

# WBO: onderzoek naar een fecale eiwit- biomarkertest in het bevolkingsonderzoek darmkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2020/03, Den Haag 14 april 2020

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Nut-risicoverhouding</b>	<b>13</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>4</b>	4.1 Nut	13
1.1 Voorgesteld onderzoek	4	4.2 Risico's	13
1.2 Getoetste WBO-criteria	4	<b>05 Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen</b>	<b>16</b>
<b>02 Over de vergunningaanvraag</b>	<b>6</b>	5.1 Proefpersoneninformatie	16
2.2 Landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker	7	<b>06 Belang van de volksgezondheid</b>	<b>16</b>
2.3 Opzet wetenschappelijk onderzoek	7	<b>07 Kosten vervolgonderzoek</b>	<b>17</b>
<b>03 Wetenschappelijke deugdelijkheid</b>	<b>10</b>	<b>08 Advies</b>	<b>18</b>
3.1 Onderzoeksdoelen	10	<b>Literatuur</b>	<b>19</b>
3.2 Onderzoeksmethode	11		



# samenvatting

Het Antoni van Leeuwenhoek (AVL), Nederlands Kanker Instituut (NKI) heeft een vergunning aangevraagd voor een onderzoek met een fecale eiwit-biomarkertest binnen het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Op verzoek van de staatssecretaris van VWS heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek de vergunningaanvraag getoetst aan de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Deelnemers aan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker leveren een ontlastingsmonster in, dat wordt onderzocht met de zogenoemde feces immunochemische test (FIT). De onderzoekers willen deze test vergelijken met een andere test, een fecale eiwit-biomarkertest, waarvan zij verwachten dat die beter in staat is voorstadia van darmkanker op te sporen. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is. Zij vindt dat de nut-risicoverhouding voor de

deelnemers ongunstig is wanneer een lagere afkapwaarde wordt gehanteerd bij de beoordeling van de fecesmonsters met de FIT, zoals de onderzoekers voorstellen. In dat geval moeten veel meer deelnemers een vervolgonderzoek ondergaan in de vorm van een coloscopie, terwijl de verlaging niet nodig is om de doelen van het onderzoek te halen. De nut-risicoverhouding is wel gunstig wanneer de afkapwaarde gelijk wordt gehouden aan die van het landelijk bevolkingsonderzoek. In dat geval zijn er voor het onderzoek ook minder deelnemers nodig (een kleinere steekproefomvang).

De commissie stelt vast dat de proefpersoneninformatie niet voldoet aan de eisen van de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Ook vindt zij het onwenselijk dat deelnemers aan het onderzoek zelf de kosten van het vervolgonderzoek moeten

betalen die kunnen ontstaan door deelname aan het onderzoek.

De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Voor de FIT wordt de afkapwaarde gehanteerd van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker.
- De steekproefomvang wordt opnieuw berekend waarbij de relatieve sensitiviteit van de FIT bij een afkapwaarde van 47 µg Hb/g feces wordt meegenomen in de berekening.
- De proefpersoneninformatie wordt aangepast aan de eisen van de AVG en WGBO.
- Bij deelnemers met een negatieve uitslag van de FIT en een positieve uitslag van de biomarkertest komen de kosten van het vervolgonderzoek niet voor rekening van de deelnemer.



# 01 inleiding

Het Antoni van Leeuwenhoek (AVL), Nederlands Kanker Instituut (NKI) heeft een vergunning aangevraagd voor een wetenschappelijk onderzoek naar een nieuwe ontlastingstest, een fecale eiwit-biomarkertest, waarmee darmkanker vroegtijdig kan worden opgespoord. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 6 november 2019 om advies over deze vergunningaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 14 april 2020 aan de staatssecretaris aangeboden.

Op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl) staat de adviesaanvraag van de staatssecretaris. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

## 1.1 Voorgesteld onderzoek

De aanvragers willen wetenschappelijk onderzoek doen naar een fecale eiwit-biomarkertest binnen het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker. Met het onderzoek willen zij aantonen dat de eiwit-biomarkertest beter in staat is om (een voorstadium van) darmkanker op te sporen dan de test die momenteel wordt gebruikt in het bevolkingsonderzoek. Deelnemers

doen twee ontlastingstests: de test die wordt gebruikt in het landelijk bevolkingsonderzoek en de nieuwe eiwit-biomarkertest. Als bij één of beide tests de testuitslag positief (ongunstig) is, wordt de deelnemer doorverwezen voor vervolgonderzoek.

## 1.2 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO):

- Er is sprake van een aanbod van geneeskundig onderzoek: mannen en vrouwen die deelnemen aan het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker, worden uitgenodigd om ook deel te nemen aan het wetenschappelijk onderzoek.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: 10.000 personen van 55 tot en met 75 jaar uit verschillende regio's in Nederland.
- Met het onderzoek wordt (een voorstadium van) darmkanker opgespoord.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van deelnemers: zij krijgen de testuitslagen te horen en bij een positieve uitslag worden zij doorverwezen voor vervolgonderzoek.

Voor het verrichten van dit onderzoek is een vergunning vereist, omdat het een bevolkingsonderzoek naar kanker betreft.



De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO stelt aan bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning is vereist (zie kader WBO-criteria vergunning). Het advies van de commissie heeft betrekking op de:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (hoofdstuk 3)
- nut-risicoverhouding (hoofdstuk 4)
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (hoofdstuk 5).

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op het belang van de volksgezondheid en in hoofdstuk 7 op de kosten van het vervolgonderzoek.

### 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 aan 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 (artikel 3), onderzoek met wils-onbekwamen (artikel 2) en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).



### WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met de 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)

## 02 over de vergunningaanvraag

### 2.1 Darmkanker

#### 2.1.1 Voorkomen en sterfte

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 wordt gesproken over darmkanker, wordt colorectale kanker bedoeld. In 2019 is in Nederland bij ongeveer 13.000 personen darmkanker vastgesteld; jaarlijks overlijden ongeveer 5.000 patiënten aan deze ziekte.<sup>1</sup> Gemiddeld is 65% van de patiënten vijf jaar na de diagnose nog in leven (vijfjaarsoverleving). Dit percentage is veel hoger wanneer de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld (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 vierde meest voorkomende vorm van kanker.

#### 2.1.2 Verloop 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 een of meer adenomen.<sup>2</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. 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, soms in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie (bestraling).

## 2.2 Landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker

In 2014 is het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker gefaseerd van start gegaan en in 2019 is het programma volledig uitgerold. 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 bestaat uit een ontlastingstest waarmee wordt gezocht 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>3</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 het monster. Als er meer bloed in de

ontlasting zit dan een vooraf bepaalde grens (afkapwaarde), volgt een doorverwijzing voor vervolgonderzoek om vast te stellen of er sprake is van (een voorstadium van) darmkanker. Vervolgonderzoek bestaat uit een intakegesprek en een coloscopie (inwendig kijkonderzoek). Bij de evaluatie van het landelijk bevolkingsonderzoek worden voortgeschreden adenomen en darmkanker als relevante bevindingen beschouwd.<sup>4</sup> De resultaten worden voor darmkanker en voortgeschreden adenomen apart weergegeven alsmede gecombineerd tot de samengestelde uitkomstmaat 'voortgeschreden neoplasie'.

## 2.3 Opzet wetenschappelijk onderzoek

### 2.3.1 Nieuwe test

De aanvragers hebben een nieuwe ontlastingstest ontwikkeld: een fecale eiwit-biomarkertest. Met deze test wordt in de ontlasting de aanwezigheid van drie eiwitten bepaald: hemoglobine, calprotectine (een eiwit dat bij een ontsteking in de darm uit witte bloedcellen vrijkomt) en alfa-2-antiplasmine (een eiwit dat de afbraak van bloedstolsels remt).<sup>5,6</sup> Als deze eiwitten aanwezig zijn, kan dat een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van (voortgeschreden) adenomen of darmkanker. In een voorgaand onderzoek hebben de aanvragers de sensitiviteit van de fecale eiwit-biomarkertest onderzocht en vergeleken met de sensitiviteit van de FIT.<sup>7</sup> Hiervoor zijn 1.296 ontlastingsmonsters onderzocht die al waren verzameld in het kader van een proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker (n=1.049)<sup>8</sup>, aangevuld met ontlastingsmonsters van patiënten met



klachten (n=247). De fecale eiwit-biomarkertest was beter in staat om voortgeschreden neoplasie op te sporen (sensitiviteit: 48,6%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 41,7-55,5) in vergelijking met de FIT (sensitiviteit: 37,3%, 95% BI: 30,7-44,2) zonder dat dat leidde tot meer fout-positieve testuitslagen (de specificiteit was voor beide tests 96,8%). Om te onderzoeken of de fecale eiwit-biomarkertest in de praktijk ook goed werkt, willen de aanvragers beide tests vergelijken in het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

### 2.3.2 Doel

Het doel van het onderzoek is het aantonen van de meerwaarde van de fecale eiwit-biomarkertest ten opzichte van de FIT in de opsporing van darmkanker of een voorstadium daarvan. Hiervoor zullen de aanvragers de testuitslagen van beide tests vergelijken. De belangrijkste uitkomst is het verschil in relatieve sensitiviteit voor voortgeschreden neoplasie (voortgeschreden adenomen en darmkanker samengevoegd) tussen de FIT en de fecale eiwit-biomarkertest, bij een gelijkblijvend percentage fout-positieve testuitslagen. In het voorgestelde onderzoek wordt de relatieve sensitiviteit van de fecale eiwit-biomarkertest gedefinieerd als het aantal terecht-positieven van de fecale eiwit-biomarkertest als proportie van de terecht-positieven van de fecale eiwit-biomarkertest en de FIT opgeteld (zie kader). De relatieve sensitiviteit van de FIT wordt op een vergelijkbare manier berekend. Verder willen de aanvragers onderzoeken of de nieuwe test zou kunnen leiden tot een vermindering van het aantal

gevallen van darmkanker en de sterfte aan darmkanker. Ten slotte willen de aanvragers onderzoeken of de nieuwe test kosteneffectief is.

### Vergelijking van de tests in het voorgestelde onderzoek

Uitslag coloscopie	+ FIT en + biomarkertest	+ FIT en - biomarkertest	- FIT en + biomarkertest	- FIT en - biomarkertest
<b>Voortgeschreden neoplasie aanwezig</b>	<b>A</b> terecht-positief, opgespoorde kankers	<b>B</b> terecht-positief, opgespoorde kankers	<b>C</b> terecht-positief, opgespoorde kankers	<b>D</b> fout-negatief, gemiste kankers
<b>Voortgeschreden neoplasie afwezig</b>	<b>E</b> fout-positief, vals alarm	<b>F</b> fout-positief, vals alarm	<b>G</b> fout-positief, vals alarm	<b>H</b> terecht-negatief, gerustgestelde niet-zieken
+ = positieve uitslag - = negatieve uitslag				

	Berekening testeigenschappen FIT:	Berekening testeigenschappen fecale eiwit-biomarkertest:
Sensitiviteit:	$(A + B) / (A + B + C + D)$	$(A + C) / (A + B + C + D)$
Relatieve sensitiviteit:	$(A + B) / (A + B + C)$	$(A + C) / (A + B + C)$
Positief voorspellende waarde:	$(A + B) / (A + B + E + F)$	$(A + C) / (A + C + E + G)$

**Sensitiviteit:** de kans dat bij een deelnemer met voortgeschreden neoplasie de uitslag van de ontlastingstest positief is. De sensitiviteit wordt ook wel de gevoeligheid van de test genoemd om, in dit geval, voortgeschreden neoplasie op te sporen.

