarmkanaal onderzoeken, van de slokdarm tot het rectum, op het voorkomen van allerlei afwijkingen. De aanvrager verwacht afwijkingen te vinden, zoals vlokatrofie ten gevolge van coeliakie, afwijkingen die als premaligne worden aangeduid omdat ze tot kanker zouden kunnen leiden, zoals Barrett-slokdarm (een aandoening die tot slokdarmkanker kan leiden), en maligne (kwaadaardige) afwijkingen, zoals dikedarmkanker.

Er worden uitnodigingen verstuurd naar de ERGO-populatie totdat duizend mensen bereid zijn gevonden om deel te nemen aan het videocapsuleonderzoek. Bij de uitnodiging zit een informatiebrief en een toestemmingsformulier. Zij die willen deelnemen aan het onderzoek worden gevraagd het toestemmingsformulier te ondertekenen en te retourneren. Deelnemers krijgen telefonisch of bij bezoek aan het onderzoekscentrum nadere informatie over de studie en de voorbereidingsmaterialen.

Voorafgaand en na afloop van het onderzoek krijgen deelnemers schriftelijk een aantal vragen voorgelegd over onder andere de gewenste voorlichting en de verwachte en ervaren belasting van het onderzoek met de videocapsule.

---

## 2.3 Videocapsule

In het onderzoek wordt de PillCam<sup>®</sup> Colon 2 capsule gebruikt (11,6 bij 31,5 millimeter). De capsule bevat twee camera's en is speciaal ontwikkeld om de dikke darm te kunnen onderzoeken.

Voorafgaand aan het onderzoek met de videocapsule moet de darm volledig leeg en schoon worden gemaakt om het darmslijmvlies goed te kunnen beoordelen. Dit is belangrijk, omdat anders dan bij een regulier kijkonderzoek (bijvoorbeeld een coloscopie), tijdens het onderzoek met de videocapsule een rest achtergebleven darminhoud niet kan worden weggespoeld. Er is bovendien voldoende vocht nodig om de capsule snel genoeg te laten passeren binnen de levensduur van de batterij (ongeveer tien uur) en om de darmholte goed open te houden voor de camerabeelden. In verband met de intensieve darmvoorbereiding en met het oog op veiligheid mogen patiënten die bekend zijn met hartfalen of nierfalen niet meedoen aan de studie. Daarnaast zijn er nog andere exclusiecriteria, zoals een verhoogd risico op vastlopen van de capsule (bij bijvoorbeeld de ziekte van Crohn), een (vermoeden van) dunnedarmobstructie en eerdere gecompliceerde operaties aan de darm.

De darmvoorbereiding begint twee dagen voor het onderzoek met de inname van een tablet laxeermiddel. Tot en met de ochtend van inname van de capsule moet de deelnemer op gezette tijden in totaal twee liter vloeibaar laxeermiddel en minimaal twee liter helder vloeibaar dieet met elkaar afwisselen. Op de dag zelf gaat de deelnemer naar het onderzoekscentrum waar de recorder om het middel van de deelnemer wordt aangebracht en de videocapsule wordt ingenomen.

Na inname van de capsule beginnen de twee camera's automatisch met het opnemen en verzenden van videobeelden. De opnamesnelheid wordt bepaald door een ingebouwde bewegingsensor en varieert voor dit type videocapsule van 4 tot 35 beelden per seconde. De recorder geeft aan wanneer tussentijds aanvullend laxeermiddel en water gedronken moet worden. Als het te lang duurt voordat de capsule de maag verlaat moet een middel worden ingenomen dat de beweging van maag en darmen stimuleert en als de capsule binnen een bepaalde tijd het lichaam nog niet verlaten heeft, moet extra laxeermiddel en water worden ingenomen. Hierna mag de deelnemer heldere vloeistof en in het begin van de avond een maaltijd nuttigen. Later op de avond mag de recorder worden afgekoppeld. Deelnemers mogen kiezen of ze de recorder zelf terugbrengen of laten ophalen. De capsule hoeft niet te worden opgevangen en kan door het toilet worden weggespoeld naar het riool.

Na het onderzoek wordt de recorder op een computer aangesloten. De videobeelden worden uitgelezen en beoordeeld door een, speciaal hiervoor getraind, onafhankelijk onderzoeksteam. De grootte van gevonden afwijkingen kan met software worden bepaald. Onderzoeksgegevens over de duur van het beoordelen van de camerabeelden geeft de aanvrager niet.

---

## **2.4 Vervolgonderzoek**

In tabel 1 staan de verschillende vervolgonderzoeken, die zijn geïndiceerd bij verdenking op de betreffende maagdarmaandoening(en) op basis van de videobeelden. Indien aan de orde, wordt de deelnemer hierover zowel mondeling als schriftelijk ingelicht. De deelnemer krijgt een afspraak op de polikliniek Maag-, Darm, Leverziekten van het Erasmus MC. De huisarts van de deelnemer wordt door middel van een brief op de hoogte gebracht.

Tabel 1 Indicaties voor vervolgonderzoek.

