
Bevolkingsonderzoek naar darmkanker

A large, dark grey, stylized letter 'G' logo. The 'G' is bold and has a decorative, calligraphic feel with a thick stroke and a small flourish at the top right. It is centered on the page.



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Bevolkingsonderzoek naar darmkanker*
Uw kenmerk : PG/ZP 2.289.635
Ons kenmerk : U-5546/WvV/iv/842-C
Bijlagen : 1
Datum : 17 november 2009

Geachte minister,

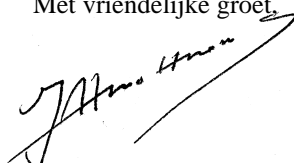
In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 27 november 2008 bied ik u hierbij het advies *Bevolkingsonderzoek naar darmkanker* aan. Het is opgesteld door een daartoe geformeerde commissie. Deze heeft tevens inzichten en oordelen ingewonnen bij de Beraadsgroep Maatschappelijke Gezondheidszorg, de Beraadsgroep Geneeskunde en de Commissie Wet bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad.

De commissie kon putten uit vele bronnen, zoals de kennis en ervaring opgedaan in de proefbevolkingsonderzoeken die van de grond kwamen na de consensusbijeenkomst in februari 2005, op initiatief van KWF Kankerbestrijding en ZonMw.

De commissie constateert dat (dikke)darmkanker zich uitstekend leent voor screening. Zij adviseert een tweemaaljaarlijks bevolkingsonderzoek naar darmkanker – op basis van een immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT), een zelftest – voor mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar in te voeren. Bij een deelnamegraad van 60 procent kunnen daarmee jaarlijks 1400 sterfgevallen door darmkanker worden voorkomen. Een landelijk bevolkingsonderzoek invoeren is een omvangrijk project. Het kost naar verwachting vijf jaar om de benodigde capaciteit in de zorg (coloscopie, pathologie) op te bouwen.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,



prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Bevolkingsonderzoek naar darmkanker

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/13, Den Haag, 17 november 2009

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

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

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



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



INAHTA

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/13.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-772-0

Inhoud

Samenvatting 11

1 Inleiding 19

1.1 Aanleiding voor dit advies 19

1.2 Adviesaanvraag 20

1.3 Leeswijzer 20

2 Darmkankerscreening in het buitenland 21

3 Haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland 23

3.1 Maastricht 23

3.2 FOCUS, Nijmegen-Amsterdam 23

3.3 CORERO, Groot-Rijnmond 24

3.4 COCOS (Amsterdam-Rotterdam), NordICC 24

3.5 DeCoDe 25

3.6 SCRIPT 25

4 Criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek 27

5 Ernst en omvang van de ziektelast 31

5.1 Darmkanker, adenomen en vroege opsporing 31

5.2 Incidentie 32

5.3	Prevalentie	33
5.4	Risicogroepen	34
5.5	Selectieve screening op basis van risicoprofilering	36
5.6	Exclusiecriteria	37
5.7	Prognose en sterfte	38
5.8	Preventie	38
5.9	Conclusie	39

6	FOBT-screening	41
6.1	gFOBT-screening	42
6.2	iFOBT-screening	45
6.3	Conclusie	51

7	Sigmoidoscopie	53
7.1	Effectiviteit	54
7.2	Testprestaties	54
7.3	Acceptatie	56
7.4	Doelmatigheid en kosteneffectiviteit	57
7.5	Nieuwe endoscopische ontwikkelingen	57
7.6	Conclusie	57

8	Coloscopie	59
8.1	Effectiviteit	59
8.2	Testprestaties	60
8.3	Acceptatie	62
8.4	Doelmatigheid en kosteneffectiviteit	64
8.5	Nieuwe endoscopische ontwikkelingen	64
8.6	Conclusie	65

9	Colografie	67
9.1	Effectiviteit	68
9.2	Testprestaties	68
9.3	Acceptatie	69
9.4	Doelmatigheid en kosteneffectiviteit	70
9.5	Nieuwe ontwikkelingen	71
9.6	Conclusie	72

10	Moleculaire tests	73
10.1	Tests voor biomarkers in ontlasting	74

10.2	Tests voor biomarkers in bloed	75
10.3	Conclusie	76
<hr/>		
11	Wenselijkheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker, keuze screeningsmethode	77
11.1	Wenselijkheid van bevolkingsonderzoek	77
11.2	Welke screeningstest?	78
11.3	Toekomstbestendigheid	81
11.4	Conclusie	82
<hr/>		
12	Kosteneffectiviteit en keuze screeningsstrategie	83
12.1	Kosteneffectiviteit	83
12.2	Screeningsstrategie	93
12.3	Conclusie	97
<hr/>		
13	Acceptatie en participatie	99
13.1	De screeningstest	100
13.2	Oriëntatie, inzicht en acceptatie	100
13.3	Organisatie	102
13.4	Kenmerken van deelnemers	104
13.5	Deelname aan vervolgdagnostiek	105
13.6	Conclusies	105
<hr/>		
14	Kwaliteitsbewaking en organisatie	107
14.1	Beleidskader	107
14.2	Landelijke organisatiestructuur	108
14.3	Uitnodiging voor de screening, risicogroepen	111
14.4	iFOBT-screening	113
14.5	Vervolgonderzoek	115
14.6	Surveillance	119
14.7	Zorggebruik	121
14.8	Gefaseerde invoering	123
14.9	Capaciteit	124
14.10	Conclusies en aanbevelingen	127
<hr/>		
15	Beantwoording van de afzonderlijke punten van de adviesaanvraag	129
15.1	Is invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker wenselijk?	129
15.2	Is invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker mogelijk? Op welke wijze kan een eventueel bevolkingsonderzoek het best gefaseerd ingevoerd worden, gelet op de capaciteit in de zorg?	130

- 15.3 Welke nieuwe testmethoden voor darmkankerscreening zijn op middellange termijn (vijf tot zeven jaar) te verwachten? Dit met het oog op een toekomstbestendige infrastructuur voor de screening *130*
- 15.4 Is het zinvol om in het bevolkingsonderzoek aandacht te geven aan groepen met een verhoogd risico op darmkanker (anders dan op erfelijke basis), bijvoorbeeld via individuele risicoprofilering? *131*

Literatuur *133*

Bijlagen *169*

- A De adviesaanvraag *171*
- B De commissie *175*
- C Afkortingen, begrippen *177*

Samenvatting

Advies

De commissie constateert dat er voldoende bewijs is om te beginnen met bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De meest geëigende screeningsmethode is een immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT). De commissie adviseert om bij invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker mensen tussen de 55 en 75 jaar om de twee jaar uit te nodigen voor deelname. De doelgroep krijgt vanuit een screeningsorganisatie een fecetest thuis toegezonden. Deze test op onzichtbare bloedsporen in ontlasting, moet voor onderzoek worden teruggestuurd naar het laboratorium. Mensen met een 'positieve' (afwijkende) testuitslag krijgen een uitnodiging voor coloscopie die met behulp van pijn- en slaapmedicatie poliklinisch wordt uitgevoerd.

Op basis van recent proefbevolkingsonderzoek in Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam is een opkomst van 60 procent te verwachten. Modelberekeningen wijzen uit dat bevolkingsonderzoek met deze deelnamegraad op termijn jaarlijks ruim 1 400 sterfgevallen door darmkanker kan helpen voorkomen. In 2008 overleden 4 843 mensen aan deze ziekte in Nederland.

Darmkanker is een belangrijk gezondheidsprobleem

Kanker van de dikke darm (colorectaal carcinoom, hier verder: darmkanker) komt veel voor. In Nederland werd in 2006 bij 11 231 personen darmkanker vast-

gesteld. Voor de algemene bevolking is de kans om ooit gedurende het leven darmkanker te krijgen vier tot vijf procent. De vijfjaarsoverleving is gemiddeld 59 procent, maar hangt sterk af van de uitgebreidheid van de ziekte wanneer de diagnose wordt gesteld. Is de tumorgroei nog beperkt tot het slijmvlies van de darmwand (stadium I), dan is de vijfjaarsoverleving 94 procent; heeft de tumor uitzaaiingen op afstand (stadium IV), dan is die nog maar 8 procent.

Darmkanker heeft een langdurig voorstadium (adenomen) dat goed herkenbaar is en betrekkelijk eenvoudig te behandelen. Anderzijds geeft darmkanker meestal pas na jaren klachten. Eén en ander betekent dat darmkanker zich goed leent voor screening. We weten al langer dat screenen sterfte aan darmkanker inderdaad kan verminderen doordat de ziekte gemiddeld in een vroeger stadium wordt opgespoord of doordat darmkanker wordt voorkomen door gevonden adenomen te verwijderen. Dit bleek uit de resultaten van vier buitenlandse experimenten met een FOBT. Wil een bevolkingsonderzoek verantwoord zijn dan moet het ook voldoen aan andere internationaal erkende eisen, zoals het beschikbaar zijn van voldoende capaciteit voor diagnostiek en behandeling.

Onderzoek naar verschillende screeningsmethoden

De afgelopen jaren zijn tienduizenden Nederlanders van tussen de 50 en 75 jaar uitgenodigd om zich te laten screenen op darmkanker; zowel het uitnodigen als screenen gebeurde op verschillende manieren. Proefbevolkingsonderzoeken moesten uitwijzen of een landelijk bevolkingsonderzoek kan worden opgezet, net als bijvoorbeeld in Engeland, Schotland en Finland.

In vergelijking met andere ziekten zijn er voor darmkanker veel verschillende screeningsmethoden beschikbaar. De methoden verschillen onder andere in deelnamegraad en gevoeligheid, waardoor de ene test jaarlijks herhaald moet worden en andere pas na tien jaar. In de vier buitenlandse experimenten ging het om de al meer dan veertig jaar met beperkt succes toegepaste guajaktest (gFOBT) Hemocult II. Daarbij moet op drie achtereenvolgende dagen ontlasting op drie afzonderlijke kaartjes worden gesmeerd. Door de reactie van de kleurstof guajak op een bestanddeel van hemoglobine (de kleurstof van rode bloedlichaampjes) ontstaat een blauwe verkleuring die op het oog moet worden beoordeeld.

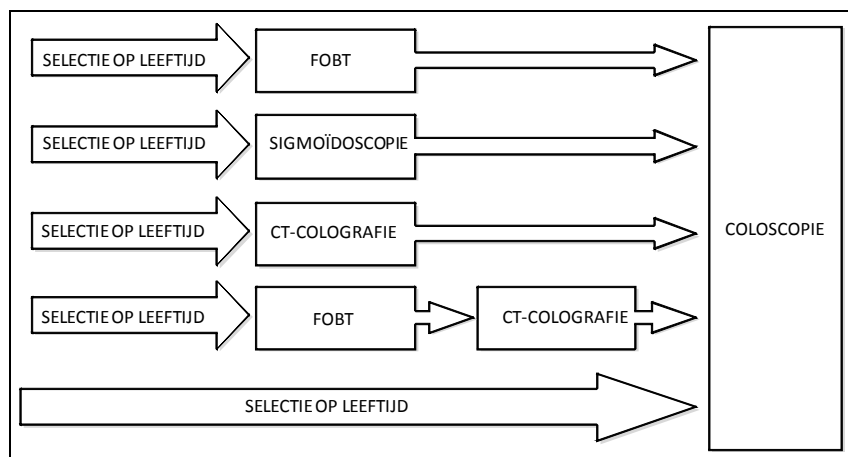
De laatste jaren zijn tests ontwikkeld die op immunologische basis onzichtbare bloedsporen kunnen vaststellen (iFOBTs). Hiervoor is slechts één ontlastingmonster nodig. Deze test kan geautomatiseerd worden afgelezen, wat gunstig is voor de kwaliteit en kosten.

Een derde screeningsmethode is sigmoidoscopie. Dit is een kijkonderzoek met een endoscoop die via de anus wordt ingebracht in het laatste (linker)deel van de dikke darm. Een klysma voorafgaand aan het onderzoek is nodig.

Een vierde methode is colografie ('virtuele coloscopie'). Met een CT- of MR-scan wordt de hele dikke darm onderzocht. Dit gebeurt bij voorkeur na beperkte darmvoorbereiding (vezelarm dieet, oraal contrastmiddel). Voor ont-plooiing van de dikke darm wordt via een canule kooldioxide (CO₂) in de darm gebracht. Het onderzoek heeft plaats in rug- en buikligging.

Voor deze vier screeningsmethoden geldt dat bij een afwijkend resultaat als-nog coloscopie volgt: een kijkonderzoek in de hele dikke darm waarmee de meeste afwijkingen opgespoord en meteen verwijderd kunnen worden (figuur 1). Daarnaast is coloscopie ook een op zichzelf staande screeningsmethode.

Tot slot kunnen als zesde screeningsmethode moleculaire biomarkers worden genoemd. Op dit vlak dienen zich veel kandidaten aan. Het duurt naar verwachting nog vijf jaar voordat er geschikte kandidaten zijn gevonden, waarna nog moet worden onderzocht of daarmee het bevolkingsonderzoek kan worden verbeterd.



Figuur 1 De weg naar coloscopie in verschillende screeningsprogramma's.

Voor invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek is zorgvuldige toetsing nodig

Toetsing van de screeningsmethoden aan criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek, – belangrijk gezondheidsprobleem, bewezen nut, geschikte screeningstest, acceptatie, kosteneffectiviteit – levert het volgende beeld op.

Darmkanker is, zoals beschreven, een belangrijk gezondheidsprobleem. Maar welke screeningsmethode voldoet het best aan de andere criteria?

Aangetoond is dat gFOBT-screening darmkankersterfte met vijftien procent kan verminderen. De screeningsopbrengst is echter laag door de beperkte gevoeligheid voor darmkanker – nog geen 40 procent bij één screeningsronde – en de lage opkomst (47-50 procent). Voor gFOBT-screening zijn weinig coloscopieën nodig: 11 per 1 000 uitnodigingen bij 50 procent opkomst, 2,5 procent positieve testuitslagen en als 90 procent van de ‘positieven’ gebruikmaakt van coloscopie.

iFOBT-screening berust op hetzelfde principe als gFOBT-screening: het aantonen van bloed in ontlasting. De resultaten van proefbevolkingsonderzoek in Amsterdam, Nijmegen en Rotterdam toonden overtuigend aan dat iFOBT-screening qua opkomst en opbrengst superieur is aan gFOBT-screening, terwijl de screeningskosten – anders dan vaak wordt aangenomen – niet hoger zijn. Dit betekent dat iFOBT-screening doelmatiger is en aanzienlijk doeltreffender, niet alleen in het verminderen van darmkankersterfte, maar ook in het voorkómen van deze ziekte.

De opkomst (60-62 procent) was duidelijk hoger dan bij gFOBT-screening en – gerekend naar het aantal uitnodigingen – werden er 2,5 keer zo vaak darmkanker en voortgeschreden adenomen ontdekt. Door het hogere percentage positieven en de hogere opkomst is er wel vaker coloscopie nodig (35 per 1 000 uitnodigingen bij 60 procent opkomst). Toch is iFOBT-screening duidelijk kosteneffectiever dan gFOBT-screening.

Vergeleken met één ronde iFOBT-screening is sigmoïdoscopie bijna even gevoelig voor darmkanker, maar beduidend gevoeliger voor voortgeschreden adenomen. Er zijn aanwijzingen dat kan worden volstaan met screening om de vijf jaar. De opkomst is echter laag; 32 procent in het Rotterdamse proefbevolkingsonderzoek. Er zijn nog geen gegevens over de mate waarin sigmoïdoscopie-screening sterfte aan darmkanker kan verminderen. Daardoor is ook de kosteneffectiviteit onzeker. Sigmoïdoscopie-screening legt een groot beslag op de endoscopiecapaciteit, ook bij de naar verwachting lage opkomst (naast 327 sigmoïdoscopieën 27

coloscopieën per 1 000 uitnodigingen). In 2010 zijn de resultaten te verwachten van proefbevolkingsonderzoeken met sigmoïdoscopie in Engeland en Italië. Als deze gunstig uitvallen moeten zij worden meegewogen in modelberekeningen voor de Nederlandse situatie.

CT-colografie is nagenoeg even gevoelig als coloscopie voor darmkanker en poliepen ≥ 10 millimeter, minder belastend voor deelnemers en heeft een kleinere kans op ernstige complicaties. Er zijn aanwijzingen dat de test pas na vijf of tien jaar herhaald hoeft te worden. Tegen colografie pleiten de onbekende opkomst, het ontbreken van bewijs dat CT-colografie sterfte aan darmkanker vermindert, en de stralingsbelasting. Ruim 20 keer per 1 000 uitnodigingen (bij 35 procent opkomst en een verwijdsdrempel voor coloscopie van ≥ 10 mm) is alsnog coloscopie nodig.

Coloscopie is de meest gevoelige test voor het opsporen van darmkanker (sensitiviteit > 97 procent) en voortgeschreden adenomen (90-98 procent); daarom wordt zij beschouwd als gouden standaard. Er zijn aanwijzingen dat kan worden volstaan met eenmalige screening of eens per tien jaar. De opkomst, en daarmee de opbrengst, is voor Nederland niet bekend. Doordat er nog geen gegevens zijn over de mate waarin coloscopie screening sterfte aan darmkanker kan verminderen, is ook de kosteneffectiviteit niet bekend. In één van de Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken, de COCOS-trial, is de verwachte opkomst 20 tot 25 procent. Ook de belasting voor de deelnemers, de (kleine) kans op ernstige complicaties en de benodigde coloscopiecapaciteit die alleen beperkt wordt door de opkomst (250 per 1 000 uitnodigingen bij 25 procent opkomst) pleiten niet voor coloscopie als primaire screeningstest.

iFOBT-screening voldoet aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek

Met iFOBT-screening wordt al met één test ongeveer 65 procent van alle gevallen van darmkanker ontdekt; evenveel als na vijf of zes keer deelnemen aan gFOBT-screening. De (programma)sensitiviteit neemt nog belangrijk toe doordat iFOBT-screening om de twee jaar herhaald wordt. Bij een opkomst van 60 procent heeft iFOBT-screening beduidend (anderhalf keer) meer effect dan screening met sigmoïdoscopie bij een verwachte opkomst van 30 procent. Daarom is bevolkingsonderzoek met alleen sigmoïdoscopie in Nederland niet wenselijk. Qua eenvoud, acceptatie, testprestaties en veiligheid komt de iFOBT als beste screeningsmethode uit de bus.