**Relatieve sensitiviteit:** een berekening van de gevoeligheid van de fecale eiwit-biomarkertest ten opzichte van de FIT (of andersom) om





voortgeschreden neoplasie op te sporen. Hiervoor worden alleen de deelnemers met voortgeschreden neoplasie meegenomen bij wie één of beide ontlastingstests positief waren (bij de sensitiviteit worden alle deelnemers met voortgeschreden neoplasie meegenomen, dus ook die met beide ontlastingstests waren gemist, de fout-negatieve uitslagen). De relatieve sensitiviteit wordt soms als uitkomstmaat gekozen als het vervolgonderzoek voor het vaststellen van de ziekte zeer belastend is voor de deelnemer (zoals coloscopie) en het om die reden niet wenselijk is dat ook de deelnemers met een negatieve uitslag (dus zonder verdenking op ziekte) dit vervolgonderzoek ondergaan.

**Positief voorspellende waarde:** de kans op voortgeschreden neoplasie na een positieve uitslag van de FIT of van de fecale eiwit-biomarkertest.

### 2.3.3 Werkwijze

Voor dit onderzoek komen mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar in aanmerking. De potentiële deelnemers worden geselecteerd uit verschillende leeftijdsgroepen en daarmee samenhangend uit verschillende screeningsrondes. De aanvragers willen dat er in totaal 10.000 mensen deelnemen. De potentiële deelnemers worden acht weken voor de uitnodiging voor het reguliere bevolkingsonderzoek, schriftelijk benaderd. Zij ontvangen een vooraankondiging van het reguliere bevolkingson-

derzoek met daarbij een uitnodiging voor het wetenschappelijk onderzoek, een informatiefolder en een toestemmingsformulier. Personen die willen deelnemen wordt gevraagd het toestemmingsformulier in te vullen en terug te sturen. De deelnemers zullen vervolgens per post twee testbuisjes ontvangen. De ontlastingstests kunnen thuis worden uitgevoerd en daarna worden teruggestuurd. Conform het reguliere bevolkingsonderzoek zullen de deelnemers schriftelijk op de hoogte worden gebracht van de uitslag. Als bij één of beide tests de testuitslag positief is, wordt de deelnemer doorverwezen voor vervolgonderzoek om vast te stellen of er daadwerkelijk sprake is van (een voorstadium van) darmkanker.

### 2.3.4 Methode

#### *Gepaard design*

Het voorgestelde onderzoek heeft een gepaard design. Dit betekent dat alle deelnemers zowel de fecale eiwit-biomarkertest als de FIT uitvoeren. Hierbij kunnen de uitslagen van beide tests gelijk zijn (positief dan wel negatief) of van elkaar verschillen (de ene is positief, de andere negatief). Als bij één of beide tests de uitslag positief is, wordt de deelnemer doorverwezen voor vervolgonderzoek. Met dit design kunnen de terecht- en fout-positieve uitslagen van beide tests worden berekend en vergeleken.

#### *Verlaging afkapwaarde FIT*

De aanvragers willen voor de FIT een lagere afkapwaarde hanteren dan die in het landelijk bevolkingsonderzoek wordt gebruikt, namelijk 15 in



plaats van 47 microgram hemoglobine ( $\mu\text{g Hb}$ ) per gram (g) feces. Dit betekent dat bij deelname aan het onderzoek, iemand eerder zal worden doorverwezen voor coloscopie dan bij het landelijk bevolkingsonderzoek. Volgens de aanvragers is dat nodig om de fecale eiwit-biomarkertest over een groter bereik te kunnen vergelijken met de FIT en de coloscopie (gouden standaard). Ook zouden de onderzoeksresultaten dan in andere landen gebruikt kunnen worden, omdat er volgens de aanvragers internationaal lagere afkapwaardes gebruikt worden in bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Tot slot zouden de onderzoeksresultaten bij gebruik van een lagere afkapwaarde bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van de fecale eiwit-biomarkertest tot een commercieel product.

#### *Steekproefomvang*

Voor de berekening van de steekproefomvang veronderstellen de aanvragers dat de relatieve sensitiviteit van de fecale eiwit-biomarkertest tenminste 20% hoger zal zijn dan de relatieve sensitiviteit van de FIT voor de detectie van voortgeschreden neoplasie. In de berekening is verder meegenomen dat bij 80% van de deelnemers met voortgeschreden neoplasie en een positieve FIT, ook de eiwit-biomarkertest positief zal zijn (percentage overlap). Om het verschil in relatieve sensitiviteit tussen de tests als statistisch significant te kunnen aantonen, moeten volgens de aanvragers 10.000 mensen deelnemen. Het onderscheidend vermogen (power) van het onderzoek, de kans om een werkelijk effect op te sporen, is hierbij 90%.

## 03 wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het om de vraag of de doelstellingen van het onderzoek relevant zijn en gerealiseerd kunnen worden met de voorgestelde test en onderzoeksopzet. De commissie stelt vast dat dit het geval is. Zij merkt echter op dat een verlaging van de afkapwaarde voor de FIT niet nodig is om de meerwaarde van de fecale eiwit-biomarkertest aan te tonen.

### 3.1 Onderzoekdoelen

De aanvragers willen met het voorgestelde onderzoek aantonen dat:

1. De fecale eiwit-biomarkertest een betere relatieve sensitiviteit heeft dan de FIT voor voortgeschreden neoplasie bij een gelijkblijvend percentage fout-positieve uitslagen.
2. De fecale eiwit-biomarkertest een betere relatieve sensitiviteit heeft dan de FIT voor voortgeschreden adenomen bij een gelijkblijvend percentage fout-positieve uitslagen.
3. De fecale eiwit-biomarkertest een tenminste even hoge relatieve sensitiviteit heeft voor darmkanker als de FIT bij een gelijkblijvend percentage fout-positieve uitslagen.