Aandoening/criteria	Vervolgonderzoek
Barrett-slokdarm	Oesofago-gastro-duodenoscopie
Slokdarmtumor	Oesofago-gastro-duodenoscopie
Maagtumor	Oesofago-gastro-duodenoscopie
Dunnedarmtumor	Dubbel-ballon enteroscopie
Dikkedarmtumor	Coloscopie
Ulceratie in tractus digestivus	Oesofago-gastro-duodenoscopie of coloscopie
Vlokatrofie in de dunne darm	Serologie (EMA, tTGA) en indien Coeliakie bevestigd: Oesofago-gastro-duodenoscopie
Dunnedarmpoliepen $\geq 10$ mm, of $\geq 3$ poliepen ongeacht de grootte	Distale of proximale dubbel-ballon enteroscopie
Dikkedarmpoliepen $\geq 10$ mm, of $\geq 3$ poliepen ongeacht de grootte	Coloscopie

---

## Toetsing vergunningaanvraag

---

In de WBO worden eisen gesteld aan de wetenschappelijke deugdelijkheid van het bevolkingsonderzoek, de nut-risicoverhouding van de interventie moet als gunstig kunnen worden beoordeeld, en er moet overeenstemming zijn met de wettelijke regels voor medisch handelen. De eis van een gunstige nut-risicoverhouding wil zeggen dat de (mogelijke) voordelen – en dan niet alleen directe individuele voordelen – redelijkerwijs moeten opwegen tegen de altijd aanwezige nadelen en risico's.<sup>4</sup>

Als de aanvraag niet voldoet aan één van de drie criteria, zou volgens de wet een vergunningaanvraag afgewezen moeten worden en is verdere toetsing van de andere criteria dan ook niet meer aangewezen.

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 7, tweede lid, WBO) kan vergunning worden geweigerd “indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert”.

---

### 3.1 Belang van de volksgezondheid

#### Wetenschappelijke waarde

In lijn met eerdere adviezen van de Gezondheidsraad en de vele wetenschappelijke publicaties over ERGO, vindt de commissie dat prevalentie-onderzoek van waarde kan zijn om wetenschappelijke kennis te vergaren.<sup>1-3</sup> Dit kan ook gelden

---

voor de prevalenties van verschillende maagdarmaandoeningen in de algemene oudere bevolking, onder de voorwaarde dat meer accurate schattingen (geassocieerd met andere factoren) nieuwe kennis kunnen opleveren die van belang kan zijn voor de (volks)gezondheid. Nu moet een deel van de prevalentiegegevens worden afgeleid uit geselecteerde, klinische populaties waar de prevalentie van aandoeningen en daaraan gerelateerde afwijkingen hoger kan zijn dan in de algemene bevolking zonder bekende indicatie voor maagdarmaandoeningen.

De aanvraag lijkt het meest gericht op het scoren van prevalenties van bevindingen in de dikke darm (het colon). De prevalentieschattingen daarvan zijn echter al redelijk accuraat, omdat in verschillende landen wordt gescreend op dikkedarmkanker met coloscopie. Coloscopie is (samen met histologisch onderzoek) de referentietest voor onder andere de diagnose van darmkanker en poliepen in het colon en daarom geeft screening met coloscopie een goed beeld van de prevalentie van aandoeningen in de dikke darm. Zo zijn er gegevens verzameld van meer dan 300.000 met coloscopie gescreende personen uit Italië, Spanje, Polen, Duitsland en Nederland.<sup>5-10</sup> In Nederland is in onderzoeksverband gescreend met coloscopie in dezelfde leeftijdsrange als in het voorliggende onderzoeksvoorstel.<sup>7</sup> Over (pre)maligne aandoeningen in het colon zijn dus voldoende prevalentiegegevens beschikbaar, en (in beperkte mate) ook uit Nederland. Het is dus de vraag of er nog voldoende aanleiding is om dit verder te onderzoeken binnen ERGO.

Een voordeel van ERGO is dat er bij de deelnemers al veel meer is gemeten (in het verleden), zodat niet alleen de mogelijke bevindingen kunnen worden gescoord maar dat deze ook kunnen worden geassocieerd met mogelijke risicofactoren voor die bevindingen. Daarnaast is het maagdarmkanaal veel uitgebreider dan alleen het colon en ook over die delen verwacht de aanvrager meer prevalentiegegevens te verkrijgen.

## Maatschappelijke waarde

De commissie heeft twijfels over de maatschappelijke waarde van kennis over het voorkomen om van alle maagdarmaandoeningen waarop dit videocapsuleonderzoek gericht is de prevalentie te kennen. Dunnedarmkanker komt bijvoorbeeld weinig voor (376 gevallen in Nederland in 2013) en de prognose is slecht, de vijfjaarsoverleving was in de periode 2008-2012 slechts 28 procent.\* De incidentie van dunnedarmkanker stijgt al een aantal jaren (vooral door de vergrijzing), maar dat zal er nooit toe leiden dat dunnedarmkanker veel ziektelast zal

---

\* [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), geraadpleegd op 24 juni 2015.

geven op het niveau van de totale bevolking. Daarbij is er geen aanleiding om te verwachten dat gemiddeld gesproken de prognose veel zal verbeteren met de gegevens die ERGO zou kunnen opleveren.

