

# Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2019/13, Den Haag, 16 juli 2019

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>		
<b>01 Inleiding</b>	<b>5</b>		
1.1 Aanleiding	6		
1.2 Adviesaanvraag	6		
1.3 Afbakening	7		
1.4 Leeswijzer	7		
<b>02 Opzet bevolkingsonderzoek</b>	<b>8</b>		
2.1 Cijfers over voorkomen en sterfte darmkanker	9		
2.2 Verloop darmkanker, vroege opsporing en behandeling	9		
2.3 Fasering bevolkingsonderzoek	9		
2.4 Gebruikte test en afkapwaarde	10		
2.5 Vervolgonderzoek	10		
<b>03 Resultaten bevolkingsonderzoek</b>	<b>12</b>		
3.1 Parameters voor beoordeling nut-risicoverhouding	13	3.3 Resultaten bevolkingsonderzoek 2017	14
3.2 Verwachte resultaten 2009	13	3.4 Verwachte en geobserveerde resultaten vergeleken	16
		3.5 Verlagen of verhogen van de afkapwaarde	17
		3.6 Conclusie	17
		<b>04 Afkapwaarde in wetenschappelijk onderzoek</b>	<b>18</b>
		4.1 Wet op het bevolkingsonderzoek	19
		4.2 Afwijkende afkapwaarde en de vergunningscriteria	20
		4.3 Conclusie	20
		<b>05 Advies</b>	<b>21</b>
		<b>Literatuur</b>	<b>23</b>



# samenvatting

In 2009 adviseerde de Gezondheidsraad om een bevolkingsonderzoek naar darmkanker in te voeren voor mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar. Vanaf 2014 is het bevolkingsonderzoek gefaseerd ingevoerd door ieder jaar meer leeftijdsgroepen binnen de totale doelgroep uit te nodigen. Eind 2019 zal de gehele doelgroep zijn uitgenodigd voor deelname. Het bevolkingsonderzoek bestaat uit een ontlastingstest waarmee wordt gekeken of er bloed aanwezig is in de ontlasting van de deelnemers. Is de concentratie hoger dan een vooraf bepaalde drempelwaarde (afkapwaarde), dan wordt de deelnemer doorverwezen voor een kijkonderzoek in de dikke darm (coloscopie) om te kunnen bepalen of er sprake is van darmkanker.

Bij de start van het bevolkingsonderzoek werd voor de gebruikte ontlastingstest een afkapwaarde van 88 nanogram (ng) hemoglobine (een eiwit dat voorkomt in menselijk bloed) per

milliliter (ml) in testvloeistof opgeloste ontlasting gehanteerd. Al vrij snel na de invoering van het bevolkingsonderzoek werd de afkapwaarde verhoogd, omdat onverwacht veel deelnemers werden doorverwezen voor een coloscopie. De resultaten en de nut-risicoverhouding pakten minder gunstig uit dan die waarop de Gezondheidsraad in 2009 het advies had gebaseerd. Met een afkapwaarde van 275 ng/ml leken de resultaten wel overeen te komen met de verwachte nut-risicoverhouding. Sindsdien wordt die afkapwaarde gehanteerd in het bevolkingsonderzoek.

Nu de gefaseerde invoer bijna is voltooid en bijna alle beoogde leeftijdsgroepen meedoen aan het bevolkingsonderzoek, zijn er meer gegevens beschikbaar dan in 2009 en 2014. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft vooruitlopend op de geplande evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar

darmkanker de Gezondheidsraad gevraagd om opnieuw naar de afkapwaarde en de nut-risicoverhouding te kijken. Daarnaast vraagt hij of in wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker gebruikgemaakt kan worden van een andere afkapwaarde dan in het bevolkingsonderzoek.

De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de resultaten van het lopende bevolkingsonderzoek vergeleken met de verwachte resultaten uit het advies van de Gezondheidsraad uit 2009. De resultaten komen voldoende overeen en zijn passend bij een positieve nut-risicoverhouding. De kans op complicaties door een coloscopie is lastig te vergelijken omdat hierover in 2009 onvoldoende gegevens beschikbaar waren. Alles afwegende ziet de commissie op basis van de beschikbare gegevens geen aanleiding tot zorgen over de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek. De ontlastingstest en de huidige afkapwaarde blijken redelijk goed te voorspellen of een deelnemer bij het vervolgonderzoek (een voorstadium van) darmkanker heeft en het aantal complicaties door een



coloscopie aanvaardbaar is. De commissie adviseert daarom om de afkapwaarde voorlopig niet te wijzigen.

Wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker waarbij deelnemers worden uitgenodigd om een ontlastingstest te doen valt veelal onder de reikwijdte van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Omdat het een onderzoek is naar darmkanker, zal op basis van die wet een

vergunning vereist zijn. Een vergunning kan worden verleend indien voldaan wordt aan de wettelijke eisen. Zo moet het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk zijn en een gunstige nut-risicoverhouding hebben. Of dat zo is bij wetenschappelijke onderzoeken met een ontlastingstest waarbij een afwijkende afkapwaarde wordt gebruikt dan in het reguliere bevolkingsonderzoek, zal per aanvraag moeten worden beoordeeld.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

In 2009 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar elke twee jaar te screenen op darmkanker.<sup>1</sup> In 2014 is dit bevolkingsonderzoek van start gegaan. Bij deelnemers wordt gekeken of er bloed aanwezig is in een monster van de ontlasting. Wanneer de concentratie bloed in de monsteroplossing hoger is dan een bepaalde waarde, de zogenoemde afkapwaarde, dan wordt de deelnemer doorverwezen voor vervolgonderzoek om te kunnen bepalen of er sprake is van darmkanker of een voorstadium daarvan. Aanvankelijk werd voor de ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek een afkapwaarde van 88 nanogram (ng) hemoglobine per milliliter (ml) monsteroplossing (88 ng/ml) gebruikt. Toen bleek dat meer deelnemers dan vooraf verwacht werden doorverwezen voor vervolgonderzoek op basis van een positieve uitslag op de ontlastingstest, werd besloten om de afkapwaarde te verhogen. Hoe meer mensen worden doorverwezen voor een vervolgonderzoek, hoe meer mensen worden blootgesteld aan de risico's van een dergelijk onderzoek. Met een afkapwaarde van 275 ng/ml zou de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek naar verwachting weer in overeenstemming zijn met het advies van de Gezondheidsraad. Sindsdien wordt die afkapwaarde gehanteerd in het bevolkingsonderzoek.

## 1.2 Adviesaanvraag

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad op 12 oktober 2018 gevraagd, om vooruitlopend op de

voorgenomen evaluatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker, de nut-risicoverhouding van dit onderzoek te beoordelen en naar aanleiding daarvan te adviseren over de gebruikte afkapwaarde van de ontlastingstest. De staatssecretaris vraagt of de beschikbare resultaten van het huidige bevolkingsonderzoek naar darmkanker op dit moment aanleiding geven tot zorg. Daarnaast vraagt hij of er voor wetenschappelijk onderzoek, dat ook bevolkingsonderzoek is, een afwijkende afkapwaarde kan worden gebruikt en onder welke voorwaarden. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft zich over de vragen van de staatssecretaris gebogen. De commissie heeft gegevens van het bevolkingsonderzoek darmkanker beoordeeld. De commissie heeft hiervoor structureel enkele deskundigen betrokken bij haar beraadslagingen om meer inzicht te krijgen in de uitvoering van het bevolkingsonderzoek in de praktijk.

In dit advies heeft de commissie de beschikbare resultaten uit het nu lopende bevolkingsonderzoek vergeleken met de verwachte resultaten uit het advies van 2009.<sup>1,2</sup> Dit zijn de best beschikbare resultaten om het huidige bevolkingsonderzoek mee te vergelijken, omdat hierop de verwachtingen van het bevolkingonderzoek zijn gebaseerd. Sommige parameters uit 2009 komen echter op verschillende aspecten niet overeen met die van het lopende bevolkingsonderzoek, bijvoorbeeld voor wat betreft de registratie en de categorisatie van de complicaties. Dat compliceert de vergelijking.



De samenstelling van de commissie en een overzicht van de structureel geraadpleegde deskundigen staan achter in dit advies. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 16 juli 2019 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. De aanbiedingsbrief aan de staatssecretaris staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

### 1.3 Afbakening

De commissie werkt in dit advies geen scenario's uit met betrekking tot het verlagen en verhogen van de afkapwaarde en de gevolgen daarvan voor de nut-risicoverhouding. Bij de voorgenomen evaluatie van het (gehele) bevolkingsonderzoek zal opnieuw naar de afkapwaarde worden gekeken. Op dat moment is het bevolkingsonderzoek volledig ingevoerd

en zijn er meer gegevens beschikbaar. Er kan dan ook worden gekeken naar de opzet van het bevolkingsonderzoek en naar mogelijkheden om de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek verder te verbeteren.

### 1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de opzet van het huidige bevolkingsonderzoek darmkanker. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de resultaten van het bevolkingsonderzoek, de nut-risicoverhouding en de mogelijke gevolgen voor de afkapwaarde. In hoofdstuk 4 richt de commissie zich op de afkapwaarde binnen wetenschappelijk onderzoek. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.



# 02 opzet bevolkingsonderzoek





In het bevolkingsonderzoek darmkanker wordt darmkanker, of een voorstadium daarvan, opgespoord bij mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar. Zij krijgen elke twee jaar een ontlastingstest aangeboden waarmee gekeken wordt of er bloed in hun ontlasting zit. Als er meer bloed in de ontlasting zit dan een vooraf bepaalde grens (afkapwaarde), volgt een verwijzing voor een coloscopie waarna door de patholoog onder de microscoop vastgesteld kan worden of er sprake is van (een voorstadium van) darmkanker.

## 2.1 Cijfers over voorkomen en sterfte darmkanker

Darmkanker kan in de dunne darm, de dikke darm en de endeldarm ontstaan. Kanker van de dikke darm en de endeldarm wordt ook wel colorectale kanker genoemd. Wanneer in dit advies gesproken wordt over darmkanker, wordt colorectale kanker bedoeld.