4. De fecale eiwit-biomarkertest minstens gelijk is aan de FIT betreffende de positief voorspellende waarde voor voortgeschreden neoplasie.

Daarnaast willen de aanvragers met modellering evalueren of de fecale eiwit-biomarkertest in het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker:

5. Een reductie teweegbrengt in het optreden van en de sterfte aan darmkanker.
6. Kosteneffectief is.

De commissie stelt vast dat de onderzoeksdoelen relevant zijn. Het onderzoek zal kennis opleveren over (de meerwaarde van) de fecale eiwit-biomarkertest, die van belang kan zijn om het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker te verbeteren.

## 3.2 Onderzoeksmethode

### 3.2.1 De fecale eiwit-biomarkertest

De aanvragers hebben in een voorgaand onderzoek de sensitiviteit van de fecale eiwit-biomarkertest onderzocht en vergeleken met de sensitiviteit van de FIT.<sup>7</sup> In vergelijking met de FIT bleek de fecale eiwit-biomarkertest beter in staat om voortgeschreden neoplasie op te sporen, zonder dat dat leidde tot meer fout-positieve testuitslagen (sensitiviteit: 37,3% voor de FIT versus 48,6% voor de fecale eiwit-biomarkertest). De commissie oordeelt dat daarmee voldoende is aangetoond dat de fecale eiwit-biomarkertest in staat is om (voorstadia van) darmkanker op te sporen.

### 3.2.2 De afkapwaarde

De aanvragers willen een lagere afkapwaarde voor de FIT gebruiken, zodat beide tests over een groter bereik vergeleken kunnen worden.

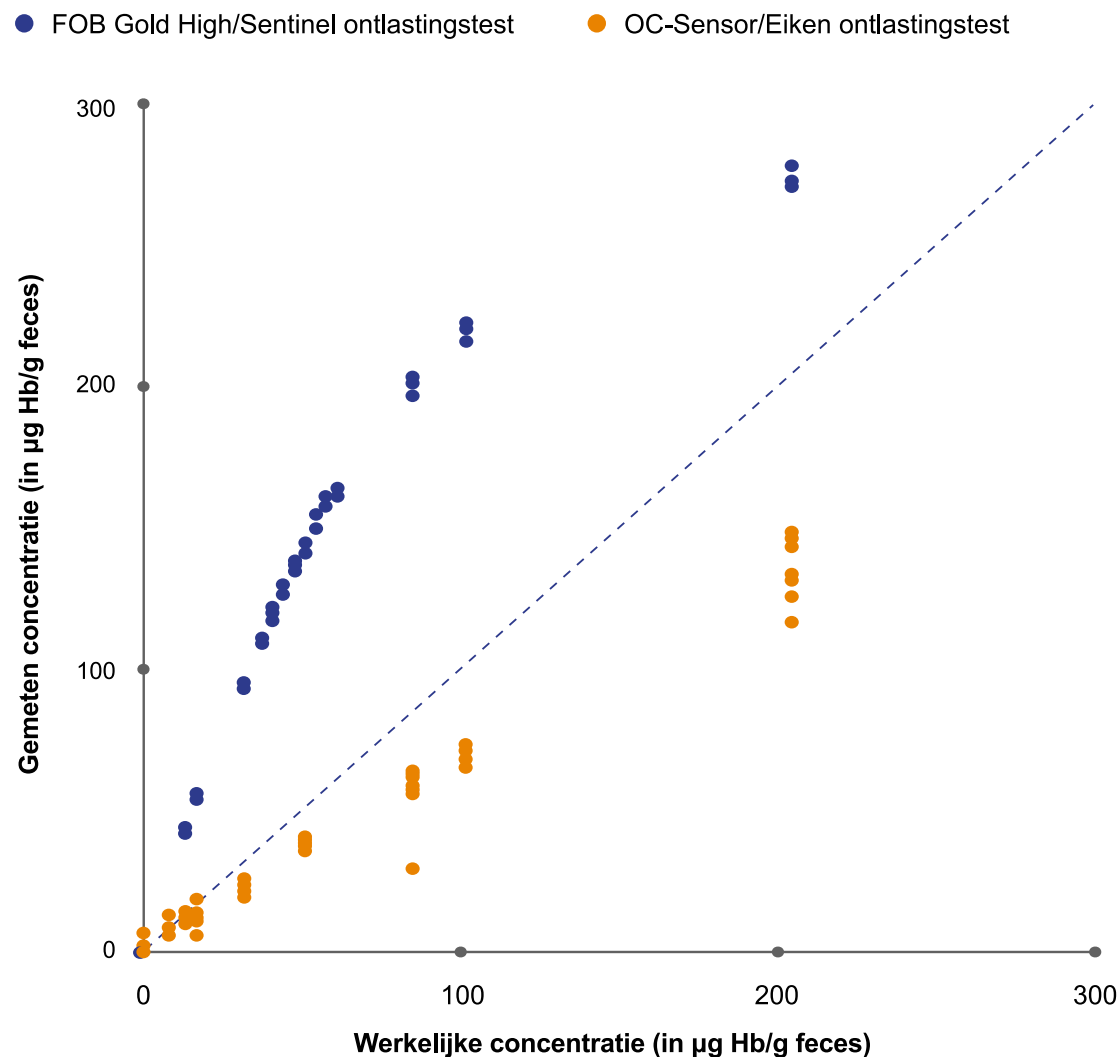
Hoewel de commissie begrijpt dat de aanvragers de tests het liefst over een zo groot mogelijk bereik willen vergelijken, stelt de commissie vast dat het voor het aantonen van de meerwaarde van de fecale eiwit-biomarkertest niet nodig is om een lagere afkapwaarde van de FIT te gebruiken.