Bevolkingsonderzoek naar darmkanker is wenselijk en mogelijk, ervan uitgaande dat de benodigde zorgcapaciteit (onder andere coloscopie) de komende jaren kan worden opgebouwd

De commissie adviseert een bevolkingsonderzoek op basis van de iFOBT (OC-Sensor, één fecesmonster) om de twee jaar, voor mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar. Uit modelberekeningen blijkt dat er een gunstige verhouding is tussen kosten en effecten van zo'n screeningsprogramma. Daarmee kunnen jaarlijks ruim 1 400 sterfgevallen aan darmkanker worden voorkómen bij een opkomst van 60 procent. Dit komt overeen met 2 200 euro per gewonnen levensjaar. Dit is gunstiger dan bij andere screeningsprogramma's voor kanker in Nederland, zoals voor baarmoederhalskanker (11 300 euro). Om één sterfgeval door darmkanker te voorkomen moeten 785 mensen een iFOBT doen en 40 mensen coloscopie ondergaan.

Wanneer de door de commissie aanbevolen screeningsstrategie en invoeringsschema worden gevolgd, bedraagt de benodigde coloscopiecapaciteit niet 129 000, zoals eerder berekend, maar hoogstens 78 000 bij volledige invoering. De benodigde coloscopiecapaciteit kan nog verder worden beperkt door op korte termijn de richtlijnen voor surveillance te actualiseren, mede tegen de achtergrond van het beschikbaar komen van een screeningsprogramma, waarin veel kleine poliepen gevonden zullen worden.

Aansluiting screening op de curatieve zorg cruciaal voor de kwaliteit

De ervaring leert dat bij bevolkingsonderzoek de winst door vroege opsporing deels tenietgaat doordat verwijzing niet of zeer laat leidt tot diagnostiek en behandeling. In het geval van darmkanker geldt bovendien dat er grote verschillen zijn in kwaliteit van coloscopie. Daarom adviseert de commissie dat de screeningsorganisatie cliënten rechtstreeks verwijst; de huisarts houdt daarbij een begeleidende rol en wordt altijd geïnformeerd. De commissie adviseert hierover afspraken te maken met de zorgverzekeraars. Dit maakt het mogelijk gericht te verwijzen naar die ziekenhuizen waar coloscopie voldoet aan hoge kwaliteitseisen en waar gecertificeerde endoscopisten en andere specialisten een toegewijd team vormen.

Voer het bevolkingsonderzoek stapsgewijs in

Een landelijk screeningsprogramma implementeren is een omvangrijk project. Het gaat om een doelgroep van 3,5 miljoen mannen en vrouwen die elke twee

jaar worden uitgenodigd voor screening. Gefaseerde invoering is onontkoombaar; naar verwachting kost het vijf jaar om de totaal benodigde coloscopiecapaciteit op te bouwen. De commissie adviseert:

- een bevolkingsonderzoek op darmkanker gefaseerd in te voeren, zoals aangegeven in paragraaf 14.8
 - de organisatiestructuur te kiezen die is geschetst in paragraaf 14.2; deze biedt garanties voor een kwalitatief verantwoorde en – in geval van iFOBT-screening duurzame uitvoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker
 - bij een positief besluit over dit bevolkingsonderzoek heldere afspraken te maken met de betrokken beroepsgroepen en zorginstellingen over:
 - het ontwikkelen van een integrale (multidisciplinaire) ketenrichtlijn voor het bevolkingsonderzoek, de diagnostiek, behandeling, nazorg en surveillance; en het actualiseren van de surveillancerichtlijnen
 - de kwaliteitsborging van coloscopie als vervolgonderzoek. De afspraken moeten betrekking hebben op rechtstreekse verwijzing van cliënten door de screeningsorganisatie, en het inrichten van een systematiek van bezoeken vanuit het referentiecentrum. Het ligt voor de hand het Centrum voor Bevolkingsonderzoek in zijn rol van landelijk regisseur hierbij een ondersteunende rol te geven
 - het aanleveren van gegevens voor kwaliteitsbewaking en evaluatie van het screeningsprogramma én regelmatige rapportage
 - de wijze waarop binnen het programma *Zichtbare Zorg* de maatschappelijke verantwoording van vervolgdagnostiek, behandeling en surveillance zal plaatshebben
 - bij de financiering van het bevolkingsonderzoek van meet af aan budget in te ruimen voor het inrichten van een monitoring- en evaluatiefunctie, een referentiefunctie, en een kennis- en innovatiefunctie om flankerend wetenschappelijk onderzoek te faciliteren, noodzakelijk om de screening *up to date* te houden
 - de introductie van screening op darmkanker gepaard te laten gaan met een landelijke voorlichtingscampagne
 - voor het bewerkstelligen van *informed choice* aansluiting te zoeken bij de systematiek van basisinformatie en aanvullende informatie zoals deze is ontwikkeld voor de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker. De commissie wijst daarbij tevens op het belang van het landelijk uniform aanbieden van informatie in de verschillende fasen van het screeningsproces.
-

Inleiding

1.1 Aanleiding voor dit advies

Op 15 mei 2006 concludeerde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) dat bevolkingsonderzoek naar kanker van de dikke darm (colorectaal carcinoom, hier verder: darmkanker) serieuze overweging verdient. Hij kondigde aan dat het mogelijk moest zijn in 2010 te beginnen met geleidelijke invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek. Darmkanker is een veel voorkomende ziekte met hoge sterfte. Het heeft een goed herkenbaar, langdurig voorstadium dat betrekkelijk eenvoudig behandelbaar is en leent zich dus goed voor screening.^{1,2} De minister baseerde zijn conclusie verder onder meer op het rapport *Vroege opsporing van dikkedarmkanker* van KWF Kankerbestrijding en de uitkomst van een consensusbijeenkomst die ZonMw en KWF Kankerbestrijding in februari 2005 belegden in Zwolle.³⁻⁶

Het advies van de bijeenkomst in Zwolle was om binnen twee tot drie jaar te beginnen met een landelijk bevolkingsonderzoek op basis van de standaardtest op onzichtbare sporen bloed in ontlasting de – Fecaal Occult Bloed Test, gebaseerd op de kleurstof guajak (gFOBT) – en daarnaast na te gaan of andere beschikbare methoden voor darmkankerscreening betere alternatieven zijn voor de gFOBT. Het eerste deel van het advies is niet opgevolgd; er werd voor gekozen om eerst in proefprojecten aanvullend onderzoek te doen naar alternatieven voor gFOBT-screening en de haalbaarheid van een bevolkingsonderzoek in Nederland (zie hoofdstuk 3).

1.2 Adviesaanvraag

27 november 2008 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies over de wenselijkheid en mogelijkheid van het invoeren van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker (bijlage A). De minister vroeg hierbij bijzondere aandacht te schenken aan drie punten. In de eerste plaats aan de vraag welke nieuwe testmethoden voor darmkankerscreening op middellange termijn te verwachten zijn. Dit met het oog op een toekomstbestendige infrastructuur voor de screening. Een tweede vraag was of het zinvol is om in het bevolkingsonderzoek aandacht te geven aan groepen met een verhoogd risico op darmkanker (anders dan op erfelijke basis). Als derde aandachtspunt noemde de minister de wijze waarop een eventueel bevolkingsonderzoek het best gefaseerd ingevoerd kan worden, gelet op de capaciteit in de zorg.

De voorzitter van de Gezondheidsraad installeerde op 3 november 2008 een commissie om het advies voor te bereiden (bijlage B).

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 behandelt in het kort de actuele situatie betreffende darmscreening in het buitenland. Hoofdstuk 3 bespreekt de proefprojecten naar de haalbaarheid van Nederlands bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In hoofdstuk 4 vat de commissie de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek samen die zij in de hoofdstukken 5 tot en met 10 hanteert bij haar beoordeling van de wenselijkheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Hoofdstuk 5 gaat in op de ernst en omvang van de ziektelast. In hoofdstuk 6 tot en met 10 worden respectievelijk de volgende screeningsmethoden toegelicht: FOBT-screening; sigmoidoscopie; coloscopie; colografie; en moleculaire tests. In hoofdstuk 11 trekt de commissie haar conclusie over de wenselijkheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker, bepaalt zij haar keus uit de besproken screeningsmethoden en bespreekt zij de toekomstbestendigheid van het voorgestelde screeningsprogramma. Hoofdstuk 12 bevat de uitkomsten van modelberekeningen en de verdere uitwerking van de screeningsstrategie. Hoofdstuk 13 behandelt de acceptatie van en opkomst bij screening. Hoofdstuk 14 doet aanbevelingen voor de organisatie en kwaliteitsbewaking van een landelijk bevolkingsonderzoek en voor de gefaseerde invoering ervan. Hoofdstuk 15 vat de beantwoording van de afzonderlijke punten van de adviesvraag samen.

Bijlage C bevat een begrippenlijst.

Darmkankerscreening in het buitenland

Op 2 december 2003 heeft de Raad van de Europese Unie aanbevelingen gedaan voor screening op borst-, baarmoederhals- en darmkanker in de Europese Unie. Voor darmkanker werd FOBT-screening aanbevolen voor mannen en vrouwen tussen de 50 en 74 jaar.⁷ In 2007 is de stand van zaken geëvalueerd.⁸ In dat jaar telde de doelgroep 136 miljoen personen.

Uit de evaluatie⁸ – en andere bronnen, zoals het *International Colorectal Cancer Screening Network (ICRCNS)*⁹ – komt naar voren dat er al veel gescreend wordt, maar te zelden in de vorm van een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek, zoals Nederland dat bijvoorbeeld voor borstkanker en baarmoederhalskanker kent. Alleen Finland, Engeland en Schotland zijn bezig met de geleidelijke invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek.^{8,10-14} In vijf andere landen is een landelijk bevolkingsonderzoek in voorbereiding; in Frankrijk, Spanje, Italië en Zweden is er regionaal sprake van bevolkingsonderzoek.^{8,15-17} Italië heeft wel een landelijke instantie voor de evaluatie van de 72 screeningsprogramma's voor darmkanker.¹⁸ (www.osservatorionazionale screening.it/eng-programmes.php). In totaal is er voor 43 procent van de doelgroep in de EU bevolkingsonderzoek gaande of in voorbereiding.

In veel landen is het gezondheidszorgbeleid gedecentraliseerd of zijn er andere belemmeringen voor een landelijk georganiseerd bevolkingsonderzoek.

* The indicated age ranges are to be understood as maximum ranges; subject to national epidemiological evidence and prioritisation, smaller age ranges may be appropriate.

In bijvoorbeeld Duitsland, Oostenrijk, Tsjechië en Polen heeft screening niet als georganiseerd bevolkingsonderzoek plaats, maar op individuele basis (27 procent van de doelgroep). Men spreekt dan van opportunistische screening. De deelnamegraad is daarbij laag.

In acht van de zevenentwintig lidstaten was er nog geen screeningsprogramma in voorbereiding. In 2007 werden er 12 miljoen mensen daadwerkelijk gescreend op darmkanker.⁸ Dit komt overeen met 18 procent van de doelgroep, uitgaande van screening om de twee jaar. Bijna altijd ging het om FOBT-screening; en dan meestal om gFOBT. Italië heeft gekozen voor iFOBT-screening¹⁸; het Verenigd Koninkrijk (VK) overweegt om binnenkort over te schakelen op iFOBT. In Polen is coloscopie de primaire screeningstest. In zes landen wordt endoscopische screening gebruikt in combinatie met of als alternatief voor FOBT-screening; in vijf landen (waaronder Duitsland) betreft het coloscopie en in Italië sigmoidoscopie.

Buiten de EU zijn landen als Australië en drie van de tien Canadese provincies begonnen met de geleidelijke invoering van bevolkingsonderzoek op basis van gFOBT, iFOBT of sigmoidoscopie.^{13,19} In de Verenigde Staten (VS), Taiwan en Japan vindt screening plaats op individuele basis.²⁰ In de VS wordt vooral gebruikgemaakt van coloscopie. In 2002 werden er in de VS veertien miljoen coloscopieën gedaan, waarvan ongeveer 40 procent als primaire screeningstest en ruim 20 procent voor surveillance van risicogroepen.²¹ Sinds kort krijgen de beperkingen van coloscopie meer aandacht en lijkt men meer voordeel te zien in iFOBT-screening.²² In Japan krijgen sinds 1992 verzekerden van boven de 40 jaar iFOBT-screening aangeboden.²⁰ Slechts 17 procent van de doelgroep maakte hiervan gebruik in 2002. Er is niet voorzien in evaluatie van de screening.^{20,23}

Samenvattend: internationaal zijn er veel screeningsactiviteiten gaande. Soms al jarenlang, zoals in Japan, Italië en Duitsland. Toch is er nog slechts in enkele landen sprake van een goed georganiseerd landelijk bevolkingsonderzoek in opbouw. Nederland is laat begonnen met voorbereidingen, maar heeft in korte tijd veel ervaring en expertise opgedaan (zie het volgende hoofdstuk).

Haalbaarheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland

Na de consensusbijeenkomst die ZonMw en KWF Kankerbestrijding in februari 2005 belegden in Zwolle, zijn verscheidene proefprojecten gestart die hieronder kort worden beschreven; resultaten komen aan bod in hoofdstuk 6-10.

3.1 Maastricht

Het eerste proefproject, van het Maastricht Universitair Medisch Centrum, heeft tot doel de opbrengst en kosten van verschillende screeningsmethoden te onderzoeken.^{24,25} Een tweede doel is om – in het kader van een groot samenwerkingsproject (DeCoDe, zie paragraaf 3.5) te onderzoeken of er in ontlasting of bloed een marker op DNA-, RNA- of eiwitniveau is te vinden die bruikbaar is voor screening op darmkanker. In een periode van enkele jaren worden 3500 werknemers van grote bedrijven in Zuid-Limburg en van boven de 50 jaar uitgenodigd voor coloscopie en onderzoek van bloed en ontlasting.

3.2 FOCUS, Nijmegen-Amsterdam

De FOCUS (Fecaal OCcUlt bloed Screening)-trial was een gemeenschappelijk project van het UMC St Radboud te Nijmegen, het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam en de Integrale Kankercentra Oost en Amsterdam (IKO, IKA) waarin tijdens de eerste screeningsronde op basis van prerandomisatie gFOBT- en iFOBT-screening met elkaar vergeleken zijn. Zo'n vergelijkend

onderzoek was nooit eerder op grote schaal gedaan in de algemene bevolking op basis van (pre)randomisatie. Voor dit proefproject werden in totaal 20 623 personen tussen de 50 en 75 jaar uitgenodigd en de centrale vraag was hoe groot de opkomst en opbrengst zouden zijn.^{26,27}

Voor de Amsterdamse tak van het proefbevolkingsonderzoek is in september 2008 de tweede ronde gestart, nu alleen met iFOBT₅₀-screening (OC-Sensor, verwijsdrempel 50 nanogram hemoglobine per milliliter monsteroplossing). De centrale onderzoeksvraag is hoe groot de opkomst is bij een tweede screeningsronde twee jaar na de eerste. De Nijmeegse tak begint in 2010 met de tweede ronde.

3.3 CORERO, Groot-Rijnmond

Het ErasmusMC te Rotterdam voert in samenwerking met het Integrale Kankercentrum Rotterdam en de regionale stichting voor bevolkingsonderzoek SBZWN haalbaarheidsstudies uit in Groot-Rijnmond. In een eerste project zijn op basis van prerandomisatie drie soorten screening met elkaar vergeleken: screening met sigmoidoscopie, met iFOBT en met gFOBT (CORERO-I, 2006-2007; Proefbevolkingsonderzoek naar COloREctaal carcinoom ROTterdam). Deze implementatiestudie liep vooruit op de binnenkort verwachte uitkomsten van buitenlandse trials naar de effectiviteit van screening met sigmoidoscopie.²⁸⁻³⁰ De drie onderzoekarmen telden elk 5000 personen tussen de 50 en 75 jaar.^{31,32}

In CORERO-II (2008-2010) wordt onder 2 500 nieuwe proefpersonen en 5 000 personen die voor CORERO-I waren uitgenodigd het optimale screeningsinterval onderzocht door de opkomst en opbrengst te vergelijken bij een tweede screeningsronde na één, twee of drie jaar. Bovendien worden de eersterondere resultaten van de zojuist bedoelde 2500 nieuwe proefpersonen vergeleken met die van 3200 eveneens nieuwe proefpersonen die het verzoek krijgen voor de iFOBT-screening niet één maar twee fecesmonsters in te sturen.

3.4 COCOS (Amsterdam-Rotterdam), NordICC

AMC en ErasmusMC zijn in juni 2009 begonnen met een gerandomiseerde trial, genaamd COCOS (COlonoscopy or COlonography for Screening), waarin CT-colografie en coloscopie als screeningsmethode worden vergeleken met als primaire uitkomstmaat de opkomst. Er zullen 2 500 mensen van 50 tot 75 jaar worden uitgenodigd voor CT-colografie, 2 500 voor coloscopie met voorafgaand een gesprek op de polikliniek en 2 500 voor coloscopie met voorafgaand een telefonisch gesprek.