Maatschappelijk is ook van belang dat het onderzoek geld kost evenals de geïndiceerde vervolgonderzoeken en behandelingen, waarvan de kosten worden afgewenteld op de maatschappij via de premiegelden van de ziektekostenverzekering.

## Conclusie

De commissie twijfelt niet aan het wetenschappelijk belang van kennis over het voorkomen van aandoeningen en afwijkingen in het maagdarmkanaal. Maar, juist over de bevindingen in het colon, waar de aanvrager zich vooral op lijkt te richten, is al veel bekend. Wel kunnen de gegevens over de deelnemers die binnen ERGO al eerder zijn verzameld worden geassocieerd met de prevalentiegegevens zodat dit nieuwe wetenschappelijke kennis op kan leveren.

De commissie is er niet van overtuigd dat het belang van de volksgezondheid gediend is met onderzoek naar de prevalentie van alle mogelijke bevindingen in het maagdarmkanaal.

---

## 3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Bij het toetsen op wetenschappelijke deugdelijkheid beoordeelt de commissie in hoeverre het onderzoek de onderzoeksvraag kan beantwoorden.

### Steekproefgrootte

Voor deze deelstudie onder 50 tot 74 jarigen in de ERGO-populatie, heeft de aanvrager gekozen voor een steekproefgrootte van 1.000 deelnemers. Voor een redelijk accurate prevalentieschatting met een 95 procent betrouwbaarheidsinterval is minimaal een (detecteerbare\*) prevalentie van 1,5 procent per aandoening of afwijking nodig.<sup>11,12</sup> De prevalentie van veel van de benigne en premaligne bevindingen zal naar verwachting hoog genoeg zijn voor een redelijk accurate prevalentieschatting. Echter, voor andere (klinisch relevante) aandoeningen, zoals maligniteiten in de verschillende delen van het maagdarmkanaal, is de pre-

---

\* Als de sensitiviteit onvoldoende bekend is en de bevindingen van de videocapsule niet worden geïndiceerd, kan de prevalentie hiervoor onvoldoende worden gecorrigeerd en zal de te detecteren prevalentie moeten worden aangehouden. Die kan, afhankelijk van de hoogte van de sensitiviteit, lager zijn dan de werkelijke prevalentie.

---

valentie in deze populatie ruim lager dan 1,5 procent en dus te laag voor een redelijk accurate schatting.

Van de tumoren in het maagdarmkanaal komt in Nederland dikkedarmkanker het meest frequent voor. De zogenoemde niet-gekende of verwachte prevalentie\* van dikkedarmkanker kan op basis van Europese cijfers over coloscopie-screening worden geschat op 0,8 procent, bijna de helft lager dan de genoemde ondergrens van 1,5 procent.<sup>5-10</sup> De verwachte prevalentie van andere tumoren in het maagdarmkanaal is veel lager dan de prevalentie van dikkedarmkanker. Bijvoorbeeld voor dunnedarmkanker gaat het dan waarschijnlijk om niet meer dan 0,05 procent.\*\*

Duizend deelnemers is niet toereikend voor redelijk accurate schattingen van de prevalenties van de verschillende maligne aandoeningen, zoals dikkedarmtumoren, dunnedarmtumoren, maagtumoren en slokdarmtumoren. Voor een aantal premaligne en benigne aandoeningen of afwijkingen kan duizend deelnemers mogelijk wel toereikend zijn voor redelijk accurate prevalentieschattingen.

De commissie vindt de steekproefgrootte beperkt voor het beantwoorden van de vraagstelling van de aanvrager.

## Betrouwbaarheid

Voor het onderzoek maakt de aanvrager gebruik van de Pillcam Colon 2, die speciaal is ontwikkeld voor onderzoek van het colon. De testkarakteristieken van deze videocapsule zijn een enkele keer onderzocht in de algemene bevolking in verband met screening op dikkedarmkanker,<sup>13</sup> maar vooral onderzocht in studies naar poliepen en kanker in het colon in (grotendeels) klinische populaties.<sup>14-16</sup> De capsule wordt ook wel toegepast wanneer endoscopie niet mogelijk is.<sup>17</sup> Voor onderzoek van de slokdarm is de Pillcam ESO (esophagus) ontwikkeld en voor de dunne darm de Pillcam SB (small bowel).<sup>18</sup>

Hoewel studies met de Pillcam Colon 2 zich vooral hebben gericht op dikkedarmkanker en dikkedarmpoliepen, wil dit niet zeggen dat deze videocapsule geen andere delen van het maagdarmkanaal in beeld zou kunnen brengen. Anderzijds is ook niet uitgesloten dat hoger gelegen delen van het maagdarmkanaal minder goed in beeld gebracht worden.<sup>19</sup> Als de beelden van die delen van het maagdarmkanaal niet goed zijn kan dit leiden tot het missen van bestaande afwijkingen. Voor de deelnemer is van groter belang, dat het ook kan leiden tot fre-

---

\* Dat wil zeggen het aantal mensen dat dikkedarmkanker heeft zonder het te weten.