In 2017 is bij ongeveer 14.000 personen darmkanker vastgesteld en zijn ongeveer 5.000 patiënten aan darmkanker overleden.<sup>3</sup> Gemiddeld is 65% van de patiënten vijf jaar na de diagnose nog in leven (vijfjaarsoverleving). Dit percentage is veel hoger wanneer de diagnose wordt gesteld in een vroeg stadium (meer dan 90% bij stadium I). Wanneer de diagnose later wordt gesteld en er al sprake is van uitzaaiingen is de vijfjaarsoverleving veel lager (ongeveer 10%). De ziekte komt voornamelijk voor bij mensen ouder dan 55 jaar en vaker bij mannen dan bij vrouwen. Darmkanker is zowel bij mannen als bij vrouwen de op twee na meest voorkomende vorm van kanker.

## 2.2 Verloop darmkanker, vroege opsporing en behandeling

Het ontstaan van darmkanker duurt vele jaren en begint meestal met de ontwikkeling van een goedaardige tumor. Dergelijke tumoren worden adenomen genoemd en komen vrij vaak voor. Ongeveer 30% van de personen boven 60 jaar heeft één of meerdere adenomen.<sup>4</sup> In de meeste gevallen zal een adenoom geen progressie vertonen. Gebeurt dat wel, dan ontstaat een voortgeschreden adenoom (*advanced adenoma*). Hieruit kan uiteindelijk darmkanker ontstaan. In Nederland gebeurt dat bij 7,4% van de mannen en 6,0% van de vrouwen.<sup>3</sup>

Omdat het ontstaan van darmkanker vaak traag verloopt en darmkanker een duidelijk voorstadium heeft in de vorm van adenomen, kan darmkanker vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. Wanneer (voortgeschreden) adenomen worden ontdekt, zullen deze verwijderd worden zodat hieruit geen darmkanker meer kan ontstaan.

De behandeling van darmkanker bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de kanker, waarbij vrijwel altijd ook een (groot) deel van de darm wordt verwijderd, soms in combinatie met chemotherapie of radiotherapie (bestraling).

## 2.3 Fasering bevolkingsonderzoek

In 2014 is het bevolkingsonderzoek darmkanker van start gegaan. Mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar ontvangen elke twee jaar een uitnodiging om zich te laten screenen op darmkanker. Het bevolkingsonderzoek is gefaseerd ingevoerd, omdat het vanwege de grote



aantallen personen die voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komen niet mogelijk was om alle leeftijdsgroepen in één keer te laten beginnen. Over een periode van vijf jaar werden elk jaar nieuwe leeftijdsgroepen aan het bevolkingsonderzoek toegevoegd, zodat eind 2019 alle mensen van 55 tot en met 75 jaar een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek zullen hebben ontvangen.

## 2.4 Gebruikte test en afkapwaarde

Het bevolkingsonderzoek naar darmkanker bestaat uit een ontlastingstest waarmee gezocht wordt naar bloed in de ontlasting. Omdat adenomen of darmkanker kunnen leiden tot bloedverlies, is de aanwezigheid van bloed in de ontlasting (feces) een aanwijzing voor de aanwezigheid van adenomen of darmkanker. In het bevolkingsonderzoek wordt gebruikgemaakt van een feces immunochemische test (FIT).<sup>5</sup> Deelnemers ontvangen per post een testbuisje waarin ze een klein beetje ontlasting (een monster) kunnen opsturen. In een laboratorium wordt vervolgens bepaald of er hemoglobine, een eiwit dat voorkomt in menselijk bloed, aanwezig is in de monsteroplossing. Dit gebeurt aan de hand van een testvloeistof. In de testvloeistof zitten antistoffen die binden aan hemoglobine, waardoor de vloeistof troebel wordt. Hoe troebeler de vloeistof, hoe meer bloed er aanwezig is. Er wordt binnen het bevolkingsonderzoek gesproken over een 'positieve' testuitslag (een ongunstige uitslag) wanneer de concentratie bloed hoger is dan 275 ng hemoglobine per ml oplossing van het ontlastingsmonster en de testvloeistof. Deze waarde

wordt de afkapwaarde genoemd. De afkapwaarde in ng per ml monsteroplossing is testspecifiek, omdat de monstergrootte van de ontlasting en de hoeveelheid bufferoplossing per ontlastingstest verschillend is. Daarom kan de afkapwaarde in ng/ml niet zonder meer tussen tests worden vergeleken en wordt het internationaal steeds gebruikelijker om de afkapwaarde gestandaardiseerd weer te geven.<sup>6</sup> Eerst in microgram ( $\mu\text{g}$ ) hemoglobine per eenheid in massa (g) feces (ontlasting), maar sinds 2015 in  $\mu\text{g}$  hemoglobine per volume-eenheid (ml) feces omdat een ontlastingmonster een volume-eenheid is.<sup>6,7</sup> Een waarde van 275 ng/ml bij de momenteel gebruikte FIT-test komt overeen met 47  $\mu\text{g}$  hemoglobine per ml feces.