De coloscopie-armen van de studie maken, met een controlegroep van 10 000 personen, tevens deel uit van een internationale gerandomiseerde screeningstrial, genaamd NordICC.³³ NordICC vergelijkt – om het effect van het screeningsaanbod op darmkankersterfte te bepalen na een vervolperiode van tien jaar – het aanbieden van eenmalige coloscopiecreening met standaardzorg (*usual care*).

3.5 DeCoDe

DeCoDe (Decrease Colorectal cancer Death) is een project binnen het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM); een publiek-privaat initiatief dat onderzoek subsidieert naar nieuwe methoden voor diagnose en therapie van veel voorkomende ziekten. DeCoDe heeft tot doel: 1) het ontwikkelen van moleculaire vroegdiagnostiek van darmkanker en 2) het ontwikkelen van moleculaire diagnostiek ten behoeve van therapie op maat voor patiënten met darmkanker. Het centrale thema is het vertalen van recente ontdekkingen over de moleculaire biologie van darmkanker naar nieuwe laboratoriumtests en nieuwe toepassingen voor beeldvormende diagnostiek (zie ook hoofdstuk 10). Al ontwikkelde biomarkertests worden gevalideerd in een screeningspopulatie (deelnemers aan het Maastrichtse proefproject en de coloscopie-onderzoekarmen van de COCOS-trial). Omdat zij allen coloscopie ondergaan, kan de opbrengst van de moleculaire tests worden vergeleken met de gouden standaard. Daarnaast worden de betreffende biomarkers gevalideerd in patiënten die zijn verwezen voor coloscopie, zoals in de SCRIPT-studie (paragraaf 3.6).

DeCoDe richt zich verder op het integreren van moleculaire beeldvorming en colografie, in dit geval moleculaire MRI-colografie. Binnen DeCoDe wordt verder een onderzoeksinfrastructuur ontwikkeld, onder andere op het gebied van ICT en *biobanking*. Het project wordt gecoördineerd vanuit VUmc met participatie van MUMC, LUMC, AMC, ErasmusMC én de firma's Oncomethylome Sciences, Philips, MRC Holland, NIPED, Percuros, ServiceXS, BV Cyclotron en Dionex.

3.6 SCRIPT

Het NDDO (New Drug Development Organisation) Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) te Amsterdam beproeft screening op darmkanker met coloscopie op basis van geïntegreerde risicoprofilering; dit is een vorm van getrapte screening met een voorselectie gericht op verscheidene aandoeningen met deels gemeenschappelijke risicofactoren. Het project, genaamd SCRIPT, is

gekoppeld aan het bestaande screeningsaanbod van NIPED, waarbij met het zogenoemde PreventieKompas risicoprofielen in kaart gebracht worden voor onder meer hart- en vaatziekten en psychische aandoeningen. Deelnemers tussen de 50 en 75 jaar kunnen in het kader van SCRIPT ook voor darmkanker hun risicoprofiel laten opmaken. Dit gebeurt op experimentele basis.³⁴

Het PreventieKompas berust op drie modules: een thuis in te vullen vragenlijst op internet; een lichamelijk onderzoek; en onderzoek van bloed, urine en ontlasting (een iFOBT, OC-Sensor). Aan de hand van het risicoprofiel worden personen met een vergrote kans op darmkanker uitgenodigd voor coloscopie. De resultaten worden begin 2011 verwacht.

Criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek

Een essentieel verschil tussen curatieve geneeskunde en screening is dat de eerste vraaggericht is (vanuit de patiënt) en de tweede grotendeels aanbodgericht (aan over het algemeen gezonde burgers). In 2008 heeft de Gezondheidsraad een normatief kader beschreven ten dienste van besluitvorming over het wel of niet invoeren van een bevolkingsonderzoek.³⁵ De basis van dit kader zijn de tien criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek die Wilson en Jungner in de jaren zestig in opdracht van de World Health Organization (WHO) hebben geformuleerd³⁶ en die later door diverse auteurs en instanties verder zijn ontwikkeld en aangepast. Dit normatieve kader is als volgt samen te vatten:

- Screening is gericht op een belangrijk gezondheidsprobleem.
- Screening leidt tot gezondheidswinst of andere voordelen voor de te onderzoeken personen.
- De screeningsmethode is betrouwbaar en valide.
- Deelname aan screening en vervolgonderzoek is gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze.
- Er is sprake van doelmatig gebruik van middelen.

Op basis van dit normatieve kader dienen bij de advisering over de mogelijkheid en wenselijkheid van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker de volgende vragen te worden beantwoord.

Screening moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem

- 1 In welke mate en voor wie is darmkanker een belangrijk gezondheidsprobleem? Zijn er risicogroepen aan te wijzen? *Deze vragen worden in hoofdstuk 5 uitgewerkt.*

Screening moet leiden tot gezondheidswinst voor de te onderzoeken persoon

Het is niet genoeg dat screening leidt tot vroege opsporing van ziekte; het gaat om de daarmee te bereiken gezondheidswinst. Screening heeft altijd nadelen; de verhouding tussen gewenste en ongewenste gezondheidseffecten moet gunstig uitvallen.

- 2 In welke mate kan screening op darmkanker de ziektelast helpen verkleinen in termen van sterfte, ziekte of kwaliteit van leven? *Deze vraag wordt in hoofdstuk 6-10 uitgewerkt.*

De optimale uitkomstmaat voor screeningsstudies is het effect op ziektegerelateerde sterfte, met inachtneming van algemene sterfte. Hoe zit dit wanneer er een bewezen effectieve screeningstest beschikbaar is, zoals de gFOBT, en zich nieuwe tests aandienen? Op basis van literatuuronderzoek en mondiale consensusvorming zijn voor zo'n situatie richtlijnen opgesteld.³⁷⁻³⁹ Onderzoek om na te gaan of een nieuwe test even goed of beter is, hoeft niet opnieuw ziektespecifieke sterfte als uitkomstmaat te hebben, mits de ziektespecifieke sterftevermindering door de bestaande test is aangetoond in gerandomiseerde screeningstrials. De evaluatie moet een directe vergelijking van de oude en de nieuwe test behelzen op basis van *intention-to-screen*, in termen van opkomst en opbrengst, uitgevoerd in de algemene bevolking en gevolgd door kosteneffectiviteitsanalyse.³⁷

- 3 Wat zijn de nadelen van screening op darmkanker in termen van foutpositieve testuitslagen, foutnegatieve testuitslagen, complicaties, overdiagnose en verlies aan kwaliteit van leven? Zijn er groepen aan te wijzen voor wie het bevolkingsonderzoek niet bedoeld is en voor wie juist wel? *Deze vragen komen aan de orde in hoofdstuk 5-10.*
 - 4 Hoe ligt bij screening op darmkanker de verhouding tussen voordelen (zie antwoord op vraag 2) en nadelen (zie antwoord op vraag 3)? Zijn er groepen waarvoor de verhouding tussen voor- en nadelen gunstig is? *Deze vragen worden in hoofdstuk 12 behandeld.*
-

De screeningsstrategie moet betrouwbaar en valide zijn

De gehanteerde teststrategie moet betrouwbaar en valide zijn. Betrouwbaarheid wil zeggen dat herhaling van de test dezelfde uitkomst geeft, validiteit wil zeggen dat de test meet wat hij moet meten. De validiteit van een test wordt bepaald door de testeigenschappen sensitiviteit en specificiteit. Voor toepassing in de praktijk speelt vooral de voorspellende waarde van een positieve test (PVW) een rol; de PVW hangt af van de validiteit van de test en de prevalentie van de ziekte. Daarnaast is het planmatig opzetten, uitvoeren en evalueren van een screeningsprogramma een vereiste om de betrouwbaarheid en validiteit van een dergelijk programma vast te kunnen stellen.

- 5 Wat is de positief voorspellende waarde van de verschillende strategieën van screening op darmkanker? *Deze vraag wordt in de hoofdstukken 6-10 uitgewerkt.*
- 6 Hoe kan de opzet van het screeningsprogramma de kwaliteit waarborgen? *Deze vraag staat centraal in hoofdstuk 14.*

Deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze

Screening gebeurt met risicoschattende tests. Dit stelt hoge eisen aan voorlichting en counseling.

- 7 Hoe kan de screening op darmkanker (plus eventuele vervolgonderzoeken) zo georganiseerd worden dat iedereen die al dan niet wil deelnemen beschikt over voldoende informatie om een weloverwogen keuze hieromtrent te maken? *Deze vraag wordt uitgewerkt in hoofdstuk 13 en 14.*

Er moet sprake zijn van doelmatig gebruik van middelen

Er zijn maar weinig screeningsprogramma's waarvan de kosten lager uitvallen dan de besparingen. De met het programma gemoeide nettokosten moeten expliciet worden verantwoord in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid. De met screening gemoeide kosten moeten kunnen worden verantwoord in relatie tot het totaal van de uitgaven voor de gezondheidszorg. Dit betekent dat ook gekeken moet worden naar opportuiniteitskosten.

- 8 Wat is de kosteneffectiviteit van screening op darmkanker in Nederland? *Deze kosten kunnen per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt, bij voor-*

keur gecorrigeerd voor kwaliteit van leven (QALY). *Deze vraag wordt beantwoord in hoofdstuk 12.*

- 9 Wat betekent invoering van screening op darmkanker voor de kosten van de gezondheidszorg als geheel? *Deze vraag wordt in paragraaf 14.7 uitgewerkt.*

Conclusie

In hoofdstuk 11 trekt de commissie haar conclusie over de wenselijkheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker en bepaalt zij haar keus uit de besproken screeningsmethoden.

Ernst en omvang van de ziektelast

5.1 Darmkanker, adenomen en vroege opsporing

Darmkanker ontstaat in epitheelcellen die de binnenkant van de dikke darm bekleden. Het ontstaan van darmkanker duurt jaren.^{40,41} Kanker wordt veroorzaakt door – meestal tijdens het leven verworven – veranderingen in de werking van genen, waardoor het normale functioneren van de betreffende cellen ontregeld raakt. Tijdens dit proces van nieuwvorming (neoplasie) krijgen de cellen uiteindelijk de eigenschappen van kankercellen: vermogen tot autonome groei; invasie en destructie van omgevende weefsels; en uitzaaiing (metastasering). Tijdens dit proces is er een lange fase waarin de cellen al wel autonoom groeien, maar nog niet in staat zijn tot invasieve groei en uitzaaiing. Er is dan sprake van een goedaardige tumor, een adenoom.

Als een adenoom volledig wordt verwijderd, wat veelal endoscopisch kan, blijven er meestal geen tumorcellen achter, doordat er nog geen invasieve groei en uitzaaiing is opgetreden. Idealiter worden darmtumoren dus in het adenoomstadium verwijderd. Soms (bijvoorbeeld bij sessiele adenomen) is operatie nodig.

Adenomen van de dikke darm komen vaak voor; blijktens obductiestudies bij zo'n 30 procent van de personen boven de 60 jaar. Als adenomen kwaadaardig worden (progressie vertonen) duurt dit in het algemeen vele jaren. Net als bij voorstadia van baarmoederhalskanker treedt er meestal geen progressie of mogelijk zelfs regressie op (zie ook paragraaf 9.4). Anders dan bij baarmoederhals-

kanker speelt regressie hier geen (grote) rol. Baarmoederhalskanker wordt namelijk veroorzaakt door een infectie. Zo'n infectie wordt meestal geklaard, waarna er regressie optreedt van de weefselveranderingen (voorstadia).

Naar schatting wordt slechts 5 procent van alle adenomen kwaadaardig.⁴² Theoretisch kan het verwijderen van deze 5 procent adenomen volstaan om darmkanker te voorkomen. Het probleem is echter dat niet te onderscheiden is welke adenomen kwaadaardig worden. Daardoor is een zekere mate van overdiagnose onvermijdelijk. In praktijk worden voortgeschreden adenomen (*advanced adenomas*) gedefinieerd als: of adenomen ≥ 10 millimeter; of adenomen met hooggradige dysplasie; of adenomen met > 25 procent villeus weefsel. De laatste twee kenmerken worden bepaald op basis van weefselonderzoek.

De optimale uitkomstmaat voor screeningstrials is het effect op ziektegerelateerde sterfte, met inachtneming van algemene sterfte, ongeacht de doodsoorzaak.⁴³ Omdat de follow-up niet lang genoeg is of de omvang van de studie te klein is, wordt vaak een intermediaire uitkomstmaat gehanteerd;⁴⁴ bij darmkankerscreening voortgeschreden adenomen en darmkanker. Vaak worden deze twee uitkomstmaten als 'voortgeschreden neoplasie' samengevoegd tot één categorie. Dat is niet altijd verstandig. Lang niet alle voortgeschreden adenomen worden immers kwaadaardig. Voor een groot deel van deze adenomen geldt dat het verwijderen ervan geen effect heeft op de overleving van de betrokken persoon. Door wel alle voortgeschreden adenomen mee te tellen als relevante screeningsopbrengst wordt het effect van screening overschat. In de tweede plaats wordt aan het andere eind van het ziektespectrum kanker in een laat stadium meegeteld als relevante screeningsopbrengst, terwijl daarvan slechts een beperkt deel nog te genezen is. Ook dit overschat het effect van screening.

Om bovengenoemde overschatting te voorkomen, vermeldt dit advies cijfers voor voortgeschreden adenomen en voor darmkanker afzonderlijk; en – waar mogelijk – voor darmkanker cijfers opgesplitst naar stadium. Het doel van screening is tenslotte niet het vinden van afwijkingen, maar het verminderen van de kans om darmkanker te krijgen en daaraan te overlijden.

5.2 Incidentie

Darmkanker komt in westerse landen vaak voor. Tussen Europese landen is er geen groot verschil; er is ook geen duidelijk patroon (noord-zuid, oost-west) te herkennen in het aantal nieuwe ziektegevallen per jaar (incidentie). In Europa stond Nederland in 2006 als achtste op de ranglijst voor de incidentie van darmkanker, rekening houdend met verschillen in omvang en opbouw van de bevol-

king.⁴⁵ In Nederland werd in 2006 bij 11 231 personen darmkanker vastgesteld (www.ikcnet.nl). De ziekte is bij mannen na prostaat- en longkanker en bij vrouwen na borstkanker de vaakst voorkomende kwaadaardige tumor. Meer dan 90 procent van alle nieuwe patiënten met darmkanker is ouder dan 55 jaar (www.ikcnet.nl).

De incidentie van darmkanker stijgt licht, na correctie voor leeftijd, vooral bij mannen. Deze stijging is waarschijnlijk toe te schrijven aan veranderingen in leefstijl.⁴⁶ Naar verwachting zal het absolute aantal personen bij wie darmkanker vastgesteld wordt met drie procent per jaar toenemen, vooral door vergrijzing; in 2015 komt de incidentie van darmkanker in Nederland volgens deze prognose uit op 14 000.⁴⁷

De kans om in Nederland ooit gedurende het leven darmkanker te krijgen (het cumulatieve risico vanaf de geboorte tot de leeftijd van 80 jaar) is 4 tot 5 procent (www.ikcnet.nl, berekend met de *lifetable*-methode op basis van cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie voor de periode 1999-2003). Omdat dus zo'n 95 procent van de mensen géén direct voordeel van screening heeft – zelfs als screening darmkanker volledig zou kunnen uitbannen – moeten de voor- en nadelen van screening goed tegen elkaar worden afgewogen.

5.3 Prevalentie

De gekende prevalentie van darmkanker kan worden uitgedrukt als het aantal personen dat (ooit) darmkanker heeft (gehad) en op een bepaald moment in de tijd nog in leven is. De gekende prevalentie bedroeg in 2005 ongeveer 66 000 personen; door vergrijzing en verbeterde overleving zal deze stijgen tot ongeveer 102 000 in 2015.⁴⁷ Het overgrote deel van deze personen is op dit moment ziekte-vrij.

Het is niet bekend hoeveel mensen al wel darmkanker hebben, maar bij wie dit nog niet is gediagnosticeerd: de ongekende prevalentie. Dit aantal kan wel geschat worden – mede omdat er geen groot verschil is in incidentie binnen Europa – door gebruik te maken van gegevens uit vijf Europese bevolkingsonderzoeken. In totaal werden 52 346 personen onderzocht met coloscopie. Van hen had 0,8 procent darmkanker en 6,7 procent voortgeschreden adenomen.⁴⁸⁻⁵² Het Rotterdamse proefbevolkingsonderzoek met sigmoïdoscopie leverde bij 0,6 procent van de deelnemers darmkanker op.³² Doordat bij sigmoïdoscopie ongeveer 40 procent van het totale aantal in de dikke darm aanwezige tumoren wordt gemist (zie paragraaf 7.2) steunt deze studie het vermoeden dat in Nederland ten minste 0,8 procent van de bevolking darmkanker heeft.

Nederland telt 3,47 miljoen personen tussen de 55 en 75 jaar in 2009. In deze groep alleen al zouden dus 28 000 personen darmkanker moeten hebben, vijf keer meer dan de gevonden jaarlijkse incidentie van ongeveer 5 770 in deze leeftijdsgroep. Dit geeft tevens aan dat darmkanker in een vroeg stadium doorgaans langzaam groeit;⁴¹ wat ruime mogelijkheid biedt voor screening.