De aanvragers zijn daarnaast van mening dat een lagere afkapwaarde nodig is vanwege het internationale en commerciële belang. De commissie stelt echter vast dat dit argument niet opgaat. Internationaal worden verschillende ontlastingstests gebruikt van verschillende leveranciers, die anders worden geïjkt. Deze variatie in waardetoekening is aangetoond door Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek op basis van een onderzoek waarbij ontlastingsmonsters met twee verschillende tests zijn geanalyseerd (zie figuur 1). Met de FOB Gold High/Sentinel, de ontlastingstest van het landelijk bevolkingsonderzoek, werden op het niveau van de landelijk gebruikte afkapwaarde ongeveer drie keer zo hoge hemoglobineconcentraties gemeten in vergelijking met de OC-Sensor/Eiken. Dit betekent dat een hemoglobineconcentratie van 47 µg Hb/g feces gemeten met de FOB Gold vrijwel overeenkomt met 15 µg Hb/g feces gemeten met de OC-sensor. Anders dan de aanvragers stellen, zijn de gebruikte afkapwaardes in verschillende landen dus vergelijkbaar. Daarnaast merkt de commissie op dat zij recent heeft geadviseerd om de huidige afkapwaarde van 47 µg Hb/g feces in het landelijk



bevolkingsonderzoek voorlopig niet te wijzigen, omdat bij deze afkapwaarde de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek gunstig is.<sup>9</sup>

**De FOB Gold meet op het niveau van de landelijk gebruikte afkapwaarde ongeveer drie keer zo hoge hemoglobineconcentraties als de OC-Sensor**



**Figuur 1.** Hemoglobine concentraties gemeten met twee verschillende FIT ontlastingstests bij dezelfde ontlastingsmonsters

In het kader van wetenschappelijk onderzoek kan het gebruik van een andere (lagere) afkapwaarde een gunstige nut-risicoverhouding hebben, als het wetenschappelijk nut opweegt tegen de nadelen en risico's voor de deelnemers. De commissie oordeelt dat bij het voorgestelde onderzoek het noodzakelijke wetenschappelijk nut voor een verlaging van de afkapwaarde ontbreekt.

### 3.2.3 Studieopzet

Het voorgestelde onderzoek heeft een gepaard design. Dit betekent dat alle deelnemers zowel de fecale eiwit-biomarkertest als de FIT uitvoeren. Als bij één of beide tests de uitslag positief is, wordt de deelnemer doorverwezen voor coloscopie. Omdat hiermee zekerheid over de diagnose ontstaat, kunnen de relatieve sensitiviteit en de positief voorspellende waarde van beide tests worden berekend en vergeleken. De commissie stelt vast dat deze opzet geschikt is voor de doelstellingen van dit onderzoek.

### 3.2.4 Onderzoekspopulatie

De aanvragers hebben berekend 10.000 deelnemers nodig te hebben voor dit onderzoek. Dit is volgens de commissie toereikend om aan te tonen dat de fecale eiwit-biomarkertest een hogere relatieve sensitiviteit heeft dan de FIT. Echter, wanneer de afkapwaarde van de FIT niet wordt verlaagd, wordt het verschil in relatieve sensitiviteit tussen de tests naar verwachting groter, waardoor er minder deelnemers nodig zijn om dit verschil als statistisch significant te kunnen aantonen.



## 04 nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek een gunstige nut-risicoverhouding moet hebben. Dat betekent dat het te verwachten nut moet opwegen tegen de mogelijke risico's voor deelnemers. De commissie stelt vast dat de nut-risicoverhouding ongunstig is wanneer voor de FIT een lagere afkapwaarde wordt gehanteerd dan die van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker. Een lagere afkapwaarde heeft namelijk tot gevolg dat er veel meer coloscopieën uitgevoerd moeten worden, terwijl het voor de doelstellingen van dit onderzoek niet nodig is om een lagere afkapwaarde te gebruiken. Wanneer de afkapwaarde niet verlaagd wordt, is de nut-risicoverhouding gunstig.

### 4.1 Nut

#### 4.1.1 Wetenschappelijk nut

De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk nut heeft, omdat het relevante kennis zal opleveren over (de meerwaarde van) de fecale eiwit-biomarkertest, die van belang kan zijn om het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker te verbeteren.

#### 4.1.2 Nut voor de individuele deelnemer

Deelname aan dit onderzoek kan voor de individuele deelnemer gezondheidswinst opleveren, omdat er naar verwachting iets meer kans is op het vinden van voortgeschreden adenomen en darmkanker, vergeleken met

het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker. Hoe eerder darmkanker wordt gevonden, hoe groter de kans is op genezing.<sup>1</sup> Ook is de behandeling dan vaak minder zwaar.<sup>10</sup> De aanvragers verwachten dat er, bij deelname van 10.000 mensen, maximaal 17 extra darmkankers en 118 extra voortgeschreden adenomen gevonden zullen worden door het gebruik van de fecale eiwit-biomarkertest in combinatie met een lagere afkapwaarde van de FIT (zie figuur 2).

### 4.2 Risico's

Voor het voorgestelde onderzoek moeten deelnemers thuis twee ontlastingsmonsters nemen met de daarvoor ontvangen testbuisjes. Hieraan zijn geen risico's verbonden.

De aanvragers verwachten dat door het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek het aantal positieve testuitslagen zal toenemen van 500 naar 900 (zie figuur 2). Aan een positieve uitslag (van de FIT of de fecale eiwit-biomarkertest), zijn verschillende risico's verbonden.