\*\* Op basis van een globale vergelijking van de incidentie van dikkedarmkanker en dunnedarmkanker, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), geraadpleegd 24 juni 2015.

---



quenter verwijzen vanwege mogelijke niet goed zichtbare afwijkingen. Dat kan meer foutpositieven, overdiagnose en zelfs overbehandeling tot gevolg hebben. In ieder geval kan niet zonder meer worden aangenomen dat de sensitiviteit en specificiteit van de Pillcam Colon 2 hetzelfde is als van de Pillcam ESO voor de oesophagus en de Pillcam SB voor de dunne darm. De commissie heeft geen gegevens kunnen vinden die haar twijfels over de betrouwbaarheid van de Pillcam Colon 2 voor met name de hoger gelegen delen van het maagdarmkanaal kunnen wegnemen.

## Validiteit

Met behulp van een videocapsule kunnen niet gelijktijdig afwijkingen worden verwijderd of biopsien worden genomen voor histologie.<sup>20</sup> Dit houdt in dat er altijd vervolgonderzoek nodig is, meestal een coloscopie of gastroscopie, om tot verificatie van de bevindingen en een definitieve diagnose te kunnen komen.

De sensitiviteit en specificiteit van de videocapsule varieert per aandoening. Voor een valide prevalentieschatting is kennis over de testkarakteristieken van de videocapsule onontbeerlijk. Voor het effect van een lage specificiteit kan nog gecorrigeerd worden als na vervolgdagnostiek de foutpositieve uitslag wordt bevestigd. Voor gebrek aan sensitiviteit kan niet worden gecorrigeerd, omdat na een (fout)negatieve uitslag geen vervolgonderzoek plaatsvindt.

Ter illustratie bespreekt de commissie van enkele bevindingen in het maagdarmkanaal de gegevens over de sensitiviteit en de specificiteit van de videocapsule voor zover die bekend zijn of juist niet bekend zijn. Per deel van het maagdarmkanaal gaat het dan om de videocapsule die daarvoor specifiek is ontwikkeld.

Voor poliepen groter of gelijk aan 6 mm en 10 mm is bijvoorbeeld de sensitiviteit 88% en 92% en specificiteit 82% en 95% op basis van de Pillcam Colon 2.<sup>13</sup> De enige bekend zijnde testkarakteristieken van de Pillcam Colon 2 voor ulceraties in het colon zijn gebaseerd op een kleine studie onder patiënten met de ziekte van Crohn.<sup>21</sup> Deze studie laat een sensitiviteit zien van 86% en een specificiteit van 40%.

Met de Pillcam SB is de sensitiviteit voor dunnedarmtumoren 83% en de specificiteit 100%.<sup>22</sup> Voor dunnedarmpoliepen zijn de testkarakteristieken onbekend. Voor de tumoren komen de gegevens uit klinische studies met een beperkte omvang, waardoor de testkarakteristieken snel worden overschat.

Voor maagtumoren zijn de commissie geen testkarakteristieken bekend. Met de Pillcam ESO is de sensitiviteit voor slokdarmtumoren 61% en de specificiteit 86%.<sup>23</sup> De commissie beoordeelt vooral de relatief lage specificiteit van de

videocapsule als negatief. In een onderzoek in de algemene bevolking, zoals ERGO, kan ook een relatief hoge specificiteit tot veel foutpositieven leiden, omdat alle deelnemers (behalve de deelnemers met de gezochte afwijkingen) kans maken op een foutpositieve uitslag.

## Populatie

De voorgestelde studie wordt uitgevoerd onder ERGO-deelnemers. ERGO is een al jarenlang lopend epidemiologisch onderzoek naar chronische aandoeningen en risicofactoren daarvoor. Dat heeft het eerder genoemde voordeel dat prevalentiegegevens van het maagdarmkanaal gekoppeld kunnen worden aan gegevens over o.a. medicatiegebruik, comorbiditeit en beeldvormend onderzoek dat eerder binnen ERGO is verzameld.

Binnen onderzoek (zoals ERGO) kunnen de resultaten vertekend raken als er verschillen zijn tussen de mensen die wel meedoen en degenen die deelname aan de studie weigeren (selectiebias). Als bijvoorbeeld vooral mensen deelnemen die klachten hebben over (bepaalde delen van) het maagdarmkanaal, dan zou de prevalentie (van sommige bevindingen) hoger kunnen uitvallen dan in de algemene bevolking het geval zou zijn.

Ook ERGO zelf kan tot een vorm van selectiebias leiden. De deelnemers zijn vaak al jarenlang bereid gevonden om allerlei uitgebreide series tests te ondergaan, die mogelijk ook weer tot vervolgonderzoek hebben geleid. Het ligt daarom voor de hand dat een deel van de bevindingen die zouden worden gedaan in een aselechte steekproef uit de algemene bevolking, binnen ERGO al eerder zullen zijn gedetecteerd. Dat zou tot een onderschatting van de prevalenties kunnen leiden.