5.4 Risicogroepen

De kans dat bij iemand binnen een bepaalde periode de diagnose ‘darmkanker’ wordt gesteld is weergegeven in tabel 1 voor de algemene bevolking in Nederland. Het betreft de situatie zonder screeningsprogramma. Mensen uit risicogroepen horen in principe niet thuis in een bevolkingsonderzoek. Voor hen zijn er richtlijnen voor intensievere controle (surveillance).^{53,54} Het is lastig na te gaan hoe vaak er sprake is van een familiale belasting voor darmkanker, omdat dit afhangt van de kennis die iemand heeft over het vóórkomen van ziekte in de familie. Uit de Zweedse kankerregistratie bleek dat ongeveer dertien procent van de patiënten met darmkanker een eerstegraads verwant (ouder, broer of zus) heeft met darmkanker.^{55,56} Ongeveer elf procent van de volwassen Nederlanders zonder darmkanker rapporteert desgevraagd een eerstegraads verwant met darmkanker te hebben.⁵⁷

De meeste patiënten met darmkanker (ongeveer 80 procent) hebben geen naaste verwanten met darmkanker; men spreekt dan van ‘sporadische darmkanker’.⁵⁸ Familiair voorkomen van darmkanker wordt bij 15 tot 20 procent van de patiënten met darmkanker gezien, vooral in een vorm die niet past bij de belangrijkste erfelijke vormen van darmkanker, namelijk Lynch syndroom – tot voor kort hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom (HNPCC) genoemd – en de verschillende vormen van polyposis (FAP, AFAP, MAP). De mate waarin het risico op darmkanker voor naaste familieleden is verhoogd, hangt samen met het aantal familieleden met darmkanker, de mate van verwantschap, en de leeftijd waarop darmkanker werd vastgesteld.

Tabel 1 Kans op het krijgen van (de diagnose) darmkanker; situatie zonder screeningsprogramma. In procenten, naar leeftijd en geslacht (www.ikcnet.nl).

Geslacht	Termijn	Leeftijd		
		40 jaar	55 jaar	75 jaar
Man	Binnen 20 jaar	0,9	3,6	4,1
	Tot de leeftijd van 80 jaar	5,9	4,8	1,9
Vrouw	Binnen 20 jaar	1,3	2,7	3,5
	Tot de leeftijd van 80 jaar	4,0	3,7	1,3

Mensen met ≥ 1 eerstegraads familieleden met darmkanker (colon of rectum) hebben een meer dan tweemaal vergrote kans op darmkanker.^{59,60} Het risico stijgt naarmate er meer eerstegraads familieleden zijn; en wanneer er ≥ 1 familieleden zijn bij wie de diagnose vóór het vijftigste jaar werd gesteld (zie tabel 2).⁵⁹⁻⁶¹ Men spreekt alleen van ‘familiaire darmkanker’ wanneer de kans op darmkanker voor een eerstegraads verwant ten minste drie keer zo hoog is als voor de algemene bevolking en er geen sprake is van erfelijke darmkanker.⁵⁵ Dit geldt voor mensen met ≥ 2 eerstegraads verwanten met darmkanker en voor mensen met 1 eerstegraads verwant met darmkanker vastgesteld vóór het 50ste levensjaar.

De diagnose ‘erfelijke darmkanker’ kan alleen op basis van een aangetoonde kiembaan-(overerfbare) mutatie met zekerheid worden gesteld. Volgens de CBO-richtlijn⁵³ moeten patiënten met darmkanker hiervoor naar een genetisch centrum worden verwezen als zij voldoen aan bepaalde criteria (de gereviseerde bethesdacriteria, bijvoorbeeld wanneer de diagnose gesteld werd vóór het vijftigste levensjaar). Onderzoek in een ziekenhuis onder 154 patiënten met darmkanker wees uit dat een kwart voldeed aan de criteria, maar dat hiervan slechts 15 procent (6/39) verwezen was naar een genetisch centrum.⁶² Hoeveel verwezen patiënten het genetisch centrum bezochten, werd niet vermeld. Volgens een onderzoek in zeventien ziekenhuizen werd 30 procent van de patiënten met een verwijfsindicatie voor erfelijkheidsonderzoek verwezen, terwijl 70 procent van de verwezen patiënten daadwerkelijk naar een genetisch centrum ging.⁶³

Ongeveer vijf procent van alle gevallen van darmkanker is erfelijk bepaald.^{64,65} Personen met Lynch syndroom zijn per definitie drager van een kiembaanmutatie; zij hebben een levenslang risico op darmkanker van 25 tot 70 procent.⁶⁶ Bij familiale adenomateuze polyposis (FAP, met een kiembaanmutatie in het APC-gen) is die kans vrijwel 100 procent.^{53,67}

Tabel 2 Absoluut risico op darmkanker naar aantal en diagnoseleeftijd van eerstegraads familieleden met darmkanker.

Aantal eerstegraads familieleden	Diagnoseleeftijd aangedaan familielid (jaar)	Cumulatief risico op darmkanker voor personen 50-70 jr (%)	Cumulatief risico >10%
1	50-70	5- 8	<i>Nee</i>
1	< 50	9-13	Ja
≥ 2	50-70	12-18	Ja
≥ 2	< 50	21-29	Ja

Volgens de CBO-richtlijn *Erfelijke darmkanker*⁵³ geldt voor personen met een familiair verhoogd risico op darmkanker van groter dan 10 procent de aanbeveling om vanaf de leeftijd van 45 jaar eenmaal per zes jaar coloscopie te verrichten. Dit advies geldt met name voor personen jonger dan 70 jaar.

Patiënten met een erfelijke vorm van darmkanker hebben vrijwel altijd een risico op darmkanker dat hoger is dan 10 procent en krijgen een specifiek op dit risico aangepast surveillance-advies.

De commissie wijst erop dat de CBO-richtlijn *Erfelijke darmkanker* opgesteld is voor een situatie zonder een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek naar darmkanker met een gevoelige test. Zij bespreekt in paragraaf 14.3 hoe om te gaan met mensen met belaste familie-anamnese.

5.5 Selectieve screening op basis van risicoprofilering

Screening gebeurt op tal van manieren, bijvoorbeeld getrapt (als selectieve screening of risicoprofilering). Daarbij wordt in eerste instantie – met een vragenlijst en eventueel aanvullend onderzoek – een voorselectie gemaakt van personen met een vergrote kans op ziekte, zoals darmkanker, en dan in tweede instantie een belastender onderzoek aangeboden, in dit geval coloscopie. De voorselectie kan ziektespecifiek plaatshebben of gericht zijn op verscheidene aandoeningen met deels gemeenschappelijke risicofactoren (geïntegreerde risicoprofilering, paragraaf 3.6).

Selectieve screening klinkt aantrekkelijk als alternatief voor klassiek, ziektespecifiek bevolkingsonderzoek, dat alleen op basis van leeftijd wordt aangeboden. Als de uiteindelijk te screenen groep eenvoudig valt te beperken tot een risicogroep: hoeven er uiteindelijk minder mensen blootgesteld te worden aan de screeningstest; is de kans op het vinden van ziekte groter; is de verhouding tussen bedoelde en onbedoelde gevolgen van screening gunstiger; en zijn de personele en materiële kosten lager dan bij universele screening. Verder zien aanbieders van screening met risicoprofielen aanwijzingen dat er meer mensen aan mee willen doen dan aan klassiek (ziektespecifiek, alleen op basis van leeftijd aangeboden) bevolkingsonderzoek.⁶⁸ Ook zouden er na een positieve screeningsuitslag meer mensen deelnemen aan het vervolgonderzoek en zou de PVW van geïntegreerde risicoprofilering groter zijn dan die van klassiek bevolkingsonderzoek. Als geïntegreerde risicoprofilering niet leidt tot meer foutpositieve uitkomsten, zou dit effectiever zijn dan klassiek bevolkingsonderzoek. Tot slot wordt geclaimd dat geïntegreerde risicoprofilering doelmatiger is dan klassiek, apart georganiseerd bevolkingsonderzoeken.

Van meet af aan wordt de mogelijkheid van selectieve screening betrokken bij het besluit om wel of niet bevolkingsonderzoek naar een bepaalde ziekte in te voeren. Tot dusver zonder succes.⁶⁹⁻⁷⁵ Kennelijk ligt de zaak niet zo eenvoudig. Zo kunnen ook vrouwen zonder de bekende risicofactoren borstkanker krijgen. Die mis je bij selectieve screening. Dat nadeel heeft klassiek bevolkingsonderzoek niet. Leeftijd en geslacht zijn de enige risicofactoren die werken in risicoprofilering. Noch afzonderlijk, noch in combinatie lijken andere risicofactoren de risicoprofilering te kunnen verbeteren. Het lukt tot dusver niet de uiteindelijk te screenen groep dusdanig te beperken dat de voordelen ervan opwegen tegen de nadelen van het niet aanbieden van screening aan de personen die niet tot de hoogrisicogroep horen.

De onderzoeksliteratuur vermeldt verscheidene pogingen om een model te ontwikkelen voor risicoprofilering, maar nog geen bruikbare, gevalideerde voorbeelden.^{68,76} Ondanks deze wetenschappelijk wankel basis is er, vooral op internet, veel aanbod van getrapte screening op basis van risicoprofielen.⁷⁷

5.6 Exclusiecriteria

Bevolkingsonderzoek naar darmkanker is bedoeld voor personen met een gemiddelde kans op deze ziekte. Het heeft weinig zin voor mensen met een adequate coloscopie in de voorafgaande tien jaar waarbij geen afwijkingen of alleen 'kleine' adenomen zijn gevonden en volledig verwijderd. Hun risico is te laag om de lasten en kosten van een tweede screening binnen tien jaar te kunnen verantwoorden (paragraaf 14.6).

Bij klachten die wijzen op darmkanker – zoals bloedverlies bij de ontlasting, vermagering – is diagnostiek aangewezen, en geen screening. Bevolkingsonderzoek is evenmin bedoeld voor personen met darmkanker of grote adenomateuze poliepen in de eigen voorgeschiedenis (paragraaf 14.6). Dit geldt volgens de huidige richtlijnen – zie paragraaf 14.3 – ook voor:

- personen met erfelijke darmkanker
- personen met 1 eerstegraads familielid met darmkanker jonger dan 50 jaar
- personen met ≥ 2 eerstegraads familieleden met darmkanker jonger dan 70 jaar.

Vragenlijstonderzoek gekoppeld aan een FOBT-screeningsprogramma wees uit dat 23 procent van de deelnemers niet bij het bevolkingsonderzoek thuishoorde.⁷⁸ In een ander onderzoek – eveneens in Australië – had 19 procent van de deelnemers aan een screeningsprogramma coloscopie ondergaan in de voorafgaande

periode van tien jaar.⁷⁹ Hoe dit in Nederland ligt is niet bekend, al zullen er nog niet veel mensen met gemiddeld risico gescreend zijn.

5.7 Prognose en sterfte

De prognose van patiënten met darmkanker hangt af van de uitgebreidheid van de ziekte wanneer de diagnose wordt gesteld. Gemiddeld is de vijfjaarsoverleving in Nederland 59 procent (www.ikcnet.nl).⁸⁰ Is de tumorgroei nog beperkt tot de slijmvlieslaag van de darmwand (stadium I), dan is de vijfjaarsoverleving 94 procent; heeft de tumor uitzaaiingen op afstand (stadium IV), dan is die nog maar 8 procent (www.ikcnet.nl). In 45 procent van de gevallen wordt de ziekte vastgesteld in stadium III (uitzaaiingen in de regionale lymfeklieren) of stadium IV.⁸¹

Dit laatste percentage is nauwelijks veranderd sinds 1980.⁸¹ Desondanks is de vijfjaarsoverleving toegenomen tussen de periode 1987-1991 en 2002-2006, voor stadium III van 45 naar 61 procent en voor stadium IV van 3 naar 8 procent (www.ikcnet.nl). Dit wordt toegeschreven aan betere therapie, zoals adjuvante chemotherapie, pre-operatieve bestraling en verbeterde operatietechnieken.^{47,82}

Voor ruim 90 procent van de patiënten is operatie mogelijk.⁸¹ Vergeleken met andere westerse landen is de overleving bij darmkanker in Nederland goed.⁵ Daardoor is de sterfte minder hoog dan de incidentie doet vermoeden.⁴⁵

Vanaf de leeftijd van 55 jaar is de kans om ooit aan darmkanker te sterven (het cumulatieve risico tot de leeftijd van 80 jaar) voor mannen 2 procent en voor vrouwen 1,5 procent (www.ikcnet.nl). In 2008 overleden ruim 4 800 patiënten aan darmkanker (www.cbs.nl).

Na correctie voor leeftijd vertoont sterfte aan darmkanker een dalende tendens (www.rivm.nl/vtv); vooral door vroegere diagnose – mogelijk mede door toenemende opportunistische screening⁸³ – en betere behandeling.⁴⁶

5.8 Preventie

Naast erfelijke factoren zijn waarschijnlijk vooral leefstijlfactoren verantwoordelijk voor het ontstaan van darmkanker. Amerikaans onderzoek wees consumptie van rood vlees en vleeswaren aan als risicofactor, maar in Nederland is dit niet aangetoond. Er lijkt geen sterk verband te bestaan tussen de inname van vet en het ontstaan van darmkanker, maar voor mannen is er wel een relatie met overgewicht. Roken vergroot het risico op darmkanker.⁸⁴ Groente en fruit lijken een beschermende werking te hebben, althans voor niet- en ex-rokers.⁸⁵ Lichamelijke activiteit heeft een aangetoond beschermend effect tegen colonkanker.⁸⁶

5.9 Conclusie

Darmkanker is een ernstige ziekte (met een vijfjaarsoverleving van 59 procent) en een omvangrijk gezondheidsprobleem. Van meer preventie (niet roken, meer bewegen, chemopreventie) is in praktijk geen groot effect op de incidentie van darmkanker te verwachten. Beter behandelingsmogelijkheden vergroten de vijfjaarsoverleving van patiënten met uitgezaaide darmkanker, wat echter gepaard gaat met exponentieel toenemende kosten van geneesmiddelen. Hoewel er belangrijke wetenschappelijke vorderingen zijn op het terrein van erfelijke aangeleg van darmkanker, dragen deze nog weinig bij aan preventie of behandeling. Er zijn geen bruikbare, wetenschappelijk onderbouwde methoden van selectieve screening op basis van risicoprofilering. Goed georganiseerd bevolkingsonderzoek biedt absoluut een mogelijkheid de ziektelast en sterfte door darmkanker substantieel te verminderen.

Negen op de tien nieuwe ziektegevallen doen zich voor bij personen boven de 55 jaar. Bij het bepalen van de doelgroep voor een bevolkingsonderzoek moet in eerste instantie aan deze leeftijdsgroep worden gedacht. Bevolkingsonderzoek is in principe gericht op mensen met een gemiddelde kans op ziekte. Voor mensen met een verhoogde kans op darmkanker zijn er surveillanceprogramma's, aangepast aan de mate waarin de kans op darmkanker is verhoogd.

FOBT-screening

Darmtumoren kunnen aanleiding geven tot bloedverlies. Daarom is (zichtbaar of onzichtbaar) bloed in de ontlasting een aanwijzing voor de aanwezigheid van een darmtumor en zijn er tests ontwikkeld om onzichtbare sporen bloed in ontlasting aan te tonen (FOBTs). Deze tests kunnen onderverdeeld worden in chemische FOBTs en immunologische FOBTs.

Chemische FOBTs zijn al meer dan veertig jaar in gebruik. De meeste maken gebruik van het boomextract guajak (hier verder aangeduid als gFOBT). Guajak oxideert als het in contact komt met waterstofperoxide, waardoor er een kleurverandering optreedt. Deze reactie wordt gekatalyseerd door haem, een bestanddeel van hemoglobine. De test is niet specifiek voor menselijk bloed en er kunnen foutpositieve en foutnegatieve resultaten ontstaan door peroxidaserecties (en remmers hiervan) in voedselproducten, zoals rood vlees; om dit te voorkomen worden dieetmaatregelen toegepast. Bevolkingsonderzoek wordt in het buitenland vooral uitgevoerd met gFOBTs, maar dat verandert snel.

De laatste jaren zijn tests ontwikkeld waarmee op immunologische basis onzichtbare sporen bloed in ontlasting kunnen worden opgespoord (iFOBTs). De gebruikte antistoffen zijn gericht tegen het globine in humaan hemoglobine en zijn dus specifiek voor menselijk bloed. Dieetmaatregelen zijn voor deze tests niet nodig. Het is ook niet nodig om rekening te houden met medicijngebruik. Volgens een Israëliisch onderzoek vergroot het gebruik van pijnstillers of ontstolpingstherapie het aantal foutpositieve uitslagen niet.⁸⁷

De drempelwaarde voor iFOBTs (doorgaans 20 microgram (μg)/gram feces, overeenkomend met 100 nanogram (ng)/ml monsteroplossing) is lager dan die voor gFOBTs (200 $\mu\text{g/g}$ feces), waardoor iFOBTs gevoeliger zijn dan gFOBTs. Een ander voordeel van iFOBTs is dat een aantal van deze tests kwantitatief is. De uitslag wordt weergegeven in een getal, waardoor met de drempelwaarde kan worden geschoven en richter en kosteneffectiever kan worden gescreend.

Personen met een positieve FOBT ondergaan vervolgonderzoek om na te gaan of de afwijkende test het gevolg is van voortgeschreden neoplasie. Hiervoor is coloscopie het meest geschikt, omdat bij dit onderzoek weefselmonsters kunnen worden genomen en minder vergevorderde kanker en nagenoeg alle voortgeschreden adenomen volledig verwijderd kunnen worden.