## 2.5 Vervolgonderzoek

Als de ontlastingstest een positieve testuitslag geeft, wordt de deelnemer doorverwezen voor een coloscopie. Een coloscopie is een kijkonderzoek in de gehele dikke darm. Wanneer er geen adenomen of darmkanker wordt ontdekt, hoeft de deelnemer de komende tien jaar niet aan het bevolkingsonderzoek deel te nemen. Wanneer er één of meer adenomen worden ontdekt, zullen deze in de meeste gevallen meteen verwijderd worden. Na een aantal jaar volgt opnieuw een coloscopie om te kijken of er nieuwe adenomen zijn ontstaan. Sommige grote adenomen en de meeste tumoren kunnen niet direct verwijderd worden. Daarvan wordt een biopt genomen en onderzocht. Afhankelijk van de uitkomst volgt vervolgonderzoek (bijvoorbeeld een CT-scan) of wordt er een behandelplan gemaakt.



Zoals aan elke medische ingreep zijn ook aan coloscopie nadelen en risico's verbonden. Het ondergaan van een coloscopie geeft een zekere belasting, omdat in de dagen voorafgaand aan het onderzoek de darm gelegeerd moet worden met sterk laxeermiddel en er enige tijd niet gegeten mag worden. Het onderzoek zelf wordt vaak als vervelend en pijnlijk ervaren. Daarnaast is er een (heel) kleine kans op complicaties en in een zeldzaam geval kan een coloscopie fataal aflopen.<sup>3,5</sup>



# 03 resultaten bevolkingsonderzoek



De resultaten van het bevolkingsonderzoek darmkanker geven met de huidige afkapwaarde (47 µg/ml feces) geen reden tot zorg over de nut-risicoverhouding. De ontlastingstest heeft een goede positief voorspellende waarde en het risico op complicaties als gevolg van een coloscopie is aanvaardbaar. De commissie oordeelt daarom dat de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek gunstig is. Zij ziet geen reden om de afkapwaarde op dit moment te wijzigen.

### 3.1 Parameters voor beoordeling nut-risicoverhouding

Om advies te kunnen geven over de nut-risicoverhouding en de bijbehorende afkapwaarde binnen het huidige bevolkingsonderzoek darmkanker, heeft de commissie de resultaten van het bevolkingsonderzoek uit 2017 beoordeeld. Dat zijn de meest actuele resultaten die beschikbaar zijn. De commissie heeft naar verschillende parameters gekeken, zoals het verwijsperscentage en het aantal mensen dat mee moet doen aan het bevolkingsonderzoek om één geval van darmkanker te ontdekken (*number needed to screen*). In het kader verderop staan alle gebruikte parameters toegelicht.

Voor een gunstige nut-risicoverhouding is het van belang dat de verschillende parameters in het bevolkingsonderzoek voldoende hoog of juist voldoende laag zijn. Een hoog verwijsperscentage is ongewenst als achteraf blijkt dat veel deelnemers een coloscopie ondergaan, terwijl dat niet nodig was. Als er dan geen (voorstadium) van kanker wordt ontdekt heet de testuitslag foutpositief. Bij te veel deelnemers met foutpositieve

uitslagen wegen de nadelen en risico's van een coloscopie niet op tegen het nut (het opsporen van darmkanker) voor andere deelnemers.

#### Parameters van het bevolkingsonderzoek darmkanker in dit advies

**Verwijsperscentage:** percentage deelnemers dat een positieve (ongunstige) testuitslag heeft en wordt doorverwezen voor vervolgonderzoek.

**Verrichtingspercentage:** percentage doorverwezen deelnemers dat de coloscopie daadwerkelijk ondergaat.

**Positief voorspellende waarde:** percentage deelnemers waarbij darmkanker gevonden wordt ten opzichte van het totaal aantal deelnemers met een ongunstige testuitslag die een coloscopie ondergaan. De PVW wordt apart berekend voor darmkanker en voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen.

**Detectiecijfer:** het aantal deelnemers met darmkanker per 1.000 deelnemers. Het detectiecijfer wordt bepaald voor darmkanker en voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen.

**Number needed to screen:** het aantal deelnemers dat aan het bevolkingsonderzoek mee moet doen om één geval van darmkanker op te sporen. Deze parameter wordt apart berekend voor darmkanker en voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen.

**Complicatiekans:** de kans op een complicatie als gevolg van coloscopie. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) onderscheidt in de registratie milde complicaties (ziekenhuisopname <4 dagen), matige complicaties (opname 4-10 dagen) en ernstige complicaties (opname >10 dagen). Complicaties binnen 30 dagen na de coloscopie worden nog meegeteld. Deze indeling is niet gestandaardiseerd en als zodanig niet in de literatuur en in het advies uit 2009 terug te vinden.

### 3.2 Verwachte resultaten 2009

Voorafgaand aan de introductie van het bevolkingsonderzoek darmkanker in 2014 heeft de Gezondheidsraad in 2009 advies uitgebracht.<sup>1</sup> Het advies beschreef welke resultaten de raad verwachtte op basis van enkele proefbevolkingsonderzoeken en de andere wetenschappelijke literatuur. Bij die



resultaten zou volgens de raad de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek gunstig zijn.