#### 4.2.1 Psychische belasting

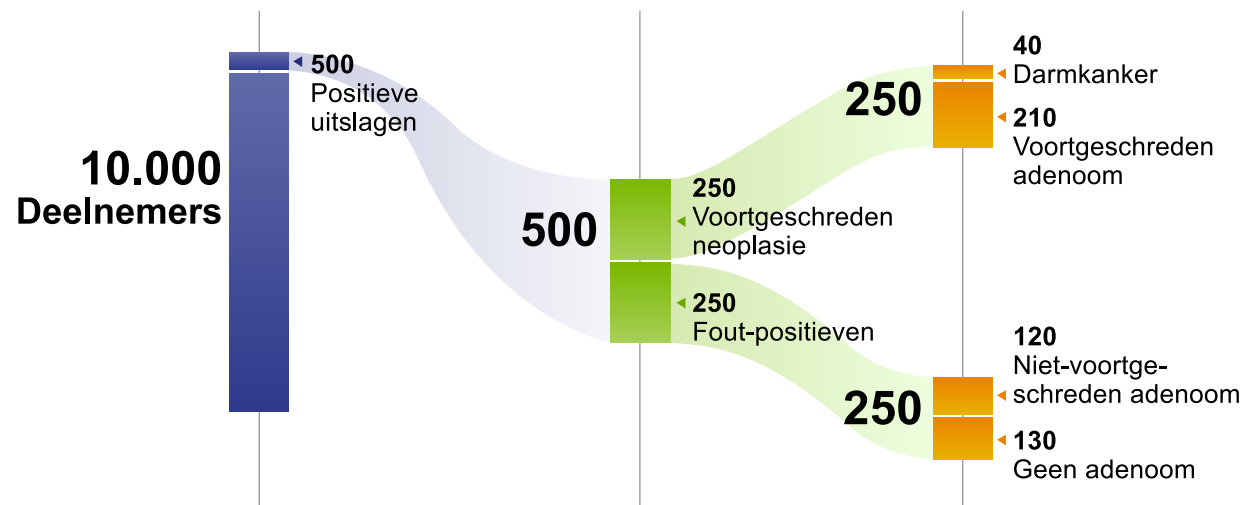
Een positieve testuitslag kan (tijdelijke) onrust en stress teweegbrengen, die in het geval van een fout-positieve uitslag niet nodig zou zijn geweest.<sup>11</sup> Bij dit onderzoek zullen er naar verwachting 515 fout-positieve uitslagen zijn. Ter vergelijking, bij het landelijk bevolkingsonderzoek zijn dat er 250 per 10.000 deelnemers (zie figuur 2).



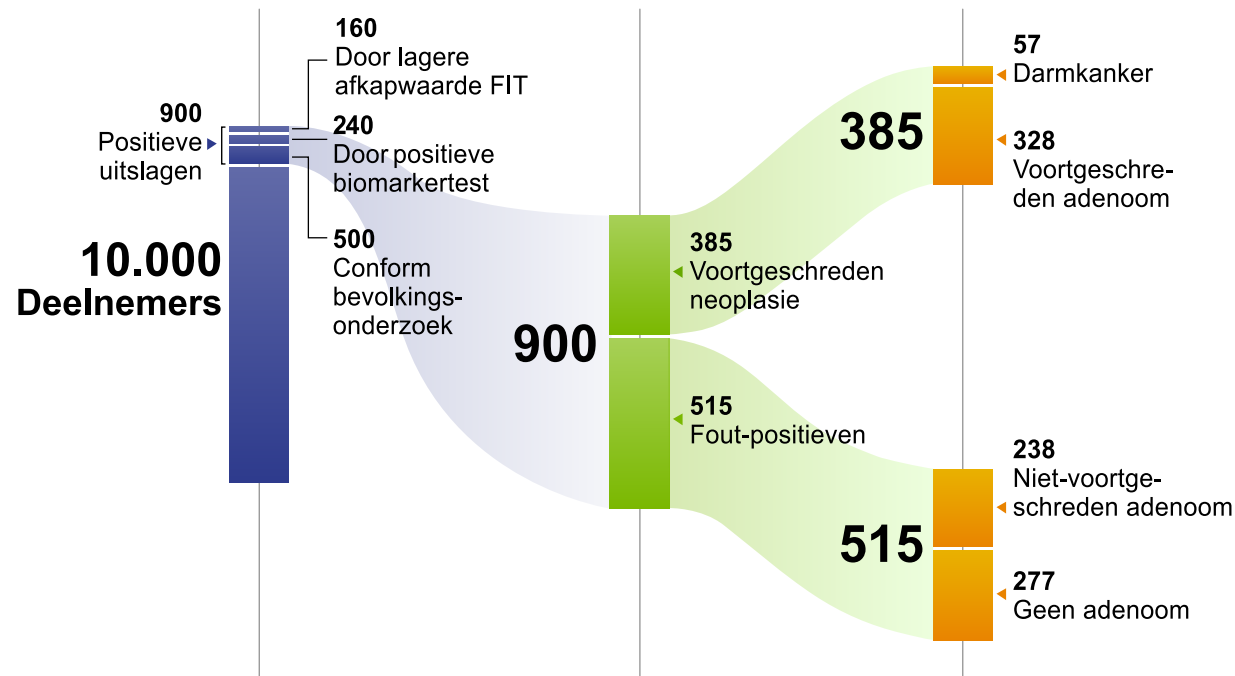


Het voorgestelde onderzoek zal naar verwachting leiden tot meer positieve uitslagen (coloscopieën), waarmee voornamelijk adenomen worden opgespoord

Resultaten van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker



Verwachte resultaten van het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek



Figuur 2. Resultaten van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker versus het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek bij 10.000 deelnemers

4.2.2 Overdiagnostiek en overbehandeling

Bij een positieve testuitslag worden deelnemers doorverwezen voor een coloscopie, omdat er mogelijk (voortgeschreden) adenomen aanwezig zijn. Het is bekend dat slechts een klein deel (naar schatting ongeveer 5%) van de adenomen doorgroeit tot darmkanker.<sup>12</sup> Dit gegeven leidt ertoe dat bij zowel het voorgestelde onderzoek als bij het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker, er sprake is van overdiagnose. Immers, in verreweg de meeste gevallen zouden de (voortgeschreden) adenomen geen klachten hebben gegeven en dus zonder (bevolkings) onderzoek niet zijn gediagnosticeerd. Waarschijnlijk leidt het voorgestelde onderzoek tot meer overdiagnose dan het landelijk bevolkingsonderzoek, omdat de fecale eiwit-biomarkertest naar verwachting voornamelijk (voortgeschreden) adenomen opspoorde.