Binnen ERGO hebben de onderzoekers verschillende methoden tot hun beschikking om voor deze vormen van selectiebias te corrigeren: met de eerder verzamelde data, met data van huisartsen die gelieerd zijn aan ERGO en door gebruik te maken van eerder onderzoek over vertekening binnen ERGO.<sup>24</sup> Daarmee zal (mogelijk) niet voor alle selectiebias gecorrigeerd kunnen worden, maar voor het doel van prevalentie-onderzoek lijkt dit aanvaardbaar.

## Conclusie

Volgens de commissie zijn vooral (1) de validiteit en (2) de betrouwbaarheid in verband met de testkarakteristieken sensitiviteit en specificiteit van de videocapsule voor de verschillende maagdarmaandoeningen niet of onvoldoende onderzocht. Het beschikbare onderzoek komt (voornamelijk) uit klinische populaties

---

en buiten het colon is de werkzaamheid en effectiviteit van de Pillcam Colon 2 niet onderzocht. Het is daarom onmogelijk goed te voorspellen hoe vaak de videocapsule aandoeningen mist, wat vooral nadelig is voor de onderzoeker. Belangrijker voor de deelnemers is dat het ook niet goed is te voorspellen hoe vaak de videocapsule (achteraf) ten onrechte zal leiden tot vervolgonderzoek (foutpositieven). Dat wordt nog versterkt doordat (3) met de videocapsule geen afwijkingen kunnen worden verwijderd of biopsies worden genomen voor pathologisch onderzoek. Hierdoor is er vervolgonderzoek nodig om tot verificatie van de bevindingen en een definitieve diagnose te kunnen komen.

Gevoegd bij (4) de beperkte steekproef van 1.000 deelnemers die te klein is voor redelijk accurate prevalentieschattingen van met name locatiespecifieke maligniteiten in de verschillende delen van het maagdarmkanaal, vindt de commissie de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek niet overtuigend maar ook onvoldoende grond voor een directe afwijzing van de vergunningaanvraag.

---

### 3.3 Nut-risicoverhouding

In deze paragraaf weegt de commissie het nut van het onderzoek af tegen de risico's. De bedoeling van de wet is dat de nut-risicoverhouding een positieve balans heeft, bij voorkeur wil dat zeggen dat het nut hoog is en de risico's laag.

#### Eerst en vooral wetenschappelijk nut

In het epidemiologisch bevolkingsonderzoek van de aanvraag is het nut eerst en vooral het vergaren van wetenschappelijke kennis over prevalentie bevindingen in het maagdarmkanaal. De commissie beoordeelt in dit geval in hoeverre het algemeen belang van het vergaren van wetenschappelijke kennis opweegt tegen de risico's en de fysieke en mentale belasting, die alleen voor de deelnemers zijn. Zij neemt daarbij eventuele secundaire individuele voordelen voor de deelnemers mee in haar overwegingen. In dit onderzoek zal het vrij vaak voorkomen dat er aandoeningen worden gevonden, waarvan een deel klinisch relevant kan zijn voor de deelnemers. Zo zal er soms sprake zijn van tumoren. Een deel daarvan zal zich in een beter te genezen stadium\* bevinden, dan wanneer onderzoek pas had plaats gevonden als er klachten of symptomen optreden. Vroege opspo-

---

\* Met beter te genezen wordt meestal een betere prognose bedoeld, maar het kan in principe ook gaan om een minder uitgebreide behandeling of een betere kwaliteit van leven.

---

ring betekent echter niet vanzelfsprekend dat de patiënt niet of pas later aan de aandoening in kwestie zal overlijden.<sup>25,26</sup>

Als illustratief voorbeeld beschrijft de commissie de meest frequente klinisch relevante bevinding in het colon: dikkedarmkanker. Dikkedarmkanker komt in de algemene bevolking in de leeftijdsrange van het onderzoek bij ongeveer 8 op de 1.000 voor.<sup>27</sup> De videocapsule zal er daarvan (volgens de beschikbare gegevens over de sensitiviteit) ongeveer 1 missen. Binnen ERGO zijn de deelnemers ook al eerder uitgebreid onderzocht. Het is dus niet uit te sluiten dat een deel van de tumoren in de dikke darm al is gedetecteerd voordat het onderzoek met de videocapsule is gedaan. Verder betekent het ontdekken van dikkedarmkanker met de videocapsule nog niet dat de tumor dan beter te genezen is, vaak zal de prognose niet gunstig worden beïnvloed.

Naast dikkedarmkanker worden ook veel poliepen gezien met de videocapsule, naar verwachting van de aanvrager tussen de 170 en 250. Dikkedarmkanker komt voornamelijk voort uit adenomen. De meeste adenomen zullen echter nooit kwaadaardig worden en alle poliepen verwijderen zal dus voor maar een beperkt aantal deelnemers een verbetering van de prognose inhouden.<sup>27</sup>

Voor de andere bevindingen in het maagdarmkanaal is het individuele nut nog onzekerder dan voor dikkedarmkanker en poliepen, die bespreekt de commissie hier verder niet.