Voor het voorliggende advies heeft de commissie de gegevens uit het advies uit 2009 vergeleken (verwachte resultaten) met de resultaten uit 2017: de meest actuele resultaten van het nu lopende bevolkingsonderzoek (geobserveerde resultaten).<sup>2</sup> Er zijn twee complicerende factoren bij het vergelijken van de resultaten. Om te beginnen waren in 2009 alleen de gegevens van een eerste screeningsronde binnen een onderzoekspopulatie beschikbaar. De resultaten van opeenvolgende rondes verschillen aanzienlijk. Om die reden worden in dit advies de resultaten van de eerste ronde uit 2017 vergeleken met de verwachte resultaten. Ten tweede waren in 2009 over het optreden van complicaties bij een coloscopie alleen beperkte gegevens beschikbaar uit de internationale literatuur.

### 3.3 Resultaten bevolkingsonderzoek 2017

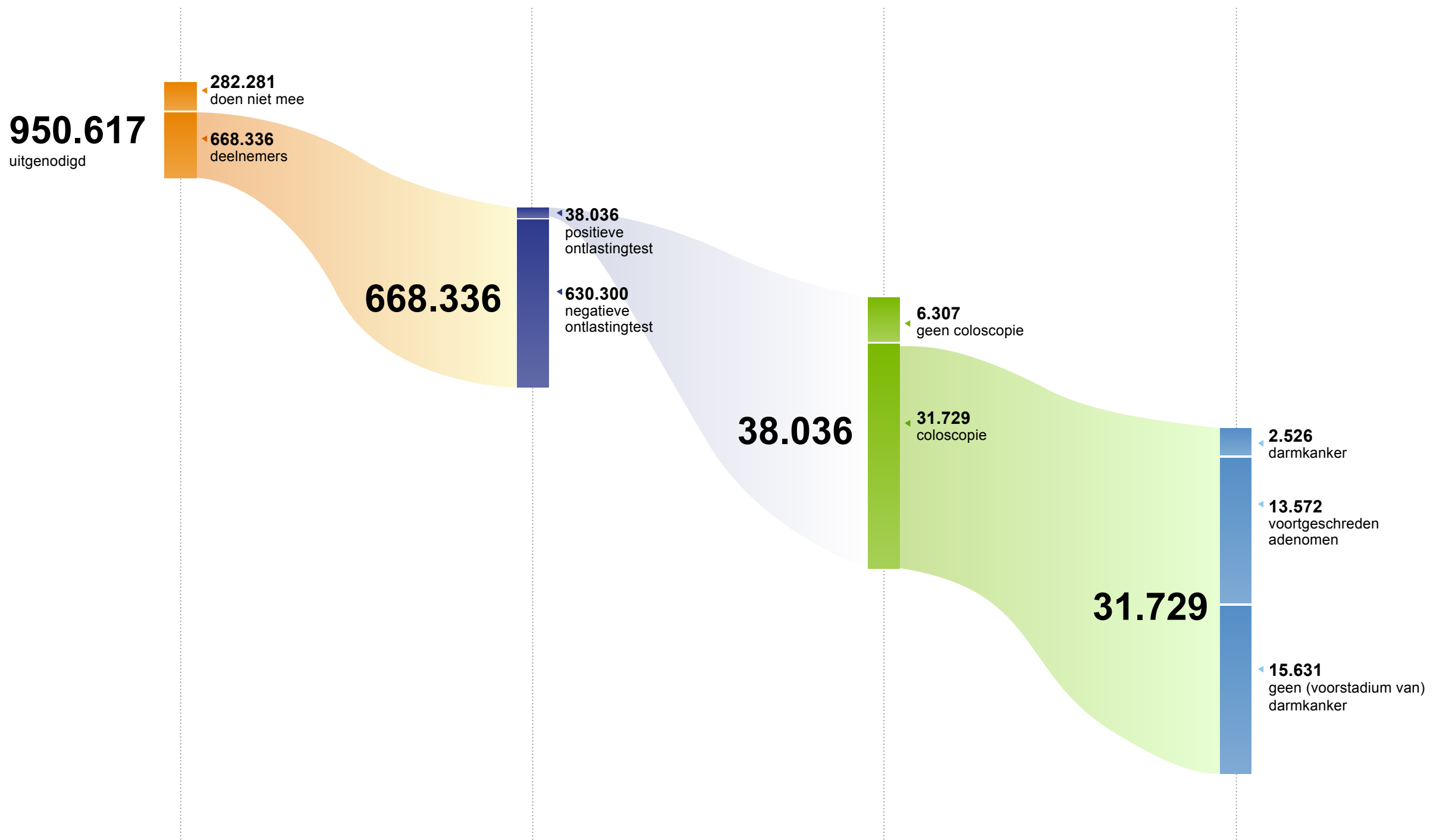
De meest actuele resultaten van het lopende bevolkingsonderzoek darmkanker gaan over 2017. In dat jaar deed ruim 70% van de uitgenodigde personen mee: 1,4 miljoen deelnemers. Daarvan waren er 668.336 die voor de eerste keer deelnamen en ruim 740.000 hadden in 2015 ook al meegedaan. Door de gefaseerde invoer van het bevolkingsonderzoek wordt elk jaar een leeftijdsgroep van de hele doelpopulatie (55 tot en met 75 jaar) aan het bevolkingsonderzoek toegevoegd. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in 2017 was 65 jaar. De hierna beschreven resultaten hebben betrekking op de eerste ronde van de deelnemers in 2017.