Naast overdiagnose leidt opsporing van adenomen ook tot overbehandeling. Niet alle adenomen leiden tot darmkanker, maar ze worden tijdens de coloscopie wel allemaal verwijderd, omdat niet is vast te stellen welke adenomen onschuldig zijn en welke niet. Zowel bij het voorgestelde onderzoek als bij het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker, is er sprake van overbehandeling. Waarschijnlijk leidt het voorgestelde onderzoek tot meer overbehandeling dan het landelijk bevolkingsonderzoek, omdat de fecale eiwit-biomarkertest naar verwachting voornamelijk (voortgeschreden) adenomen opspoorde.





### 4.2.3 Vervolgonderzoek: coloscopie

Een coloscopie is een belastende medische handeling, omdat in de dagen voorafgaand aan het onderzoek de darm gelegeerd moet worden met een sterk laxeermiddel en er enige tijd niet gegeten mag worden. De coloscopie zelf wordt vaak als pijnlijk en vervelend ervaren. Daarnaast is er een (heel) kleine kans op complicaties (zoals een bloeding of perforatie) en in een zeldzaam geval kan een coloscopie fataal aflopen.<sup>4</sup> De aanvragers verwachten dat er door hun onderzoek 400 extra coloscopieën uitgevoerd zullen worden, ten opzichte van het landelijk bevolkingsonderzoek.

Dat er in dit onderzoek veel positieve testuitslagen zullen zijn en dus veel coloscopieën uitgevoerd zullen worden, komt deels doordat de aanvragers de afkapwaarde van de FIT willen verlagen van 47 (de afkapwaarde die in het landelijk bevolkingsonderzoek wordt gebruikt) naar 15 µg Hb/g feces. De commissie heeft vastgesteld dat een lagere afkapwaarde niet nodig is voor de doelstellingen van dit onderzoek (zie hoofdstuk 3). Gegeven de nadelen en risico's die verbonden zijn aan positieve testuitslagen en coloscopieën, oordeelt de commissie dat bij het hanteren van een lagere afkapwaarde, de nut-risicoverhouding ongunstig is.

Wanneer de afkapwaarde van de FIT niet wordt verlaagd, zullen er naar verwachting ongeveer 240 extra positieve testuitslagen zijn en dus 240 extra coloscopieën worden uitgevoerd. Dit gebeurt dan bij deelnemers die

een negatieve testuitslag van de FIT hebben (<47 µg Hb/g feces), maar een positieve testuitslag van de fecale eiwit-biomarkertest. Om de meerwaarde van de eiwit-biomarkertest te onderzoeken en de definitieve diagnose bij die deelnemers te kunnen bepalen, zijn deze coloscopieën noodzakelijk. De commissie is daarom van oordeel dat in dit scenario het nut van het onderzoek opweegt tegen de risico's voor deelnemers.



## 05 overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). De commissie stelt vast dat de proefpersoneninformatie niet voldoet aan de eisen van de WGBO en Algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

### 5.1 Proefpersoneninformatie

De commissie heeft de aanvragers schriftelijk vragen gesteld. De aanvragers hebben op 9 december 2019 geantwoord waarbij zij hebben aangegeven de informatiebrief en het toestemmingsformulier aan te passen. De commissie oordeelt positief over de voorgestelde aanpassingen, maar stelt vast dat de nieuwe versie van de informatiebrief nog niet voldoet aan de eisen van de AVG en WGBO. Zo is niet duidelijk welke persoonsgegevens worden verzameld, hoe deze gegevens worden verwerkt, wat de bewaartermijn is en welke instanties inzage hebben in de persoonsgegevens. Verder ontbreken de contactgegevens van de verwerkingsverantwoordelijke, de functionaris voor de gegevensbescherming en de klachtenfunctionaris. Ten slotte wordt er in de informatiebrief niet verwezen naar de vindplaats voor informatie over de rechten van betrokkene.

## 06 belang van de volksgezondheid

Voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning kan worden geweigerd 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'. Bij onderzoek dat gekoppeld zal worden aan een bestaand bevolkingsonderzoek, moet het belang van het bevolkingsonderzoek voorop staan. Het moet daarom aannemelijk zijn dat de koppeling het bevolkingsonderzoek niet schaadt. Volgens de commissie is het waarschijnlijk dat het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek het bevolkingsonderzoek darmkanker niet schaadt, omdat er voldoende capaciteit is voor de uitvoering van extra coloscopieën.



## 07 kosten vervolgonderzoek

Bij deelname aan het voorgestelde onderzoek zullen deelnemers met een positieve testuitslag van de FIT of van de fecale eiwit-biomarkertest worden doorverwezen voor vervolgonderzoek (intake en coloscopie). De aanvragers willen de zorgkosten die dat met zich meebrengt onder de zorgverzekering van de deelnemer laten vallen (de kosten kunnen (deels) ten laste komen van het eigen risico). Hoewel het op grond van de Nederlandse wetgeving niet verboden is om deelnemers mee te laten betalen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, acht de commissie het onwenselijk en staat het op gespannen voet met de ethische normen voor wetenschappelijk onderzoek.<sup>13,14</sup> De deelnemers dienen met hun deelname immers primair een algemeen belang, waar zij (soms) ook persoonlijk baat bij kunnen hebben.