6.1 gFOBT-screening

6.1.1 Effectiviteit

Met vier gerandomiseerde trials is aangetoond dat sterfte aan darmkanker met 11 tot 18 procent kan worden verminderd via een aanbod van gFOBT-screening om de twee jaar.⁸⁸⁻⁹³ Deze trials zijn tussen 1975 en 2002 uitgevoerd in Minnesota (VS), Nottingham (VK), Funen (Denemarken) en Göteborg (Zweden) en omvatten in totaal ruim 320 000 deelnemers tussen 45 en 80 jaar, met een follow-up van 8 tot 18 jaar. Een systematische overzichtsstudie kwam uit op een relatieve risicoreductie in darmkankersterfte van 15 procent: oddsratio 0,85 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,78-0,92).^{94,95} Een grote niet-gerandomiseerde trial,⁹⁶ diverse patiëntcontrole-onderzoeken⁹⁷⁻¹⁰⁴ en vergelijking van regio's waar met 15-20 jaar tijdsverschil werd begonnen met screening¹⁰⁵ toonden aan dat vergelijkbare resultaten worden bereikt buiten een wetenschappelijke setting. Uit de Minnesota-trial is na achttien jaar naar voren gekomen dat ook de incidentie van darmkanker was gedaald, met 17 procent.¹⁰⁶ Dit werd waarschijnlijk bereikt door het verwijderen van 'grote' adenomen (diameter ≥ 10 millimeter).¹⁰⁷

Was er sprake van een reële sterftereductie of werden de baten uitgevlakt door een toename van sterfte door bijvoorbeeld stress, angst of complicaties van de coloscopie na een positieve FOBT?¹⁰⁸ Coloscopie heeft een (kleine) kans op ernstige complicaties, zoals perforatie en bloedingen (paragraaf 8.3). De overzichtsstudie liet geen vermindering van de algemene sterfte zien. Dit is niet verwonderlijk, want sterfte aan darmkanker maakt slechts enkele procenten uit van alle sterfgevallen. Aan de andere kant was er evenmin een toename in sterfte

door andere doodsoorzaken dan darmkanker.⁹⁴ De classificatie van doodsoorzaken gebeurde ‘blind’ en gestandaardiseerd.

6.1.2 Testprestaties

Hemoccult II (HCII) – de meest gebruikte gFOBT in Europa – werd ook in de vier screeningstrials gebruikt. De gevoeligheid kan worden bepaald door de test uit te voeren bij personen die vervolgens als referentietest coloscopie ondergaan. Dan blijkt HCII tussen de 13 en 38 procent van de gevallen van darmkanker op te sporen.^{109,110} Wanneer de screening om de twee jaar herhaald wordt, is de (cumulatieve of programma-)sensitiviteit voor kanker hoger, namelijk 50 tot 60 procent.¹¹¹⁻¹¹⁷

gFOBT-screening heeft dus slechts een beperkte sensitiviteit, maar een tamelijk grote specificiteit van ongeveer 99 procent.¹¹⁸ Zo’n twee procent van de deelnemers heeft een positieve testuitslag. Bij de daaropvolgende coloscopie wordt bij de helft van de ‘positieve’ deelnemers voortgeschreden neoplasie gevonden: bij 10 tot 20 procent darmkanker en bij nog eens 22 tot 40 procent voortgeschreden adenomen.^{17,90,93,117} Met andere woorden: de voorspellende waarde van een positieve uitslag (PVW) voor voortgeschreden neoplasie is ongeveer 50 procent. De andere helft van de ongeveer twee procent positieve uitslagen is dus foutpositief voor voortgeschreden neoplasie.^{12,90,93,119}

De uitkomsten van de Nederlandse proefprojecten zijn met het bovenstaande in overeenstemming. Uitgaande van de gecombineerde gegevens van FOCUS en CORERO I werden 15 305 personen uitgenodigd voor gFOBT-screening. In totaal stuurde 47 procent de test terug. Van de teruggestuurde tests was 2,5 procent positief. Van de deelnemers met een positieve gFOBT onderging 91 procent coloscopie, met een positief voorspellende waarde van 10 procent voor kanker en 33 procent voor voortgeschreden adenomen.^{27,32}

Met gFOBT-screening is darmkanker vroeger op te sporen (74 procent in stadium I of II^{12,15,90,93,118,120,121}) dan in een situatie zonder screening (55 procent). Vroege behandeling heeft een gunstig effect op de prognose (kans om de ziekte te overleven).

6.1.3 Acceptatie

Een tweede nadeel van gFOBT-screening, naast de beperkte sensitiviteit, is de lage opkomst van rond de 50 procent.^{17,27,32,91,96,122} Het heeft ermee te maken dat

gFOBT-screening bewerkelijk is voor deelnemers en weinig gebruiksvriendelijk. Wegens de lage testgevoeligheid moeten op drie achtereenvolgende dagen fecesmonsters worden verzameld.

In de Europese trials deed slechts 59 tot 67 procent ten minste één van de zes tot negen tweejaarlijkse screeningsronden mee aan het bevolkingsonderzoek. Voor deze groep was de relatieve risicoreductie 25 procent: RR= 0,75 (0,66-0,84).⁹⁴ Dit liep in de Deense trial op tot 43 procent voor degenen die aan alle negen ronden hadden meegedaan.¹²³

De beschikbare gegevens wijzen op een gelijkblijvende opkomst bij vervolgscreening (waarvoor ook degenen die de eerste keer niet meededen worden uitgenodigd). Bij een bevolkingsonderzoek in Bourgondië was de opkomst bij de eerste screeningsronde 53 procent en in vijf vervolgronden tussen de 54 tot 58 procent.⁹⁶ Engeland en Finland laten een lichte afname zien in vervolgronden.^{119,124} In Schotland bleef de opkomst in de eerste drie ronden stabiel op een niveau van 55 procent.¹²⁵

6.1.4 *Doelmatigheid en kosteneffectiviteit*

De uitkomsten van modelberekeningen wijzen op een gunstige verhouding tussen kosten en effecten van gFOBT-screening.^{126,127} Op basis van gegevens van de Deense en Engelse trials zijn de kosten per gewonnen levensjaar van tweejaarlijkse HCII-screening berekend op £ 1 584.^{127,128} Een systematische review voor de United States Preventive Services Task Force (USPSTF) liet zien dat de kosteneffectiviteit van jaarlijkse of tweejaarlijkse gFOBT-screening varieert van 5 691 tot 17 805 dollar per gewonnen levensjaar.¹²⁶ Latere analyses kwamen meestal uit onder de 10 000 dollar. Een modelberekening op basis van gegevens over twintig jaar screening in Bourgondië had 3 357 euro per gewonnen levensjaar als resultaat.¹²⁹

6.1.5 *Conclusie*

gFOBT-screening heeft een beperkte gevoeligheid voor darmkanker en de opkomst is laag. Desondanks werd aangetoond dat het om de twee jaar aanbieden van gFOBT-screening sterfte aan darmkanker met vijftien procent vermindert. Dit percentage had overigens groter kunnen zijn als een hogere leeftijdsgrens dan 45 jaar was gekozen.

6.2 iFOBT-screening

6.2.1 Effectiviteit

Er is slechts één iFOBT-screeningstrial beschikbaar met darmkankersterfte als uitkomstmaat.¹³⁰ In dit Chinese onderzoek op basis van clusterrandomisatie kregen 94 423 personen eenmalig een iFOBT aangeboden en maakte 80 procent gebruik van dit aanbod. Deelnemers met een positieve iFOBT kregen echter meestal sigmoidoscopie in plaats van coloscopie. Na acht jaar was de sterfte aan rectumkanker met 32 procent verminderd, maar was er geen effect op sterfte aan colonkanker. Interpretatie van de uitkomst wordt verder bemoeilijkt door toepassing van risicoprofilering.

Er is veel observationeel onderzoek gedaan, vooral in Italië en Japan^{110,131-140} met gunstige uitkomsten van patiëntcontroleonderzoek, wijzend op een aanzienlijke vermindering van darmkankersterfte.^{141,142} De meeste publicaties betreffen de OC-Sensor, in mindere mate komen de MagStream en andere iFOBTs aanbod.

6.2.2 Testprestaties

Er zijn verschillende iFOBTs: kwalitatieve en kwantitatieve.

Kwalitatieve iFOBTs hebben sterk uiteenlopende testprestaties.¹⁴³

Kwantitatieve iFOBTs (OC-Sensor, Magstream HT, FOB-gold, Ridascreen Hemoglobine, Ridascreen Hemoglobine/Haptoglobine) hebben de voorkeur, omdat bij deze iFOBTs de verwijsdrempel (grenswaarde voor een positieve test) kan worden verschoven en de grenswaarde te bepalen is waarbij de testprestaties het gunstigst zijn. Ook is de uitslag niet onderhevig aan subjectieve waarneming.

Veel onderzoeksresultaten naar de testprestaties zijn moeilijk te plaatsen: zij betreffen risicogroepen^{138,139,144,145} of niet-westerse populaties,¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ of ze zijn opgezet als patiëntcontroleonderzoek.¹⁴⁹ Ook zijn iFOBTs vaak vergeleken met andere gFOBTs dan de HCII: de gevoeliger maar minder specifieke Hemocult Sensa-test bijvoorbeeld.^{131,144,147,150-153} Dergelijke studies zijn moeilijk te gebruiken om een waardeoordeel te vellen over sterftereductie door iFOBT-screening in vergelijking met gFOBT-screening (met de HCII die in de vier buitenlandse screeningstrials werd gebruikt).¹⁵⁴

Beter te gebruiken Nederlandse gegevens over de gevoeligheid van de OC-Sensor wijzen uit dat bij een drempelwaarde van 75 ng/ml 75 procent van de vroege darmkankers (TNM-stadium I of II) werd opgespoord.^{155,512} Deze studie

betrof patiënten die verwezen waren voor coloscopie, maar de resultaten stemmen overeen met studies naar de gevoeligheid van de iFOBT bij toepassing in de algemene bevolking.^{110,139,156-159} In de grootste studie¹⁵⁸ werd de Magstream 1 000 uitgevoerd voorafgaand aan coloscopie bij 21 805 personen. Van de tests waren er 1 231 positief (5,6 procent). De Magstream had – als eenmalige test – een sensitiviteit van 66 procent voor kanker en van 27 procent voor voortgeschreden adenomen. In de andere iFOBT-studies lag de sensitiviteit voor kanker tussen de 55 en 90 procent. Deze resultaten zijn aanzienlijk beter dan die voor gFOBTs (13 tot 38 procent voor kanker).

In een onderzoek in Taiwan ondergingen ruim 7 400 personen zowel coloscopie als gFOBT- en iFOBT-screening (OC-Sensor) en was dus directe vergelijking mogelijk.¹¹⁰ OC-Sensor had een grotere gevoeligheid voor kanker (88 procent) en voortgeschreden adenomen (40 procent) dan de gFOBT (38 tegen 33 procent). In een kleinere studie met deze opzet was de iFOBT (met 33 procent) eveneens gevoeliger voor grote adenomen dan de gFOBT (24 procent).¹⁵⁷

Longitudinaal onderzoek waarbij de sensitiviteit wordt berekend op basis van het aantal via screening ontdekte gevallen van darmkanker en het aantal intervalcarcinomen (darmkanker vastgesteld binnen twee jaar na een negatieve screeningstest), wijst op een gevoeligheid voor darmkanker tussen 69 en 87 procent,^{112,136,160,161} tegen 37 procent voor gFOBT-screening.¹¹⁸ Onderzoek in de regio Florence op basis van de (nauwkeuriger) *proportional interval cancer incidence method* kwam uit op een sensitiviteit voor darmkanker van 72 procent.¹⁶²

Er zijn ook gegevens over de sensitiviteit van een iFOBT (Monohaem) wanneer deze kort na elkaar, op opeenvolgende dagen, wordt herhaald.¹⁵⁹ In dit Japanse onderzoek waren 4 611 personen betrokken die tevens coloscopie ondergingen. Daarmee werd bij 18 deelnemers (0,4 procent) darmkanker vastgesteld. De sensitiviteit van de iFOBT (Monohaem) voor kanker bedroeg 56 procent na de eerste test, steeg tot 83 procent na de tweede test, en tot 89 procent na een derde test, terwijl de specificiteit terugliep van 97 en 96 naar 94 procent.¹⁵⁹ In Israëliisch onderzoek met dezelfde opzet en 1 221 patiënten (1,4 procent darmkanker) liep de sensitiviteit van de iFOBT₇₅ (OC-Sensor) op van 64 naar 94 procent voor darmkanker en van 38 procent naar 55 procent voor voortgeschreden adenomen.^{145,163} Op grond hiervan verwacht de commissie dat de (programma)sensitiviteit nog aanmerkelijk hoger is dan bij één test.

De voortgangsrapportages over bevolkingsonderzoek in Italië bieden gegevens over de testprestaties bij periodiek herhaalde screening (<http://win.osservatorionazionalecreening.it/eng-programmes.php>). OC-Sensor (verwijsdrempel 100 ng/ml) was in 2006 positief bij 5,3 procent van de deelnemers die voor het eerst

deelnamen. De PVW was 6,8 procent voor darmkanker en 32 procent voor voortgeschreden adenomen. Bij vervolgscreening had 3,8 procent een positieve test, met een PVW van 4,0 procent voor darmkanker en 23 procent voor voortgeschreden adenomen.¹⁶⁴ Het verslagjaar 2007 laat vergelijkbare cijfers zien.¹⁸ In Florence, waar al sinds 1995 met deze iFOBT₁₀₀ wordt gescreend, was de PVW over een periode van negen jaar 7,3 procent voor darmkanker en 26 procent voor voortgeschreden adenomen.¹⁶⁵

Bij een studie, gekoppeld aan het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in het Franse departement Calvados, deden bijna 11 000 deelnemers zowel de standaard gFOBT als een iFOBT (Magstream HT, twee fecesmonsters, drempelwaarde 20 ng/ml). Er werd drie keer zo vaak voortgeschreden neoplasie gevonden met de iFOBT als met de gFOBT.¹⁴⁰ Bij een verwijdsdrempel van 75 ng/ml had de MagStream even vaak een positieve uitkomst (2,4 procent) als de gFOBT, maar spoorde deze iFOBT twee keer zoveel mensen met voortgeschreden neoplasie op.¹⁴⁰ Een studie, gekoppeld aan het bevolkingsonderzoek in Bourgondië, had dezelfde opzet (een *paired-sample design*) en ruim 17 000 deelnemers. Er werd met de iFOBT 2,6 keer vaker darmkanker en 3,5 keer vaker voortgeschreden adenomen gevonden.¹⁶⁶ Een kleiner Australisch onderzoek wees uit dat een andere iFOBT (!nform, twee fecesmonsters) een ruim tweemaal grotere opbrengst aan voortgeschreden neoplasie opleverde dan de gFOBT (3,6 tegen 1,6 procent).¹⁶⁷ De winst in sensitiviteit van de iFOBT ten opzichte van de gFOBT zit vooral in het opsporen van darmkanker in een vroeg stadium en van voortgeschreden adenomen; afwijkingen die minder bloeden dan darmkanker in een later stadium.¹⁴⁰ Dit betekent dat van iFOBT-screening een groter effect op darmkankersterfte en -incidentie mag worden verwacht dan van gFOBT-screening.

Italiaans onderzoek liet zien dat bij een hoge verwijdsdrempel voor OC-Sensor (200 ng/ml) de specificiteit uitkomt op 98,5 procent, waarbij de sensitiviteit voor darmkanker met 13 procent afneemt (10 in plaats van 12 darmkankers vastgesteld).¹³³ Andere onderzoekers vonden vergelijkbare verhoudingen.^{136,160} Dit betekent dat bij gelijke specificiteit de sensitiviteit van iFOBT beter is dan die van HCII (gegevens over intervalkanker waren nog alleen van een Franse studie beschikbaar).¹⁶⁰

Voor FOCUS en CORERO I werden in totaal 30 634 mensen tussen de 50 en 75 jaar via de gemeentelijke bevolkingsadministratie uitgenodigd voor screening.^{27,32} In willekeurige volgorde kregen 15 329 een iFOBT (OC-Sensor) toegestuurd en 15 305 personen een gFOBT (Hemocult II). Tabel 3 laat zien dat de iFOBT significant vaker positief was (6,4 procent bij een verwijdsdrempel van 75 ng/ml) dan

de gFOBT (2,5 procent). Bij de daaropvolgende coloscopie werden vrijwel even vaak afwijkingen gevonden als met de gFOBT; de PVW was 8,2 tegen 10,3 procent voor darmkanker en 52 tegen 55 procent voor darmkanker én voortgeschreden adenomen. Op basis van *intention-to-screen* (uitgaande van het aantal uitnodigingen in plaats van het aantal deelnemers) werden er met iFOBT₇₅ 2,5 keer zo vaak darmkanker en voortgeschreden adenomen gevonden als met gFOBT-screening.

Sommige onderzoekers veronderstellen dat afwijkingen in het laatste, distale deel van de dikke darm gemakkelijker bloeden door de mechanische werking van ontlasting dan afwijkingen in het wijdere, proximale deel. Bij deelnemers aan bevolkingsonderzoek in Florence bij wie distaal adenomen werden gevonden, had de OC-Sensor inderdaad gemiddeld hogere waarden dan bij proximale adenomen; voor darmkanker was het verschil statistisch niet significant.¹⁶⁵ Andere onderzoekers vonden geen duidelijk verschil.^{140,163} Is FOBT-screening minder effectief voor het opsporen van proximale tumoren dan voor distale? In FOCUS werd darmkanker met de OC-Sensor (verwijsdrempel 50 ng/ml) wat minder vaak distaal gevonden dan in een controlegroep van patiënten bij wie darmkanker naar aanleiding van klachten werd vastgesteld. Dit verschil was echter statistisch niet significant.¹⁶⁸ Dat was ook de uitkomst van een Japans onderzoek met 21 805 personen die zowel een iFOBT (Magstream 1 000) als coloscopie ondergingen.¹⁵⁸ Een studie in Noord-Holland liet wel verschil zien.⁵¹¹ Dit onderzoek met de OC-Sensor (verwijsdrempel 100 ng/ml) betrof 1 808 patiënten die voor coloscopie verwezen waren. Al met al zijn er geen sterke aanwijzingen dat iFOBT-screening minder effectief is in het opsporen van proximale tumoren.