De commissie concludeert dat het eventuele individuele nut beperkt is.

## Nadelen en risico's

Het prevalentie-onderzoek met de videocapsule heeft een aantal nadelen en risico's voor de deelnemers. De belasting voor de deelnemers is groot. Om voldoende zicht te hebben via de videocamera's van de videocapsule en dus goede beelden te kunnen krijgen, is een rigoureuze darmvoorbereiding vereist. Vanaf twee dagen voor het onderzoek moeten de deelnemers voorbereidende maatregelen treffen met laxeermiddelen en een flink aantal liters vloeistof die moeten worden gedronken en mogen dan een bepaalde tijd alleen nog vloeibare drank en laxeermiddel nuttigen. Er zijn verschillende bijwerkingen gerelateerd aan de tijdens de voorbereiding te gebruiken middelen\*, zoals slaperigheid, buikpijn, vermoeidheid, misselijkheid en braken (meer dan een op de tien gebruikers), slaapproblemen, duizeligheid, hoofdpijn (een tot tien op de honderd gebruikers) en in zeldzame gevallen ernstige bijwerkingen zoals overgevoelheidsreacties,

---

\* Sennocol® (senna; laxeermiddel), Moviprep® (een macrogol preparaat; laxeermiddel), Eziclen® (een osmotisch laxeermiddel), metoclopramide (antimisselijkheid en -braakmiddel).

convulsies (bij epilepsiepatiënten), verwarde toestand en hallucinaties.\* Interacties met andere medicatie is voornamelijk terug te voeren op de gebrekkige resorptie van deze medicatie door de laxerende werking van de voorgeschreven laxeremiddelen.

Verder is er een geringe, maar niet te verwaarlozen kans dat de capsule vast blijft zitten (een op de honderd in de symptomatische populatie).<sup>28</sup> Als dat gebeurt, zal vaak nader onderzoek moeten worden verricht en moet de videocapsule soms operatief verwijderd worden (vooral als er een darmobstructie optreedt).

Belangrijk nadeel is verder dat de beelden kunnen leiden tot vervolgonderzoek. Dit vervolgonderzoek kan om twee redenen nodig zijn. Ten eerste omdat het van wetenschappelijk belang is om de bevinding op basis van het videobeeld te verifiëren. Daarnaast kan het van klinisch belang zijn voor de deelnemer om diagnostische bevestiging te krijgen van een eventueel klinisch relevante aandoening op basis van de videobeelden. Die vervolgonderzoeken zijn ook – zowel fysiek als mentaal – belastend (zie tabel 1). Bij coloscopie moeten de deelnemers bijvoorbeeld (binnen korte tijd) opnieuw een rigoureuze darmvoorbereiding ondergaan en het onderzoek zelf is ook belastend. Bovendien zal de deelnemer vaak een tijd lang ongerust zijn over de klinische betekenis en de gevolgen van door de camera gevonden afwijkingen. Ook leidt vervolgonderzoek tot kosten voor de deelnemer, vanwege het minimale eigen risico van 375 euro in de zorgverzekering. Lang niet altijd zal het vervolgonderzoek achteraf gezien nodig zijn geweest. Vanwege de lage specificiteit van de videocapsule voor sommige bevindingen, is de kans op een foutpositieve uitslag aanzienlijk. Bij de foutpositieven moeten de gevallen van overdiagnose\*\* en overbehandeling\*\*\* nog worden opgeteld.

Behalve dat de vervolgonderzoeken belastend zijn door ongemak en/of pijn voor, tijdens en/of na het onderzoek, kennen ze elk ook eigen risico's. Zo bestaat bij zowel een coloscopie als een gastroscopie een klein maar niet te verwaarlozen risico op ernstige complicaties, zoals een bloeding of perforatie. Bij een perforatie is veelal een (korte) ziekenhuisopname noodzakelijk. Daarbij komt het voor, hoewel zelden, dat mensen door een coloscopie komen te overlijden.<sup>27,29</sup> Na een

---

\* <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/default.asp>, geraadpleegd 1 juli 2015.

\*\* Er wordt wel een klinisch relevante bevinding gedaan, maar dit leidt niet tot een verbetering in de prognose van de patiënt.

\*\*\* Overbehandeling wil zeggen dat behandeling achteraf eigenlijk overbodig of overmatig intensief was. Overdiagnose leidt vrijwel altijd tot overbehandeling en ook foutpositieven kunnen soms tot overbehandeling leiden.