Met de huidige afkapwaarde kregen 38.036 deelnemers een positieve testuitslag op de ontlastingstest en een verwijzing voor een coloscopie. Het verwijzingspercentage was daarmee 5,7%. Bij mannen (7,0%) lag dat hoger dan bij vrouwen (4,5%).

Iets meer dan 83% van de doorverwezen personen heeft een coloscopie ondergaan (verrichtingspercentage). Dat komt neer op een totaal aantal van 31.729 coloscopieën. Dat sommige doorverwezen deelnemers toch geen coloscopie ondergaan, is meestal omdat zij recent nog een coloscopie hadden gehad of al gediagnosticeerd waren met een (darm) aandoening en een coloscopie daarom (op dat moment) niet nodig werd geacht.

Bij 2.526 deelnemers werd darmkanker gevonden en bij 13.572 personen voortgeschreden adenomen. Het detectiecijfer voor darmkanker komt daarmee op 3,8 per 1.000 deelnemers. Het detectiecijfer voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen was 24 per 1.000 deelnemers. Figuur 1 vat de resultaten van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in 2017 samen. Uit de resultaten is af te leiden dat de positief voorspellende waarde van de ontlastingstest voor darmkanker 8,0% was ( $100\% \cdot 2.526 / 31.729$ ). Voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen was de positief voorspellende waarde 50,7%. Het *number needed to screen* om 1 geval van darmkanker op te sporen was 265 ( $668.336 / 2.526$ ). Voor darmkanker en voortgeschreden adenomen samen was dat 42.





Figuur 1. Resultaten van de eerste ronde in het bevolkingsonderzoek darmkanker 2017





Voor het aantal complicaties zijn alleen gecombineerde cijfers beschikbaar van de eerste en de tweede ronde. In 2017 werden in totaal 59.321 coloscopieën gedaan. Daarbij traden in totaal 429 complicaties op (0,7%) binnen 30 dagen na coloscopie. Daarvan waren er 218 mild (0,4%), 171 matig (0,3%), 39 ernstig (0,07%) en 1 fataal (<0,01%). Bij 188 deelnemers (0,32%) was er sprake van matig tot ernstige bloedingen of perforaties van de darm.

### 3.4 Verwachte en geobserveerde resultaten vergeleken

De commissie concludeert dat de resultaten van 2017 van het lopende bevolkingsonderzoek over het algemeen voldoende overeenkomen met de verwachte resultaten in het advies van de Gezondheidsraad uit 2009 (zie tabel 1).<sup>1,2</sup>

In 2009 kon het risico op complicaties alleen worden geschat op basis van de literatuur. De Gezondheidsraad rapporteerde op grond daarvan de percentages perforaties en bloedingen waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, omdat die in de literatuur waren te vinden.<sup>1</sup> In de huidige categorisering van het RIVM zou het verwachte percentage (0,24%) waarschijnlijk (grotendeels) vallen onder de matige en ernstige geobserveerde perforaties en bloedingen (0,32%).<sup>2</sup> Dat percentage lijkt zo anderhalf keer zo hoog als het verwachte percentage. Er zijn echter een aantal belangrijke verschillen tussen de wetenschappelijke literatuur die in 2009 is bestudeerd en de gegevens uit 2017 over complicaties:

**Tabel 1.** Uitkomstparameters uit het Gezondheidsraadadvies uit 2009 en uit de monitor van het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker in 2017

Parameter	Resultaten:	advies 2009 (95%BI)	2017 eerste ronde (95%BI)	2017 totaal
Uitgenodigd (aantal)		15.329	950.617	1.941.121
Deelgenomen		60%	70,3%	72,7%
		(58,8%-60,4%)	(70,2%-70,4%)	
Ontlastingstest afwijkend		6,4%	5,7%	5,1%
		(5,9%-6,9%)	(5,6%-5,7%)	
Coloscopie verricht		85,7%	83%	82,8%
		(82,9%-88,6%)	(83%-83,8%)	
PVW Darmkanker		8,2%	8,0%	7,1%
		(5,8%-10,6%)	(7,7%-8,3%)	
PVW Darmkanker en voortgeschreden adenomen		51,6%	50,7%	46,2%
		(47,2%-56%)	(50,2%-51,3%)	
Detectie Darmkanker		0,4%	0,4%	0,30%
		(0,34%-0,55%)	(0,37%-0,39%)	
Detectie Darmkanker en voortgeschreden adenomen		2,8%	2,4%	1,9%
		(2,47%-3,15%)	(2,37%-2,45%)	
Alle matig tot ernstige complicaties		Onbekend	0,35%	0,35%
			(0,31%-0,40%)	
Matig tot ernstige bloedingen en perforaties		0,24%	0,32%	0,32%
		(onbekend)	(0,27%-0,36%)	