Bij deelnemers met een positieve testuitslag van de FIT, is er sprake van een medische indicatie om een coloscopie te ondergaan. Dit is medisch-specialistische zorg die vanuit de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet wordt betaald.<sup>15</sup> Echter, bij een positieve testuitslag van de biomarkertest en een negatieve testuitslag van de FIT, is er op basis van de huidige stand van de wetenschap geen sprake van een medische indicatie. Met het voorgestelde onderzoek wordt immers onderzocht of de eiwit-biomarkertest geschikt zou kunnen zijn om voortgeschreden neoplasie vroegtijdig op te sporen. De commissie acht het onwenselijk dat de kosten van vervolgonderzoek bij een negatieve uitslag van de FIT, door de deelnemers zelf moet worden betaald en adviseert dus dat deze kosten niet voor rekening van de deelnemer komen.



## 08 advies

In dit advies heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek in het kader van de WBO een vergunningaanvraag van het Antoni van Leeuwenhoek (AVL), Nederlands Kanker Instituut (NKI) beoordeeld, voor een onderzoek naar een fecale eiwit-biomarkertest binnen het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is, maar dat de nut-risicoverhouding ongunstig is wanneer een afkapwaarde van 15 µg Hb/g feces voor de FIT wordt gehanteerd. De nut-risicoverhouding is wel gunstig wanneer de afkapwaarde gelijk wordt gehouden aan die van het landelijk bevolkingsonderzoek (47 µg Hb/g feces), zonder dat dat gevolgen heeft voor de wetenschappelijke deugdelijkheid.

De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS daarom om de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Voor de FIT wordt de afkapwaarde gehanteerd van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker (47 µg Hb/g feces). Dit betekent dat alleen deelnemers met een FIT > 47 µg Hb/g feces en/of een positieve testuitslag van de fecale eiwit-biomarkertest worden doorverwezen voor coloscopie.
- De steekproefomvang wordt opnieuw berekend waarbij in de berekening de relatieve sensitiviteit van de FIT bij een afkapwaarde van 47 µg Hb/g feces wordt meegenomen in de berekening.
- De proefpersoneninformatie wordt aangepast aan de eisen van de AVG en de WGBO.
- Bij deelnemers met een negatieve uitslag van de FIT en een positieve uitslag van de biomarkertest komen de kosten van het vervolgonderzoek niet voor rekening van de deelnemer.



## literatuur

- <sup>1</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Cijfers over kanker*. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). Geraadpleegd: februari 2020.
- <sup>2</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>3</sup> RIVM. *De ontlastingstest*. <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker-voor-professionals/achtergrond-en-ontwikkelingen/feiten-en-cijfers/ontlastingstest>. Geraadpleegd: februari 2020.
- <sup>4</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) *Monitor bevolkingsonderzoek darmkanker 2018*. [www.iknl.nl/darmkankermonitor](http://www.iknl.nl/darmkankermonitor). Geraadpleegd: februari 2020.
- <sup>5</sup> Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease*. Gut 2000; 47(4): 506-13.
- <sup>6</sup> Moroi M, Aoki N. *Isolation and characterization of alpha2-plasmin inhibitor from human plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis*. J Biol Chem 1976; 251(19): 5956-65.
- <sup>7</sup> de Klaver W, Wisse PHA, de Wit M, Bosch LJW, Jimenez CR, Fijneman RJA, et al. *Novel fecal protein biomarker test for improved colorectal cancer screening*. NVGE: [https://www.nvge.nl/files/files/20VJ%20Programmaboek%20-%20website%20versie\\_0.pdf](https://www.nvge.nl/files/files/20VJ%20Programmaboek%20-%20website%20versie_0.pdf). Geraadpleegd: maart 2020.
- <sup>8</sup> Gezondheidsraad. *Wet bevolkingsonderzoek: CT-colografie en coloscopie vergeleken; de COCOS-trial*. Den Haag, 2009; publicatienr. 2009/03WBO.
- <sup>9</sup> Gezondheidsraad. *Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker*. Den Haag, 2019; publicatienr. 2019/13.
- <sup>10</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Richtlijn colorectaalcarcinoom*. <https://www.oncoline.nl/colorectaalcarcinoom>. Geraadpleegd: februari 2020.
- <sup>11</sup> van der Velde JL, Blanker MH, Stegmann ME, de Bock GH, Berger MY, Berendsen AJ. *A systematic review of the psychological impact of false-positive colorectal cancer screening: What is the role of the general practitioner?* Eur J Cancer Care 2017; 26(3): e12709.
- <sup>12</sup> Shinya H, Wolff WI. *Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps*. Ann Surg 1979; 190(6): 679-83.
- <sup>13</sup> World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA 2013; 310(20): 2191-4.
- <sup>14</sup> Ploem C, Dute J. *Proefpersonen laten mee betalen aan onderzoek?* Nederlands Juristenblad 2016; (26): 1835-7.
- <sup>15</sup> Besluit zorgverzekering (tekst geldend op 01-01-2020), *Stb*. 2005, 389.



## Commissie en geraadpleegde deskundigen

### Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor advies WBO: onderzoek naar een fecale eiwit-biomarkertest in het bevolkingsonderzoek darmkanker:

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinische epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics and public health genomics, Amsterdam UMC, Amsterdam, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, Amsterdam UMC, Amsterdam
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar klinische epidemiologie van kanker, UMC Utrecht, Utrecht
- dr. A. Krom, ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit 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, Amsterdam UMC, Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC, Amsterdam

### Waarnemers:

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

### Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. M.J. Emaus, 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. WBO: onderzoek naar een fecale eiwit-biomarkertest in het bevolkingsonderzoek darmkanker

Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/03.

Infographics: VormVijf

Auteursrecht voorbehouden