---

gastroscoopie komt het in zeldzame gevallen voor dat er een luchtweginfectie of longontsteking ontstaat, als er maaginhoud in de luchtwegen terecht komt.\*

Het is onzeker hoeveel deelnemers uiteindelijk al dan niet terecht vervolgonderzoek zullen krijgen. Zoals eerder aangegeven verwacht de aanvrager zelf dat alleen al 170 tot 250 van de 1.000 deelnemers (ongeveer een op vier tot een op vijf) verwezen zullen worden voor een coloscopie in verband met dikkedarmkanker of poliepen. De bevindingen in de andere delen van het maagdarmkanaal moeten daarbij nog worden opgeteld. Een groot aantal deelnemers, zeker een kwart, zal dus verwezen worden voor vervolgonderzoek, terwijl bij het merendeel daarvan dit naar verwachting niet tot betere uitkomsten zal leiden dan wanneer men niet had deelgenomen aan het onderzoek.

## Conclusie

De commissie oordeelt negatief over de nut-risicoverhouding. De belasting en de risico's van het onderzoek zijn groot in verhouding tot het beperkte individuele nut, de niet overtuigende wetenschappelijke deugdelijkheid en het als onvoldoende beoordeelde belang voor de volksgezondheid van dit prevalentieonderzoek.

Vanwege het negatieve oordeel over de nut-risicoverhouding komt de commissie in dit advies niet toe aan de toetsing van het criterium betreffende de overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen.

---

\* file:///C:/Users/Gebruiker/Downloads/gastroscoopie.pdf, geraadpleegd 29 juni 2015.

---

---

## Conclusie en advies

---

In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft de commissie in dit advies een vergunningaanvraag beoordeeld voor een wetenschappelijk onderzoek van het Erasmus MC te Rotterdam. Het onderzoek heeft tot doel om kennis te verzamelen over prevalenties van maagdarmaandoeningen in de oudere populatie (50 t/m 75 jaar) in de algemene bevolking. Dit gebeurt met een videocapsule binnen de ERGO-populatie, een al meer dan twintig jaar lopend epidemiologisch onderzoek in de wijk Ommoord in Rotterdam. Als er relevante afwijkingen worden gezien, is vervolgonderzoek noodzakelijk om de onderzoeksbevindingen te bevestigen en om een diagnose te kunnen stellen als onderdeel van de zorg voor de individuele deelnemer. De commissie heeft vastgesteld dat het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de wet en dat het onderzoek daarom getoetst moet worden aan de eisen van de WBO.

De commissie is niet overtuigd van de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek en dat het belang van de volksgezondheid dit onderzoek vordert. In dat licht vindt zij de nadelen en de risico's van het onderzoek met de videocapsule voor de deelnemers te groot. Er zijn grote onzekerheden over de videocapsule als valide en betrouwbare onderzoeksmethode in de algemene populatie, wat betekent dat een mogelijk aanzienlijk percentage van de deelnemers te maken kan krijgen met de fysieke en mentale belasting en risico's van foutpositieve uitslagen, van overdiagnose en van overbehandeling. Behalve de grote belasting van de intensieve voorbereiding, vindt de commissie ook het natraject en de

---

risico's van vervolgonderzoeken fysiek en mentaal te belastend en te risicovol in verhouding tot het niet overtuigende belang van het onderzoek.

De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van het onderzoek in de vergunningaanvraag daarom als negatief. Naar de bedoeling van de Wet op het bevolkingsonderzoek adviseert zij daarom de minister de vergunningaanvraag van het door de aanvrager voorgestelde onderzoek naar prevalentie van maag-darmaandoeningen met een videocapsule binnen ERGO af te wijzen.



---

# Literatuur

- 
- 1 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: ERGO. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatienr. 1999/03WBO.
  - 2 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: ERGO uitgebreid met lever- en huidonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatienr. 2011/30.
  - 3 Hofman A, Darwish MS, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Ikram MA e.a. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(11): 889-926.
  - 4 Raffle AE, Muir Gray JA. *Screening: Evidence and Practice*. Oxford Scholarship Online; 2007.
  - 5 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.
  - 6 Bokemeyer B, Bock H, Huppe D, Duffelmeyer M, Rambow A, Tacke W e.a. Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(6): 650-655.
  - 7 Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Hameeteman W, de Ridder RJ, Masclee AA, Stockbrugger RW. Opportunistic screening of hospital staff using primary colonoscopy: participation, discomfort and willingness to repeat the procedure. *Digestion* 2011; 84(4): 281-288.
  - 8 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.
  - 9 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.
-