1. In de studies uit de in 2009 bestudeerde literatuur werden complicaties niet of onvolledig centraal geregistreerd. In de huidige situatie houdt het RIVM een centrale gestandaardiseerde registratie bij.
2. In de studies werden vaak alleen complicaties gerapporteerd als die duidelijk in verband stonden met de coloscopie. Het RIVM rapporteert een breder palet aan complicaties.
3. In de studies werden vaak alleen complicaties gerapporteerd tijdens of binnen enkele dagen na de coloscopie. Het RIVM rapporteert alle





meldingen tot 30 dagen na de coloscopie.

4. In de studies werden complicaties die tijdens de coloscopie optraden, zoals (een gestelpte) bloeding, vaak niet of onvolledig geregistreerd.

Dit maakt het waarschijnlijk dat het percentage matige en ernstige complicaties in 2009 (aanzienlijk) is onderschat.

### 3.5 Verlagen of verhogen van de afkapwaarde

In 2009 beschreef de Gezondheidsraad bij welke resultaten de nut-risicoverhouding gunstig zou zijn. De huidige beschikbare resultaten van het lopende bevolkingsonderzoek darmkanker geven geen aanleiding tot zorg over de nut-risicoverhouding. De commissie ziet geen aanleiding om de huidige afkapwaarde aan te passen.

Het verlagen van de afkapwaarde zal leiden tot een hoger verwijsperscentage. Met als gevolg dat meer deelnemers een coloscopie zullen ondergaan. Er zullen dan meer voortgeschreden adenomen en meer gevallen van darmkanker worden ontdekt, waardoor het detectiecijfer omhoog zal gaan. Tegelijkertijd zal vaker blijken dat er bij een positieve testuitslag geen sprake is van adenomen of darmkanker, dus een toename van het aantal foutpositieve testuitslagen. De positief voorspellende waarde van de ontlastingstest zal afnemen, omdat het aantal foutpositieve uitslagen naar verhouding meer zal toenemen dan het aantal terecht positieve uitslagen. Ook zal door de toename van het aantal coloscopieën het

aantal complicaties toenemen, voornamelijk bij het verwijderen van poliepen en het nemen van bipten.

Bij het verhogen van de afkapwaarde zullen de resultaten in tegenovergestelde richting veranderen. Het verwijsperscentage wordt lager, waardoor er minder coloscopieën uitgevoerd zullen worden. Er worden minder darmkanker en voortgeschreden adenomen ontdekt, maar de positief voorspellende waarde neemt toe en er zullen in totaal minder complicaties als gevolg van coloscopie optreden.

### 3.6 Conclusie

De commissie stelt vast dat de resultaten van het bevolkingsonderzoek darmkanker geen reden geven tot zorg over de nut-risicoverhouding. De verwachte resultaten komen voldoende overeen met de geobserveerde resultaten. Het risico op complicaties lijkt wat hoger dan verwacht, maar is in 2009 waarschijnlijk onderschat omdat de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit waren. De commissie is van oordeel dat de kans op (matig tot ernstige) complicaties aanvaardbaar is. De commissie stelt vast dat met de huidige afkapwaarde de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek gunstig is. Zij ziet daarom geen reden om de afkapwaarde op dit moment te wijzigen.



# 04 afkapwaarde in wetenschappelijk onderzoek



Bij wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker met een ontlastingstest zal in veel gevallen sprake zijn van een bevolkingsonderzoek, zoals gedefinieerd in de WBO. Omdat het een onderzoek is naar darmkanker, zal het dan onder de vergunningplicht vallen: een vergunning kan worden verleend indien voldaan wordt aan de eisen die de WBO stelt. Of dat het geval is bij onderzoeken met een andere afkapwaarde dan de afkapwaarde die wordt gebruikt in het reguliere bevolkingsonderzoek, zal per aanvraag moeten worden beoordeeld.

#### 4.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de WBO in werking.<sup>8</sup> Daarin is vastgelegd dat bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek niet zonder toestemming van de overheid uitgevoerd mogen worden. Daarmee wordt beoogd mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoek dat in uitvoering of uitkomst schadelijk kan zijn voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid van deelnemers.

Bij wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker met een ontlastingstest, al dan niet met een afwijkende afkapwaarde, zal in de meeste gevallen sprake zijn van een bevolkingsonderzoek zoals gedefinieerd in de WBO. Het betreft immers een geneeskundig onderzoek met als doel om (mede) ten behoeve van deelnemers een bepaalde ziekte of risico's daarop op te sporen. Als het aanbod van het onderzoek dan ook nog gericht is aan de gehele bevolking of een categorie daarvan, valt het onder de WBO (zie kader Reikwijdte WBO).