Met iFOBT-screening is darmkanker vroeger op te sporen (ongeveer 74 procent in stadium I of II) dan in een situatie zonder screening.^{18,133,139,158,159,169}

Van de in totaal 47 gevallen van darmkanker die via iFOBT-screening (verwijsdrempel 50 ng/ml) werden vastgesteld in FOCUS en CORERO I, is de TNM-stadiëring bepaald om op grond daarvan de vijfjaarsoverleving te voorspellen. In 71 procent (33 van de 47) werd darmkanker in een vroeg stadium vastgesteld (62 procent stadium I en 9 procent stadium IIA). In een controlegroep van 144 patiënten bij wie in dezelfde periode in de regio Nijmegen darmkanker werd vastgesteld naar aanleiding van klachten, ging het in 49 procent om een vroeg stadium.¹⁶⁸ De voorspelde vijfjaarsoverleving bij iFOBT-screening was 85 procent; aanzienlijk gunstiger dan voor de klinische controlegroep (59 procent).

Tabel 3 Testprestaties van gFOBT, iFOBT bij verschillende verwijfsdrempels en sigmoidoscopie. In aantallen en procenten, FOCUS en CORERO-I.

	gFOBT (Nt=7211)	iFOBT 50	(Nt=9136)		sigmoidoscopie (Nt=1386)
			75	100	
Testpositieven:Np (%)	182 (2,5)	767 (8,4)	581 (6,4)	482 (5,3)	142 (10,2)
Coloscopie: Nc (%)	165 (2,3)	654 (7,2)	498 (5,5)	417 (4,6)	141 (10,2)
Detectiecijfer darmkanker: n (%)	17 (0,24)	44 (0,48)	41 (0,45)	38 (0,42)	8 (0,6)
Detectiecijfer darmkanker+voort- geschreden adenomen: n (%)	91 (1,3)	300 (3,3)	257 (2,8)	232 (2,5)	111 (8,0)
PVW darmkanker: n/Nc	10,3%	6,7%	8,2%	9,1%	5,7%
PVW darmkanker+v oort- geschreden adenomen: n/Nc	55,2%	45,9%	51,6%	55,6%	78,7%
NNScope darmkanker	9,7	14,9	12,2	11,0	17,6
NNScope darmkanker+ voort- geschreden adenomen	1,8	2,2	1,9	1,8	1,3
Darmkanker gemist t.o.v. 50 ng/ml (%)	n.v.t.	n.v.t.	6,8%	14,3%	n.v.t.

Nt=aantal deelnemers; Np=aantal testpostieven; Nc=aantal testpositieven met coloscopie.

Detectiecijfer = percentage patiënten met de gezochte afwijking t.o.v. het aantal deelnemers.

PVW = positief voorspellende waarde= percentage testpositief met coloscopie met de gezochte afwijking (n/Nc).

NNScope = Number Needed to Scope = aantal coloscopieën dat (bij verschillende personen) moet worden gedaan om één extra persoon met de gezochte afwijking te vinden (Nc/n).

6.2.3 Acceptatie

De iFOBT is voor deelnemers aanzienlijk eenvoudiger uit te voeren dan de gFOBT. Er zijn aanwijzingen uit buitenlands onderzoek dat de deelnamegraad voor iFOBT-screening groter is dan voor gFOBT-screening.^{131,152,161,167,170} Doordat de iFOBT kleinere hoeveelheden bloed in ontlasting kan opsporen dan de gFOBT, hoeven deelnemers slechts één ontlastingsmonster te nemen in plaats van zes. Bovendien worden gebruiksvriendelijker ontwerpen toegepast, zoals buisjes met een borsteltje aan de binnenzijde van de schroefdop, in plaats van testkaarten en spatels. Dit maakt de monsterafname eenvoudiger, gebruiksvriendelijker, hygiënischer en betrouwbaarder. Italië en Japan hebben al langer ervaring met OC-Sensor. De opkomst bleek daar groter dan in voorgaande jaren, toen de gFOBT werd gebruikt.¹³¹

Resultaten van de Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken toonden op basis van randomisatie overtuigend aan dat iFOBT de opkomst vergroot. In FOCUS en CORERO-I scoorden de iFOBT-groepen bijna 13 procentpunt hoger dan de gFOBT-groepen (60 tegen 47 procent opkomst, respectievelijk 62 tegen 50 procent).^{27,32}

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor negatieve risicoselectie,⁹⁰ in die zin dat er juist minder personen uit risicogroepen deelnemen, zoals bij screening op baarmoederhalskanker (zie ook 13.4).

Bij iFOBT₇₅-screening heeft 6,4 procent van de deelnemers een positieve testuitslag (tabel 3) en wordt coloscopie geadviseerd voor verder onderzoek. Coloscopie is een belastend onderzoek met een (kleine) kans op ernstige complicaties (zie paragraaf 8.3). In de helft van de gevallen worden er met coloscopie geen voortgeschreden adenomen of darmkanker gevonden en blijkt de screeningsuitslag dus foutpositief te zijn. Tegenover dit nadeel staat dat er bij een adequate coloscopie pas weer na tien jaar gescreend hoeft te worden.

Samenvattend is de opkomst bij iFOBT-screening beduidend groter (zo'n 12 procentpunt in de eerste screeningsronde) dan bij gFOBT-screening en is het percentage niet-participanten in geen enkele subgroep lager dan 50 procent. Over de opkomst bij periodieke herhaling van iFOBT-screening is nog weinig bekend. Vier ronden in een Italiaanse regio lieten een stabiele opkomst zien, op een niveau rond de 60 procent.* Ook landelijk is de opkomst stabiel.¹⁸

Eind 2009 komen opkomstgegevens beschikbaar van de tweede ronde van CORERO en van FOCUS (regio Amsterdam).

6.2.4 Doelmatigheid en kosteneffectiviteit

Er komen door screening veel voortgeschreden adenomen aan het licht die endoscopisch kunnen worden verwijderd. Dit vermindert op den duur – na tien jaar bij geleidelijke invoering van een bevolkingsonderzoek in Nederland (paragraaf 14.8) – de incidentie van darmkanker. In bepaalde gevallen van stadium I-tumoren kan worden volstaan met excisie tijdens de coloscopie of minimaal invasieve chirurgie. In FOCUS en CORERO I was dit het geval bij 21 procent van de in totaal 47 darmkankerpatiënten gedetecteerd met de iFOBT tegen 3 procent van de 144 patiënten in een klinische controlegroep.¹⁶⁸ Dit bespaart een aantal patiënten – ongeveer 500 per jaar in Nederland – een zware buikoperatie met een opnameduur van twaalf ligdagen.

De grotere sensitiviteit van iFOBT en de grotere opkomst doen vermoeden dat de kosteneffectiviteit van iFOBT-screening nog gunstiger uit de bus komt dan van gFOBT-screening,^{151,161} tenzij iFOBT duurder is dan gFOBT, zoals vaak

* Crotta S. Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood: results of four rounds in two municipalities of Aosta Valley (Italy). Digestive Disease Week, May 30-June 4, 2009 Chicago, Illinois.

wordt aangenomen.¹⁴ De screeningskosten ontlopen elkaar echter niet veel.^{171,172} Het is dan ook niet verwonderlijk dat iFOBT-screening inderdaad kosteneffectiever is, zoals blijkt uit een economische evaluatie van het screeningsprogramma in Calvados.¹⁷¹ Een analyse voor de US Agency for Health Research and Quality wees uit dat iFOBT \$ 12 meer mag kosten dan gFOBT om even kosteneffectief te zijn, terwijl er meer levensjaren worden gewonnen.¹⁷³ Deze onderzoekers vonden dat iFOBT-screening kosten bespaart ten opzichte van geen screening.¹⁷³ Een modelberekening op basis van gegevens van FOCUS wees eveneens op een netobesparing van kosten door iFOBT-screening.¹⁷² Het betrof echter alleen eerdere gegevens. Modelberekeningen voor de *US Preventive Services Task Force* lieten zien dat jaarlijkse iFOBT-screening even effectief is als tienjaarlijkse coloscopie-screening, uitgaande van 100 procent opkomst, en bij 50 procent opkomst effectiever is.¹⁷⁴

De therapiekosten voor darmkanker in een ver gevorderd stadium – dus juist voor die gevallen die screening veelal kan voorkómen – zullen naar verwachting sterk stijgen door de inzet van de nieuwste generatie zeer dure chemotherapie. Deze kostenstijging begunstigt de kosteneffectiviteit van screening op darmkanker (zie ook paragraaf 12.1).

6.3 Conclusie

Gegevens uit de Nederlandse proefprojecten en het buitenland tonen onomwonden aan dat iFOBT-screening superieur is aan de gFOBT. Dit geldt niet alleen voor het gemak voor de deelnemers en de daardoor grotere opkomst, maar ook voor de kwaliteitsbeheersing in het laboratorium en voor de opbrengst. Daardoor kunnen er met de iFOBT₇₅ 2,5 keer zo vaak darmkanker en voortgeschreden adenomen worden gevonden. Dit betekent dat een sterkere vermindering van de darmkankersterfte dan met de gFOBT te bereiken is, en dat bovendien vermindering van de incidentie preventie van darmkanker een realistische doelstelling is. De grotere gevoeligheid van de iFOBT betekent wel dat er meer deelnemers een positieve testuitslag hebben en dat er in absolute zin meer foutpositieve testuitslagen zijn. Dit laatste is een nadeel gezien de onrust en de beperkte coloscopiecapaciteit. Daar staat tegenover dat de iFOBT pas na tien jaar herhaald hoeft te worden wanneer er met adequate coloscopie geen afwijkingen zijn gevonden. De commissie adviseert om foutnegatieve bevindingen – verkregen door het traceren van intervalkankers via de kankerregistratie – systematisch aan de orde te stellen bij visitaties, naar het voorbeeld van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

De commissie tekent hierbij aan dat er nog weinig gegevens beschikbaar zijn over periodiek herhaalde iFOBT-screening, maar die wijzen erop dat daarmee 80 tot 90 procent van de mensen met darmkanker zijn op te sporen, terwijl het percentage foutpositieve uitslagen betrekkelijk weinig toeneemt.

Verder concludeert de commissie dat iFOBT-screening darmkanker in een prognostisch gunstiger stadium aan het licht brengt dan wanneer darmkanker aan de hand van klachten wordt vastgesteld (het huidige Nederlandse beleid). Bij iFOBT-screening hoeven uiteindelijk minder patiënten te worden geopereerd en neemt de voorspelde vijfjaarsoverleving toe met 26 procentpunt ten opzichte van het huidige beleid.

Sigmoïdoscopie

Met sigmoïdoscopie kan het laatste (distale) deel van de dikke darm – van de *flexura lienalis* tot de anus – in beeld worden gebracht. De voorbereiding voor sigmoïdoscopie heeft plaats met een klysma (120 tot 150 milliliter lauw water). CORERO-I liet zien dat 86 procent van de deelnemers dit klysma bij voorkeur zelf thuis toedient en dat daarmee ruim 80 procent voldoende is voorbereid voor de endoscopie. Zo niet dan wordt over het algemeen een tweede klysma toegediend in de endoscopiekamer. Uiteindelijk moest 9 procent van de deelnemers wegens nog teveel fecale verontreiniging een nieuwe afspraak voor sigmoïdoscopie maken.^{32,175} De procedure zelf duurt ongeveer 7 minuten.¹⁷⁶ In CORERO-I werden personen ingepland volgens een 10-minuten rooster. Sigmoïdoscopieën kunnen worden verricht door een *nurse endoscopist*.¹⁷⁶ Een enquête onder de Nederlandse mdl-artsen en mdl-artsen in opleiding wees uit dat 89 procent van hen positief stond ten aanzien van sigmoïdoscopie-screening door *nurse endoscopists*.¹⁷⁷

Bij bepaalde afwijkingen wordt de uitkomst van de screening als positief beschouwd en wordt geadviseerd de gehele dikke darm te onderzoeken (coloscopie). Over het algemeen gelden de volgende verwijscriteria: aanwezigheid van een voortgeschreden adenoom; 3 adenomen; 20 hyperplastische poliepen; of darmkanker. In bijvoorbeeld de *Norwegian Colorectal Cancer Prevention* (NORCCAP)-trial werd echter bij aanwezigheid van een adenoom, ongeacht grootte of weefseltype, verwezen.¹⁷⁸ De optimale verwijstdrempel is niet bekend.

7.1 Effectiviteit

Er zijn tussen 1993 en 1998 in de VS, Italië, het VK en Noorwegen vier gerandomiseerde trials begonnen naar de effectiviteit van een eenmalig aanbod van sigmoïdoscopie-screening met sterfte aan darmkanker als uitkomstmaat.^{28-30,179} De eerste resultaten van de NORCCAP-trial – 65 procent opkomst, vervolgperiode gemiddeld zes jaar – konden nog geen statistisch significante vermindering in darmkankersterfte aantonen.¹⁷⁸ Te verwachten is dat dit op langere termijn wel het geval is.¹⁸⁰ De resultaten van de Britse en Italiaanse studie worden in 2010 verwacht.

7.2 Testprestaties

Er zijn veel aanwijzingen dat sigmoïdoscopie een doeltreffende screeningstest kan zijn. Bij 0,3-0,6 procent van de deelnemers wordt darmkanker vastgesteld en bij 3-7 procent voortgeschreden adenomen.^{29,30,32,181} De uitkomsten van observationele studies en modelberekeningen geven aan dat personen die *deelnemen* aan sigmoïdoscopie-screening hun risico op sterfte aan darmkanker ten minste halveren.¹⁸²⁻¹⁹²

Schattingen van de sensitiviteit van sigmoïdoscopie berusten vooral op studies onder personen zonder darmklachten die coloscopie ondergaan.¹⁹³⁻¹⁹⁸ Als ‘sigmoïdoscopie’ gelden hierbij de bevindingen van coloscopie vanaf de *flexura lienalis* tot de anus (waarbij coloscopie zou zijn gedaan bij gevonden afwijkingen in dit traject). De schattingen komen uit op een sensitiviteit (voor de gehele dikke darm) van 58 tot 75 procent voor darmkanker en van 72 tot 86 procent voor voortgeschreden neoplasie. Deze benadering overschat de sensitiviteit echter om verschillende redenen. Aangenomen wordt namelijk dat alle met coloscopie gevonden afwijkingen tussen *flexura lienalis* en anus ook gevonden zouden worden met echte sigmoïdoscopie-screening, terwijl deze ‘pseudosigmoïdoscopie’ profiteert van de uitgebreidere darmvoorbereiding en waarschijnlijk ook van de grotere ervaring van de endoscopist. Verder wordt met sigmoïdoscopie niet altijd de *flexura lienalis* bereikt.¹⁹⁹ Bovendien gingen deze studies uit van een zeer lage verwijdsdrempel voor coloscopie: het vinden van een adenoom, ongeacht grootte en weefseltype.¹⁹³⁻¹⁹⁸

Een patiëntcontroleonderzoek – een onderzoekstype dat evenmin gevrijwaard is van mogelijke vertekening²⁰⁰ – kwam uit op een sensitiviteit van 53 procent voor darmkanker, ook weer op basis van de locatie van de tumor en ervan uitgaande

dat bij sigmoidoscopie de *flexura lienalis* wordt bereikt en dat het vinden van adenomen, ongeacht hun kenmerken, leidt tot verwijzing voor coloscopie.²⁰¹ Met dezelfde uitgangspunten kwam een onderzoek onder 783 patiënten die in een Rotterdams ziekenhuis coloscopie hadden ondergaan, uit op een maximaal haalbare sensitiviteit van 69 procent.¹⁷⁵

Er zijn nog weinig gegevens over de sensitiviteit van bevolkingsonderzoek met sigmoidoscopie. In de NORCCAP-trial had sigmoidoscopie een sensitiviteit voor darmkanker van 47 procent (berekend op basis van intervalekankers, follow up zeven jaar).¹⁷⁸ Het is niet duidelijk of screening met sigmoidoscopie om de vijf of tien jaar herhaald moet worden.

In CORERO-I werden 5 000 personen uitgenodigd voor sigmoidoscopie-screening.³² Hiervan maakte 32 procent (n=1 522) gebruik. Tien procent van de deelnemers met volledige sigmoidoscopie (n=142) werd verwezen voor coloscopie (verwijscriterium voortgeschreden neoplasie), waarvan er 141 gebruikmaakten. Bij 7,4 procent van de deelnemers aan de screening werden voortgeschreden adenomen vastgesteld en bij 0,6 procent darmkanker (tabel 3).³² In deze eerste screeningsronde werden met sigmoidoscopie ondanks de beduidend lagere deelnamegraad (iFOBT 62 procent, sigmoidoscopie 32 procent) bij meer personen voortgeschreden adenomen gevonden dan met iFOBT₇₅-screening (bij 21 respectievelijk 14 per 1 000 uitgenodigde personen), maar ongeveer even vaak darmkanker (2 tegen 3 per 1 000 uitnodigingen).^{32,202}

De testeigenschappen van sigmoidoscopie-screening hangen af van de verwijzdrempel. Hoe lager deze is des te hoger is de sensitiviteit, maar des te meer deelnemers moeten er worden verwezen voor coloscopie.

De opbrengst van screening hangt sterk af van de endoscopist. De Amerikaanse PLCO-trial en de Europese proefbevolkingsonderzoeken laten grote verschillen zien in detectiecijfer, terwijl de endoscopisten geacht worden volgens hetzelfde protocol te werken.²⁰³⁻²⁰⁶ Dit onderstreept het belang van effectieve kwaliteitsborging.