- 10 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.
- 11 Daniel W. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. New York: John Wiley & Sons; 1999.
- 12 Lwanga S, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.
- 13 Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Jr., Carretero C, Chowers Y e.a. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015; 148(5): 948-957.
- 14 Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E e.a. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41(12): 1026-1031.
- 15 Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P e.a. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(3): 581-589.
- 16 Gossam A van, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M e.a. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(3): 264-270.
- 17 Negreanu L, Smarandache G, Mateescu RB. Role of capsule endoscopy Pillcam COLON 2 in patients with known or suspected Crohn's disease who refused colonoscopy or underwent incomplete colonoscopic exam: a case series. *Tech Coloproctol* 2014; 18(3): 277-283.
- 18 Bouchard S, Ibrahim M, Van Gossam A. Video capsule endoscopy: perspectives of a revolutionary technique. *World J Gastroenterol* 2014; 20(46): 17330-17344.
- 19 Hagel AF, Gabele E, Raithel M, Hagel WH, Albrecht H, de Rossi TM e.a. Colon capsule endoscopy: detection of colonic polyps compared with conventional colonoscopy and visualization of extracolonic pathologies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28(2): 77-82.
- 20 Parker CE, Spada C, McAlindon M, Davison C, Panter S. Capsule endoscopy--not just for the small bowel: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(1): 79-89.
- 21 D'Haens G, Lowenberg M, Samaan MA, Franchimont D, Ponsioen C, van den Brink GR e.a. Safety and Feasibility of Using the Second-Generation Pillcam Colon Capsule to Assess Active Colonic Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; [Epub ahead of print].
- 22 Zagorowicz ES, Pietrzak AM, Wronska E, Pachlewski J, Rutkowski P, Kraszewska E e.a. Small bowel tumors detected and missed during capsule endoscopy: single center experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19(47): 9043-9048.
- 23 Heresbach D, Leray E, d'Halluin PN, Cholet F, Lapalus MG, Gaudric M e.a. Diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy versus conventional upper digestive endoscopy for suspected esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010; 42(2): 93-97.
- 24 Leening MJ, Heeringa J, Deckers JW, Franco OH, Hofman A, Witteman JC e.a. Healthy volunteer effect and cardiovascular risk. *Epidemiology* 2014; 25(3): 470-471.
-

- 25 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/01.
- 26 Gezondheidsraad. Doorlichten doorgelicht: gepast gebruik van health checks. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015: publicatienr. 2015/05.
- 27 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.
- 28 Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(2): 280-286.
- 29 Luning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB, Tan AC, Rosman C. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. *Surg Endosc* 2007; 21(6): 994-997.

---

A De adviesaanvraag

---

B De commissie

---

## Bijlagen

---

## De adviesaanvraag

---

Op 2 september 2014 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag in verband met een vergunningaanvraag in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (kenmerknr. 653671-124870-PG):

Op 12 december 2013 ontving ik uw advies op de aanvraag van 12 december met vermelding van de 2012 namens het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam> het betreft een aanvraag voor een vergunning voor proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek. Het ging om een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker met een camerapil als screeningsmethode. U adviseerde om geen vergunning te verlenen.

De aanvragers hebben schriftelijk op uw advies gereageerd en dit op 23 april 2014 in een gesprek toegelicht. Belangrijke argumenten die de aanvragers naast deze schriftelijke reactie hebben aangevoerd zijn verwijzingen naar andere procedures. Enkele dagen na uw advies adviseerde de stichting Life Sciences and Health positief op een subsidieaanvraag voor hetzelfde voorstel. Dit met steun van het KWF. Gedurende de periode dat de Wbo-procedure liep is de Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance geactualiseerd en is de camerapil door de US Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd als screeningsmethode voor darmkanker.

VWS heeft op deze inhoudelijke en procedurele argumenten geen oordeel gegeven. De aanvragers hebben aangegeven een andere insteek te willen kiezen en de camerapil te gebruiken om de incidentie en prevalentie van maagdarmaandoeningen in de oudere populatie te onderzoeken. De onderzoekers

---

hebben daarom hun oorspronkelijke aanvraag ingetrokken en op 14 juni een nieuwe aanvraag gedaan. Deze aanvraag is digitaal aangeboden aan de secretaris van de commissie WBO.

Ik dank u voor uw advies van 12 december 2013 en vraag u om begrip voor deze ongebruikelijke constructie waarin de aanvraag is ingetrokken zonder besluit op de oorspronkelijke aanvraag. Ik verzoek u om te adviseren over deze nieuwe vergunningaanvraag.

Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,  
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
namens deze,  
de wnd. directeur Publieke Gezondheid,  
(w.g.)  
dr. ir. M.H. Mossink

---

## De commissie

- 
- prof. dr. J. Gussekloo, *voorzitter*  
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
  - dr. E.M.M. Adang  
hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
  - dr. M.M. Boere-Boonekamp  
hoofddocent health technology services research, Universiteit Twente
  - prof. dr. M.C. Cornel  
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU Medisch Centrum, Amsterdam
  - prof. dr. J.J.M. van Delden  
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - dr. W.J. Dondorp  
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
  - dr. C.H. van Gils  
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - dr. mr. Y.M. Drewes  
arts, gezondheidsjurist, KNMG, Utrecht
  - prof. dr. I.M. van Langen  
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
  - prof. dr. B.J.C. Middelkoop  
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
-

- mr. dr. M.C. Ploem  
gezondheidsjurist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout  
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. G.J. van der Wilt  
hoogleraar health technology assessment, Radboudumc, Nijmegen
- drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer*  
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, *waarnemer*  
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. J.E. Baars, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *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.



## Gezondheidsraad

---

### Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

---

### Aandachtsgebieden



**Optimale gezondheidszorg**  
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



**Preventie**  
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



**Gezonde voeding**  
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



**Gezonde leefomgeving**  
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



**Gezonde arbeidsomstandigheden**  
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



**Innovatie en kennisinfrastructuur**  
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