Omdat het een onderzoek naar kanker of een voorstadium daarvan betreft, zal het vergunningplichtig zijn. De WBO stelt verschillende eisen aan bevolkingsonderzoek met een vergunningplicht. Zo moet het bijvoorbeeld wetenschappelijk deugdelijk zijn en de nut-risicoverhouding moet gunstig zijn (zie kader WBO-criteria vergunning). Een vergunning wordt geweigerd indien niet aan de eisen wordt voldaan. Voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning ook kan worden geweigerd 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'.

##### Reikwijdte WBO

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.' (artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken als **vergunningplichtig**:

- bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen);
- bevolkingsonderzoek naar kanker;
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is.

(artikel 2, eerste lid WBO)

##### Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (art.3), onderzoek met wilsonbekwamen (art. 2), en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).



Met andere woorden: een bevolkingsonderzoek naar darmkanker met een afwijkende afkapwaarde is in het kader van wetenschappelijk onderzoek mogelijk, mits het onderzoek voldoet aan de eisen die de WBO eraan stelt en er een vergunning voor wordt verleend.

#### 4.2 Afwijkende afkapwaarde en de vergunningscriteria

Het gebruik van een andere afkapwaarde dan in het reguliere bevolkingsonderzoek kan in het kader van wetenschappelijk onderzoek wetenschappelijk deugdelijk zijn en een gunstige nut-risicoverhouding hebben. Onderzoek dat bijvoorbeeld is gericht op het verbeteren van het reguliere bevolkingsonderzoek, zou met een lage(re) afkapwaarde een gunstige nut-risicoverhouding kunnen hebben. Dit is het geval als het nut van het wetenschappelijk onderzoek (het wetenschappelijke belang) proportioneel is aan de mogelijke belasting en risico's voor de deelnemers. Bij wetenschappelijk onderzoek gaat het immers om de balans tussen het verwachte wetenschappelijke nut van het onderzoek en de mogelijke nadelen en risico's voor de deelnemers.

#### WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

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

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert.

(artikel 7, tweede lid WBO)

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

(artikel 7, derde lid WBO)

#### 4.3 Conclusie

Wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker met een ontlastingstest, al dan niet met een andere afkapwaarde dan in het reguliere bevolkingsonderzoek, zal in veel gevallen onder de reikwijdte van de WBO vallen. Omdat het een onderzoek is naar darmkanker, zal het dan onder de vergunningplicht vallen: een vergunning kan worden verleend indien voldaan wordt aan de eisen die de WBO stelt.



# 05 advies



De commissie adviseert om de afkapwaarde in het reguliere bevolkingsonderzoek darmkanker voorlopig niet te wijzigen. Met de huidige afkapwaarde geven de resultaten van het bevolkingsonderzoek darmkanker geen reden tot zorg over de nut-risicoverhouding.

Wetenschappelijk onderzoek naar darmkanker met een ontlastingstest zal in veel gevallen bevolkingsonderzoek zijn, zoals gedefinieerd in de WBO en daarom onder de vergunningplicht vallen. Dat geldt ook voor wetenschappelijk onderzoek met een andere afkapwaarde dan in het reguliere bevolkingsonderzoek. Voor dergelijk onderzoek kan een vergunning worden verleend indien voldaan wordt aan de eisen die de WBO stelt.



# literatuur





- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/13.
- <sup>2</sup> Erasmus MC - NKI / AvL. *Landelijke Monitoring Bevolkingsonderzoek Darmkanker: Monitor 2017*. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2018/10/01/monitor-bevolkingsonderzoek-darmkanker-2017>. Geraadpleegd: juli 2019.
- <sup>3</sup> Integraal Kankerinstituut Nederland (IKNL). Cijfers over kanker. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). Geraadpleegd: juli 2019.
- <sup>4</sup> Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. *Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(12): 1272-8.
- <sup>5</sup> RIVM. *De ontlastingstest*. <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker-voor-professionals/achtergrond-en-ontwikkelingen/feiten-en-cijfers/ontlastingstest>. Geraadpleegd: juli 2019.
- <sup>6</sup> Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP, on behalf of the Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin CCSC, World Endoscopy Organization. *A Proposal to Standardize Reporting Units for Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2012; 104(11): 810-4.
- <sup>7</sup> Fraser CG, Rapi S, Rubeca T. *RE: A Proposal to Standardize Reporting Units for Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2015; 108(1): djv312.
- <sup>8</sup> Gezondheidsraad. WBO: essentiële begrippen belicht. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/03.





## Commissie en geraadpleegde deskundigen

### Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor advies *Afkapwaarde bevolkingsonderzoek darmkanker*:

- prof. dr. J Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinische epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, VUmc, Amsterdam
- dr. W.J. Dondorp, ethicus, Maastricht University
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, VUmc, Amsterdam
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar klinische epidemiologie van kanker, UMC Utrecht
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, AMC, Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen

### Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- R. van Tol, VWS, Den Haag
- drs. A. Lock, RIVM, Bilthoven

### Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie heeft de onderstaande deskundigen geraadpleegd:

- dr. D.J. Bac, MDL-arts, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- dr. M.A.M. Frasa, klinisch chemicus-endocrinoloog, LangeLand Ziekenhuis, Zoetermeer



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 Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/13.

Auteursrecht voorbehouden