Wanneer naar aanleiding van sigmoidoscopie-screening darmkanker is vastgesteld, betreft het in ruim 75 procent van de gevallen TNM-stadium I of II.^{28,182,183,207,208} Dit percentage is aanzienlijk gunstiger dan gebruikelijk is voor darmkanker vastgesteld naar aanleiding van klachten (geen screening), met name voor tumoren in het laatste deel van de dikke darm.²⁰⁹ De NORCCAP-trial kwam echter met 64 procent¹⁷⁸ lager uit dan de meeste andere screeningsstudies.

7.3 Acceptatie

Opkomst

In een onderzoek onder 200 patiënten tussen de 50 en 60 jaar van een polikliniek interne geneeskunde in de regio-Maastricht maakte 45 procent gebruik van een schriftelijke uitnodiging voor screening met sigmoïdoscopie.²¹⁰ In de buitenlandse literatuur lopen de opkomstcijfers uiteen van 10 tot 40 procent.^{14,50,182,211} In de Britse en Italiaanse trials naar de doeltreffendheid van een eenmalig aanbod van sigmoïdoscopie was de opkomst 39 respectievelijk 24 procent.^{29,30} In de Italiaanse regio's Piemonte en Veneto maakt 29 procent gebruik van het eenmalige screeningsaanbod.¹⁶⁴ Alleen in Noorwegen is de opkomst beduidend hoger. Aan de NORCCAP-trial deed 68 procent van de beoogde deelnemers mee¹⁷⁹ en aan de *Telemark Polyp Study* (TPS-I) 81 procent.¹⁹⁰ Bevolkingsonderzoek in Noord Europa heeft vaak een opmerkelijk hoge opkomst.¹²⁴ CORERO-I liet echter een opkomst zien van 32 procent voor sigmoïdoscopie tegen 62 procent voor iFOBT-screening.³²

Belasting

Voor sigmoïdoscopie wordt meestal volstaan met minder uitgebreide darmvoorbereiding dan voor coloscopie. In 9-20 procent moet echter een nieuwe afspraak voor sigmoïdoscopie worden gemaakt omdat de darmvoorbereiding onvoldoende was.^{32,181,199} Onderzoek naar de ervaring van de selecte groep mensen die sigmoïdoscopie hebben ondergaan, laat gunstige uitkomsten zien.^{30,212,213}

Afhankelijk van de verwijdsdrempel wordt 5 tot 21 procent van de deelnemers verwezen voor coloscopie.^{29,32,181,199} De mensen bij wie kanker of adenomen zijn verwijderd, krijgen volgens de bestaande richtlijn het advies zich periodiek te laten controleren met coloscopie (surveillance).⁵⁴ Zie verder paragraaf 14.6.

Complicaties

Bij endoscopie is er een (kleine) kans op ernstige complicaties. De kans op perforatie is bij screening met sigmoïdoscopie 0,002 tot 0,003 procent.^{29,30,181,184,190,214-217}

Mensen die coloscopie ondergaan wegens een positieve screeningsuitkomst (FOBT, sigmoïdoscopie) hebben een kans van 0,1 procent op perforatie en een kans van 0,14 procent op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname.^{29,30,88,181,184,218}

7.4 Doelmatigheid en kosteneffectiviteit

CORERO-I wees uit dat er 625 uitnodigingen, 207 sigmoïdoscopieën en 18 coloscopieën nodig zijn om bij één persoon darmkanker te ontdekken. Het vinden van één persoon met voortgeschreden adenomen vergt 48 uitnodigingen, 16 sigmoïdoscopieën en 1-2 coloscopieën.³²

Modelberekeningen voor de *US Preventive Services Task Force* lieten zien dat sigmoïdoscopie screening minder effectief is dan coloscopie of iFOBT-screening.¹⁷⁴

7.5 Nieuwe endoscopische ontwikkelingen

Zie paragraaf 8.5.

7.6 Conclusie

Sigmoïdoscopie kan een doeltreffende screeningsmethode zijn, mits de binnenkort verwachte resultaten van de trials gunstig zijn en de opkomst beduidend hoger is dan 30 procent. De lopende trials betreffen een eenmalig screeningsaanbod. Er zijn geen gegevens over periodiek herhaalde sigmoïdiescreening. De uitkomst van CORERO-I wijst uit dat het onderzoek in geselecteerde centra in hoog volume kan worden uitgevoerd door ervaren endoscopisten (> 200 coloscopieën).

De opkomst is bij sigmoïdoscopie screening beduidend lager dan bij iFOBT-screening. Daarom is bevolkingsonderzoek met alleen sigmoïdoscopie in Nederland niet wenselijk.

Coloscopie

Coloscopie is een techniek waarbij met een video-endoscoop de gehele dikke darm kan worden onderzocht. Dit gebeurt na uitgebreide darmvoorbereiding thuis de dag tevoren. Dit wil zeggen dat door enkele liters van een sterk laxeer-middel te drinken de darm dusdanig gelaxeerd wordt dat er alleen nog vrijwel heldere vloeistof uitgescheiden wordt. Coloscopie geldt als de gouden standaard voor de opsporing van darmkanker en adenomateuze poliepen. Het onderzoek duurt ongeveer twintig minuten. In Nederland wordt doorgaans pijn- en slaapmedicatie (fentanyl, midazolam) toegediend. Poliepen worden zo mogelijk direct verwijderd (poliepectomie); wanneer dit niet mogelijk is, dan wordt weefsel afgenomen (biopsie). Het verwijderde weefsel wordt beoordeeld door de patholoog (zie paragraaf 14.5).

In dit hoofdstuk wordt coloscopie besproken als primaire screeningstest; in figuur 1 aangegeven met de onderste pijl.

8.1 Effectiviteit

Er zijn geen uitkomsten beschikbaar van gerandomiseerde trials naar het effect van coloscopiescreening op sterfte aan darmkanker. Er is wel zo'n studie gaande, de zogenoemde NordICC-trial (*Nordic Initiative on Colorectal Cancer*), waaraan Nederland in het kader van de COCOS-trial (paragraaf 3.4) sinds juni 2009 bijdraagt.^{33,219} De resultaten worden na tien jaar geëvalueerd.

8.2 Testprestaties

Er is wel observationeel onderzoek gedaan, vooral bij patiënten met darmklachten. De resultaten geven sterke aanwijzingen dat coloscopie een doeltreffende screeningstest kan zijn. Zo werd in een Amerikaanse studie onder een hoogrisicogroep van ruim 1 400 patiënten die wegens klachten waren verwezen voor coloscopie én bij wie één of meer adenomen waren verwijderd, in de zes jaar daarna 75 tot 90 procent minder gevallen van darmkanker vastgesteld dan bij leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht.²²⁰ Deze *National Polyp Study* ontmoette veel kritiek, onder meer wegens het ontbreken van een gerandomiseerde opzet. De uitkomsten van latere studies wijzen op een minder groot preventief effect.^{190,201,221-223}

Coloscopie is de meest gevoelige methode voor het opsporen van voortgeschreden neoplasie en wordt beschouwd als gouden standaard.^{157,193,194} Na een negatieve uitkomst van coloscopie blijft de kans op darmkanker ten minste tien tot twintig jaar aanzienlijk verlaagd.^{221,223} Systematische overzichtstudies laten zien dat de test goed presteert. De sensitiviteit voor kanker is vrijwel 100 procent, maar dit geldt niet voor voortgeschreden adenomen. Bepaald met tandem coloscopie (*back-to-back*) – waarbij proefpersonen twee coloscopieën ondergaan door verschillende ervaren endoscopisten – bedraagt de gevoeligheid 90 tot 98 procent voor ‘grote adenomen’ (diameter ≥ 10 millimeter) tegen 87 procent voor ‘kleine adenomen’ (6-9 millimeter).^{224,225} Wanneer de bevindingen bij coloscopie worden gecombineerd met die van CT-colografie (*segmental unblinding*) komt de sensitiviteit voor adenomen ≥ 6 millimeter uit tussen de 88 en 99 procent.^{157,226-228}

Met coloscopie zijn rechtszijdige tumoren moeilijker op te sporen. Daar zijn verschillende redenen voor. De achter- (proximale) kant van darmpluoiën vormt hier een beruchte blinde hoek.^{226,229} Verder hindert onvoldoende darmvoorbereiding vooral het rechtszijdige deel van de dikke darm. Deze twee omstandigheden spelen vooral parten bij het opsporen van vlakke adenomen. Een derde reden is dat dit traject deels buiten beeld blijft bij onvolledige coloscopie (wanneer dus de blindedarm niet bereikt wordt).

Canadese studies geven echter een te somber beeld. In de provincie Ontario werd nagegaan hoeveel van de 31 000 nieuwe patiënten met darmkanker coloscopie hadden ondergaan in de periode van 6 tot 36 maanden voorafgaande aan de diagnose.²³⁰ De onderzoekers concludeerden dat bij 3,4 procent van de patiënten ofwel de diagnose ‘darmkanker’ was gemist ofwel dat er sprake was van een snelgroeiende kanker. Een tweede studie van dezelfde onderzoeksgroep maakte

veel ophef omdat coloscopie wel gepaard ging met minder sterfte aan darmkanker in het linker- (distale) deel van de dikke darm, maar niet met minder sterfte aan darmkanker in het rechter- (proximale) deel.²³¹

Deze studies kregen veel kritiek. Zoals de onderzoekers ook zelf aangaven konden zij geen onderscheid maken tussen screening en coloscopie op medische indicatie. Verder waren de studies gebaseerd op declaratiecodes; een grovere benadering zonder verificatie van endoscopieverslagen met gedetailleerde informatie. Het is dus onbekend hoe vaak de betreffende personen geen complete coloscopie hadden ondergaan, die wel als coloscopie gedeclareerd werd. Bovendien werd slechts 31 procent van de als coloscopie gedeclareerde verrichtingen gedaan door een mdl-arts en voldeden zelfs mdl-artsen vaak niet aan algemeen aanvaarde kwaliteitseisen. De uitkomsten onderstrepen dat coloscopie moet voldoen aan hoge kwaliteitseisen.

Vijf Europese studies geven informatie over de opbrengst van bevolkingsonderzoek met coloscopie. In totaal werden 52 346 personen tussen de 50 en 75 jaar onderzocht. Van hen had 0,8 procent darmkanker en 6,7 procent voortgeschreden adenomen.⁴⁸⁻⁵² Opportunistische screening in Duitsland – met 1 875 708 deelnemers van 55 jaar en ouder in de jaren 2003-2006 – laat een vergelijkbare opbrengst van coloscopie zien. Bij 4,9 procent van de vrouwen en 8,6 procent van de mannen werden voortgeschreden adenomen of darmkanker vastgesteld.²³² In een Italiaans experiment kregen de deelnemers iFOBT, sigmoïdoscopie of coloscopie aangeboden.¹⁸² De opkomst was bij coloscopie weliswaar het laagst, maar daarmee werd toch (per uitnodiging) het vaakst voortgeschreden neoplasie gevonden bij een eerste screeningsronde. Dit kan echter anders komen te liggen bij vergelijking met periodiek herhaalde iFOBT- of simoïdoscopie screening.

Zowel coloscopie als CT-colografie spoorde in een Duitse studie¹⁵⁷ aanzienlijk meer voortgeschreden adenomen op dan een eenmalige iFOBT. Net als bij sigmoïdoscopie hangen de testprestaties echter af van de endoscopist; in het vinden van adenomen zijn er grote verschillen tussen endoscopisten (zie paragraaf 14.4). Een Amerikaanse studie wees uit dat de sensitiviteit van coloscopie voor darmkanker 97 procent bedroeg voor mdl-artsen tegen 87 procent voor niet-mdl-artsen.²³³

Wanneer er bij coloscopie screening darmkanker wordt vastgesteld, gaat het in 77 procent van de gevallen om een vroeg ziektestadium (TNM-stadium I of II).^{51,109,159,193,234-236}

8.3 Acceptatie

Opkomst

Uit attitudeonderzoek onder mensen die geen ervaring met coloscopie hebben, blijkt dat zij na gedetailleerde informatie coloscopie als screeningsmethode minder prefereren dan FOBT-screening.²³⁷ De eerste gegevens over screening met coloscopie laten een opkomst zien van 20 tot 40 procent,^{50,79,122} met uitschieters naar 60 tot 70 procent.^{79,238} Een Amerikaans onderzoek wees uit dat van de mensen die van hun arts een mondeling advies hadden gekregen om zich te laten screenen, 59 procent dit advies opvolgde. Dit percentage liep op tot 71 wanneer er na het advies een brochure thuis toegezonden werd.²³⁹ Voorlopige gegevens van het proefproject in Maastricht komen uit op een opkomst van 41 procent, al is de doelgroep niet representatief voor de algemene bevolking.²⁵

In de VS is coloscopie de favoriete screeningsmethode. Blijkens een landelijke telefonische enquête heeft ruim de helft (56 procent) van de Amerikanen boven de 50 jaar een endoscopisch onderzoek (sigmoïdoscopie, coloscopie) ondergaan in de tien jaar voorafgaand aan de enquête.²⁴⁰ Dit betreft echter lang niet alleen screening. Gegevens van het Clinical Outcomes Research Initiative (CORI) wezen uit dat ongeveer tien procent van de coloscopieën screening betrof.²⁴¹ In Duitsland maakte van oktober 2002 tot januari 2005 nog geen zes procent van de doelgroep gebruik van het coloscopie-aanbod.²⁴¹ In Polen ging het om zo'n 50 000 deelnemers aan opportunistische screening tussen oktober 2000 en december 2004.⁴⁹ Georganiseerd bevolkingsonderzoek lijkt het voor wat betreft coloscopie nauwelijks beter te doen dan opportunistische screening. De Italiaanse haalbaarheidsstudie AMOD telde slechts elf procent deelnemers.²⁴¹

Het invasieve karakter van coloscopie en de noodzaak van uitgebreide darmvoorbereiding weerhouden veel mensen ervan zich te laten screenen.²⁴² Daar staat echter het voordeel tegenover dat men niet vaak gescreend hoeft te worden. Bij coloscopie volstaat een screeningsinterval van tien jaar of mogelijk zelfs eenmalige screening.

Belasting

De darmvoorbereiding – met een sterk laxermiddel of totale darmlavage – is het meest belastende onderdeel van coloscopie. Darmvoorbereiding en nazorg (uitslaapkamer, vervoer naar huis) kosten de betrokkene twee dagen. De uiteindelijk ervaren belasting is minder groot dan wat mensen ervan verwachtten.²⁴³ Een

Australisch onderzoek naar de ervaring van het ondergaan van coloscopie voor screening of surveillance (onder sedatie met propofol) wees uit dat 75 procent van de deelnemers de procedure ‘comfortable’ vond, 23 procent ‘tolerable’ en 2 procent ‘uncomfortable’. Niemand kruiste ‘unbearable’ aan. In veel regio’s voeren ervaren endoscopisten coloscopie uit zonder enige vorm van sedatie. De darmvoorbereiding vond 78 procent van de deelnemers het vervelendste onderdeel.²¹² Van de eerste deelnemers aan het Maastrichtse proefproject vond 80 procent de darmvoorbereiding ‘nogal’ of ‘erg’ onaangenaam.²⁵

Tegenover de belasting van het onderzoek staat dat bijna de helft van de ontdekte darmkankers endoscopisch verwijderd kan worden, wat de patiënt een buikoperatie bespaart.⁵¹

Complicaties

Voor coloscopie als primaire screeningstest is de kans op perforatie respectievelijk een bloeding die ziekenhuisopname nodig maakt 0,05 respectievelijk 0,06 procent.^{109,193,229,234} Latere publicaties over screening op grote schaal vermelden nog lagere cijfers: 0,01 respectievelijk 0,02 tot 0,05 procent.^{49,235,236,244} Een Japans onderzoek vermeldt dat er géén ernstige complicaties waren bij 21 805 coloscopieën zónder poliepectomie.¹⁵⁸ Bij dit onderzoek waren zeer ervaren endoscopisten betrokken, die meer dan 3000 coloscopieën hadden gedaan.

Personen die coloscopie ondergaan wegens een positieve screeningsuitkomst (FOBT, sogmoïdoscopie, colografie) hebben een kans van 0,1 procent op perforatie en een kans van 0,14 procent op een bloeding die noodzaakt tot ziekenhuisopname.^{29,30,88,140,181,184,218}

De meeste screeningsstudies vermelden geen fatale afloop van coloscopie.^{14,29,30,49,51,88,109,140,181,184,193,218,229,234-236,245-248} In Duitsland werden vier sterfgevallen toegeschreven aan coloscopiescreening onder 1,14 miljoen deelnemers (0,0004 procent).²⁴¹ Dit risico is kleiner dan voor patiënten die coloscopie op medische indicatie ondergaan; deze mensen zijn veelal ouder dan deelnemers aan screening en ze hebben vaker darmaandoeningen en andere ziekten. Zelfs voor hen is de kans op een fatale complicatie van coloscopie zeer laag, in de orde van 0,004 procent.²⁴⁹⁻²⁵³ In een onderzoek in de Canadese provincie Ontario – waarbij geen onderscheid gemaakt kon worden tussen screening en coloscopie op medische indicatie – waren drie sterfgevallen zeker, en twee mogelijk aan coloscopie toe te schrijven; een risico van 0,0074 procent (5/67 632).²⁴⁹

8.4 Doelmatigheid en kosteneffectiviteit

Uitgaande van de in paragraaf 5.2 vermelde prevalentiecijfers (0,8 procent darmkanker en 6,7 procent voortgeschreden adenomen) moeten er dertien mensen coloscopie als screeningsmethode ondergaan om bij één van hen darmkanker of voortgeschreden adenomen te vinden; dit getal – *Number Needed to Scope* (NNScope) – is 125 om bij één van hen darmkanker te vinden.

Desondanks wijzen uitkomsten van modelberekeningen op een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding van coloscopiecreening (om de tien jaar of eenmalig).^{126,254-256} Deze uitkomst is echter onzeker, doordat er onvoldoende bewijskracht is voor de grootte van het effect van coloscopiecreening op sterfte aan darmkanker.

8.5 Nieuwe endoscopische ontwikkelingen

Met chromoscopie – coloscopie waarbij de darmwand aangekleurd wordt – zijn meer adenomen op te sporen, maar deze techniek kost veel tijd en lijkt niet geschikt voor screening. Dit laatste geldt ook voor toepassing van *high-definition* endoscopen, autofluorescentie en *narrow band imaging* (NBI)-technieken.^{257,258}

Capsule-endoscopie is een techniek waarbij een capsule wordt ingeslikt die periodiek fotografische opnames maakt tijdens passage door het maagdarmkanaal. Deze beelden worden draadloos overgedragen naar een door de onderzoeker persoon uitwendig gedragen ontvanger. Na vierentwintig uur wordt de ontvanger uitgelezen, en worden de ontvangen beelden op een monitor geanalyseerd. De capsule verlaat na afloop van het onderzoek met de ontlasting het lichaam. Volgens een onderzoek onder 320 patiënten was de sensitiviteit van capsule-endoscopie voor adenomen ≥ 10 mm 64 procent en voor darmkanker 74 procent.²⁵⁹

Capsule-endoscopie is sedert enige jaren breed in gebruik voor het analyseren van met name dunnedarmopathie. De levensduur van de batterij beperkt toepassing als screeningsmethode voor darmkanker. Dit kan worden verholpen door gebruik van capsules: met een vertraagde inschakeling; verlaging van het energie-verbruik; en vergroting van de batterijcapaciteit. Een tweede nadeel is de lange uitleestijd van de ongeveer twee uur durende video-opnamen. Een derde punt is de noodzaak van grondige darmvoorbereiding; de dikke darm moet goed schoon zijn voor capsule-endoscopie met wit licht. Onderzoek om dit probleem te omzeilen, is gaande. Door gebruik te maken van straling met een andere golflengte dan zichtbaar licht zijn de contouren van het darmslijmvlies te detecteren.

Deze en andere technieken zullen binnen de komende zeven jaar capsule-endoscopie naar verwachting als methode voor darmkankerscreening mogelijk maken. Of capsule-endoscopie de screening kan verbeteren moet vervolgens blijken uit gerandomiseerd onderzoek in vergelijking met de bestaande screeningsmethode.³⁷

De afgelopen jaren hebben veel ontwikkelingen geleid tot coloscopen met variabele flexibiliteit, hoge resolutie, *wide-angle* blikveld, kleuringen en uitwendige *tracking* van de intra-abdominale positie van de endoscoop. De methoden beogen het gebruik van de endoscoop te vergemakkelijken en de diagnostische opbrengst te verhogen. In dit kader wordt ook gekeken naar de vorm van de scope zelf: zogeheten *easy scopes* zijn in een testfase; deze scopen zijn met minimale druk eenvoudig door de dikke darm op te voeren.

8.6 Conclusie

Coloscopie is een methode waarmee de gehele dikke darm onderzocht kan worden. Het is de meest gevoelige test voor het opsporen van darmkanker en voortgeschreden adenomen. De belasting voor deelnemers is hoger dan met sigmoidoscopie en de kans op complicaties is iets groter. Deelname aan coloscopie-screening is beduidend lager dan aan iFOBT-screening; daarvan uitgaande is al in een eerste screeningsronde de opbrengst van coloscopie-screening aan darmkanker per uitnodiging lager dan die van iFOBT-screening, en dit verschil neemt alleen maar toe met vervolgronden. Net als bij sigmoidoscopie hangen de testprestaties van coloscopie-screening af van de endoscopist.

Volgens de commissie is coloscopie-screening (nog) niet geschikt voor toepassing als primaire screeningsmethode buiten een wetenschappelijke onderzoeksetting. Er zijn nog geen resultaten van gerandomiseerde trials naar het effect van coloscopie-screening op darmkankersterfte. Het zal nog meer dan tien jaar duren voordat de uitkomst van de NordICC-trial bekend is.

Colografie

Colografie (virtuele coloscopie) is een minimaal invasieve beeldvormende techniek waarmee opnamen van de gehele dikke darm gemaakt kunnen worden om darmkanker of poliepen op te sporen. Dit gebeurt bij voorkeur na beperkte darmvoorbereiding: een dag vezelarm dieet (geen vezelrijke groenten of fruit) en het innemen van een oraal contrastmiddel voor het gelijkmatig aankleuren van ontlastingsresten en vocht (*tagging*). Vóór het onderzoek wordt met een automatische insufflator met drukbegrenzing lucht of kooldioxide in de darm ingebracht via een dunne flexibele canule in het rectum. Door ontplooiing van de darm kunnen poliepen zichtbaar gemaakt worden en op grootte geselecteerd. Voor een betere ontplooiing van de darm en een betere acceptatie wordt via een ader een spierslapper toegediend. Sedatie is niet nodig. Het onderzoek heeft plaats in rug- en buikligging en wordt uitgevoerd door een radiologisch laborant.

Het onderzoek duurt ongeveer vijftien minuten; het feitelijke CT-onderzoek minder dan dertig seconden. Beoordeling heeft plaats door een radioloog, al dan niet met gebruikmaking van software die op het beeldscherm aangeeft waar in de darm verdachte plekken zijn (*computer aided detection*). Het tijdsbeslag van de beoordeling is afhankelijk van de expertise, gebruikte methode en prevalentie van afwijkingen, maar zal voor een ervaren onderzoeker bij bevolkingsonderzoek waarschijnlijk minder dan tien minuten zijn. Uit onderzoek blijkt dat getrainde radiologisch laboranten een CT-colografie ook goed kunnen beoordelen; hun oordeel wijkt niet af van dat van een radioloog.^{260,261}

Naast de beoordeling van de dikke darm, worden ook daarbuiten gelegen structuren geëvalueerd.²⁶² Dit kan een voordeel zijn, als het gaat om een ernstige, behandelbare aandoening, maar ook een nadeel. De kans dat een ernstige, behandelbare aandoening gevonden wordt, is klein voor de doelgroep van bevolkingsonderzoek. Bovendien kan het aandoeningen betreffen – zoals een verwijding van de grote lichaamsslagader – waarbij het nut van vroege opsporing geen uitgemaakte zaak is.²⁶³ Wel duidelijk is dat het rapporteren van afwijkingen buiten de dikke darm het aantal verwijzingen voor diagnostiek kan verdubbelen.^{247,262} Toepassing van een lage stralingsdosis vermindert de beeldkwaliteit buiten de dikke darm en zal naar verwachting het aantal verwijzingen belangrijk verminderen.

Als er poliepen gevonden worden, is alsnog coloscopie nodig om deze te kunnen onderzoeken en verwijderen. De verwijdsdrempel is veelal ≥ 6 millimeter. Er is echter geen overeenstemming over de beste verwijdsdrempel.^{264,265}

Colografie kan met computertomografie (CT) of met magnetische resonantie imaging (MR) worden uitgevoerd. De meeste onderzoeksgegevens hebben betrekking op CT-colografie. Met MR-colografie is tot nu toe maar één studie in een screeningspopulatie uitgevoerd. Dit betrof een cohort van 315 Duitse deelnemers, waarbij met beperkte darmvoorbereiding de sensitiviteit voor ‘grote’ poliepen (≥ 10 millimeter) 70 procent was en de specificiteit 100 procent.²⁶⁶

9.1 Effectiviteit

Er zijn geen resultaten beschikbaar van gerandomiseerde trials naar het effect van colografiescreening op darmkankersterfte.

9.2 Testprestaties

CT-colografie is vooral bij patiënten met darmklachten en personen met familiale belasting onderzocht. Systematische overzichtstudies laten zien dat de test dan goed presteert: vergeleken met coloscopie als gouden standaard heeft CT-colografie een gevoeligheid van 96 procent voor darmkanker.²⁶⁷ Voor patiënten met één of meer ‘grote’ poliepen is de (per-patiënt) gevoeligheid ongeveer 90 procent bij een specificiteit van 95 tot 97 procent.²⁶⁷⁻²⁶⁹ Dit betrof overigens onderzoek onder patiënten met al weer verouderde techniek.

Er zijn enkele gegevens beschikbaar over de testprestaties bij bevolkingsonderzoek die de resultaten van studies in patiëntengroepen ten minste evenaren.^{157,248,264,270} In één van deze studies werd met CT-colografie vrijwel even vaak voortgeschreden neoplasie ontdekt (3,2 procent) als met coloscopie (3,4 pro-

cent).²⁴⁷ In een Duits onderzoek ondergingen 307 deelnemers zowel CT-colografie als coloscopie en werd de vergelijkingsprocedure van *segmental unblinding* toegepast.¹⁵⁷ Hierbij wordt tijdens de coloscopie na elk segment van de dikke darm bekeken wat voor dit segment de CT-colografie te zien gaf. Met deze zeer nauwkeurige vergelijking kwam de sensitiviteit van CT-colografie voor voortgeschreden neoplasie uit op bijna 97 procent.¹⁵⁷

CT-colografie is minder gevoelig voor poliepen en adenomen < 10 millimeter. In de zogeheten ACRIN-screeningstrial van het American College of Radiology was de per-persoon gevoeligheid 78 procent voor adenomen \geq 6 millimeter en 90 procent voor adenomen \geq 10 millimeter.²⁴⁸ In het Duitse onderzoek met *segmental unblinding* waren deze percentages nagenoeg gelijk (91 respectievelijk 92 procent).¹⁵⁷ CT-colografie is mogelijk beter dan coloscopie in het opsporen van rechtszijdige darmkanker.^{247,271}

De specificiteit voor ‘grote’ poliepen is groter dan 95 procent.^{157,229} Een verwijdsdrempel van \geq 6 millimeter leidt ertoe dat ongeveer 15 procent van de deelnemers coloscopie moet ondergaan. Dit betekent onvermijdelijk dat de screeningsuitkomst vaak foutpositief zal blijken te zijn. Bij een verwijdsdrempel van \geq 10 millimeter moet 6-8 procent van de deelnemers coloscopie ondergaan en is de screeningsuitkomst minder vaak foutpositief. De PVW voor voortgeschreden adenomen was volgens een Amerikaanse studie 41 procent bij een verwijdsdrempel van \geq 6 millimeter en 67 procent bij een verwijdsdrempel van \geq 10 millimeter.²⁶⁴ In een andere studie was de PVW 52 procent bij een verwijdsdrempel van \geq 10 millimeter.²²⁹

9.3 Acceptatie

Opkomst

In een Australisch onderzoek deed slechts 28 procent mee aan screening met CT-colografie.²⁷⁰ Een andere Australische studie rapporteerde een nog lagere opkomst (16 procent).¹²² De opkomst voor andere screeningsmethoden was in deze studie echter ook veel lager dan gebruikelijk (voor gFOBt 27 procent).

Belasting

Uitgebreide darmvoorbereiding, zoals toegepast bij coloscopie, blijkt niet nodig te zijn bij colografie.^{272,273} CT-colografie gebeurt bij voorkeur met – de minder belastende – beperkte darmvoorbereiding.^{272,274-276} Sedatie en pijnbestrijding zijn niet nodig. Bij gebruikmaking van een jodiumhoudend contrastmiddel kan een

allergische reactie optreden.²⁷⁷ Die kans is echter minimaal. Bij mensen met een bekende allergie voor jodiumhoudende contrastmiddelen kan een ander contrastmiddel (barium) worden toegepast. Ook de stralingsbelasting van CT-colografie is drastisch verminderd.^{272,278,279}

Daarmee lijken de grootste bezwaren van screenen met CT-colografie van de baan. Uit onderzoek naar de ervaring en voorkeur van patiënten die zowel CT-colografie als coloscopie ondergingen komt een duidelijke voorkeur voor CT-colografie naar voren.^{272,274,280}

Complicaties

Colografie is minimaal invasief; perforatie kan bij CT-colografie voorkomen – althans bij patiënten met darmklachten – met een risico tussen 0,059 en 0,005 procent.²⁸¹⁻²⁸³ Bij het optreden van deze perforaties ging het hier echter niet om screening en werd er geen gebruikgemaakt van de huidige standaard (dunne, flexibele rectumcanule; automatische insufflator met drukbegrenzing; ervaren uitvoerder). Bij de nog beperkte toepassing van CT-colografie als screeningsmethode is er nog geen perforatie gemeld op ruim 17 500 onderzoeken.^{229,247,264,270,281}

9.4 Doelmatigheid en kosteneffectiviteit

De kans op kanker hangt sterk af van de grootte van een poliep.²⁸⁴ Bij colografie bepaalt de grootte van de gevonden afwijking of er een verwijsadvies voor coloscopie volgt; er is mondiaal overeenstemming dat poliepen ≥ 10 millimeter verwijderd moeten worden. De kans dat zulke poliepen kwaadaardig zijn of worden, is in patiëntengroepen 10 tot 15 procent.²⁸⁵ Afwijkingen < 6 millimeter (80 procent van alle poliepen) worden als niet relevant aangemerkt.^{286,287}

Er is echter geen overeenstemming over ‘kleine’ poliepen (diameter 6-9 millimeter).^{264,265} De lage voorspellende waarde van ‘kleine’ poliepen was voor de Working Group on Virtual Colonoscopy reden om te adviseren de CT-colografie na drie jaar te herhalen in plaats van meteen coloscopie te doen.²⁸⁷ Op dit beleid is kritiek geuit; het zou vanuit het standpunt van goede zorg niet te verdedigen zijn.²⁸⁸ Deze kritiek is echter gebaseerd op uitkomsten van klinische studies die niet voor screening hoeven te gelden. Gezondheidswinst van direct uit te voeren coloscopie staat niet vast. Een nieuwe Amerikaanse richtlijn beveelt aan om meteen coloscopie te doen, maar dit is gebaseerd op consensus, niet op bewijzen.²⁸⁶ Gegevens over het natuurlijk beloop van kleine poliepen bieden geen argumenten tegen een afwachtend beleid.²⁸⁹ Zo liet een onderzoek met jaarlijkse endosco-

pische controle van ‘kleine’ poliepen zien dat hun gemiddelde diameter na drie jaar ertoe neigde zelfs iets kleiner te worden.²⁹⁰

Voor patiënten met ‘kleine’ adenomen (6-9 millimeter) is de kans op aanwezigheid van kanker klein, tussen de 0,15 en 0,7 procent.^{285,291-295} Deze kans is in screeningspopulaties tussen de 0,03 en 0,2 procent.^{284,285,296-298} In een Amerikaanse studie naar de opbrengst van CT-colografie hadden alle gevallen van darmkanker en 94 procent van de voortgeschreden adenomen een diameter ≥ 10 millimeter.²⁴⁷ In de ACRIN-trial waren eveneens alle darmkankers 10 millimeter in diameter.²⁴⁸

Bij patiënten met ‘kleine’ poliepen die coloscopie ondergingen, werd voortgeschreden neoplasie vastgesteld bij 3 tot 7 procent van de betrokkenen.^{193,294,295,299} In grote screeningsstudies was de PVW nagenoeg gelijk: tussen 3 en 9 procent.^{157,246,247,284,298}

Een recente kosteneffectiviteitsanalyse³⁰⁰ wees uit dat een verwijdsdrempel van 6 millimeter de voorkeur had boven 10 millimeter, maar hield geen rekening met de verbetering in sensitiviteit van CT-colografie sinds 2005.^{157,247,264}

9.5 Nieuwe ontwikkelingen

CT-colografie gaat gepaard met ioniserende straling. De oorspronkelijke CT-colografieprotocollen waren geënt op de klinische setting met een gemiddelde stralingsdosis van 9 tot 10 milliSievert (mSv).^{301,302} Blijkens een internationale enquête is de dosis bij screening ongeveer 6 mSv.³⁰² De stralingsbelasting blijkt nog veel sterker verminderd te kunnen worden zonder de testprestaties aan te tasten.^{272,278,279} In de COCOS-studie (Amsterdam/Rotterdam) bedraagt de stralingsbelasting 2,2 mSv, hetgeen overeenkomt met de jaarlijkse achtergrondstraling in Nederland. Bij deze stralingsbelasting is – voorzichtig geschat – de kans dat op latere leeftijd door straling kanker ontstaat voor mensen in de leeftijd van de doelgroep voor bevolkingsonderzoek in de orde van 1 op 12 500, maar waarschijnlijk nog lager.³⁰³

Een andere nieuwe ontwikkeling die de testprestaties evenmin benadeelt, is beperkte darmvoorbereiding (oraal contrastmiddel, niet noodzakelijk vezelarm dieet).^{272,273,304-307}

CT-colografie kan ook anders worden toegepast dan als screeningstest, bijvoorbeeld als triage na een positieve FOBT. Van de positieve uitkomsten van FOBT-screening is ongeveer de helft foutpositief: bij coloscopie werd geen voortgeschreden neoplasie gevonden. Dit kan betekenen dat bij coloscopie toch een afwijking gemist is – wat bij grote adenomen het geval kan zijn in 2 tot 10 pro-

cent en bij kanker in ongeveer 1 procent (paragraaf 8.2) van de gevallen – of dat, achteraf gezien, coloscopie niet nodig was.

Kan het aantal onnodige coloscopieën verminderd worden door eerst CT-colografie uit te voeren? Om dit na te gaan zijn ruim 300 deelnemers aan de Nederlandse proefprojecten onderzocht met CT-colografie voorafgaand aan coloscopie.³⁰⁸ Triage met CT-colografie (figuur 1, vierde pijl) bleek echter niet te lonen wegens de grote opbrengst aan voortgeschreden neoplasie bij personen met een positieve iFOBT; een grotere opbrengst dan werd verwacht op grond van eerder onderzoek. Een onderzoek in Italië en België leidde tot dezelfde conclusie.³⁰⁹

Dit kan anders komen te liggen in vervolgronden, doordat er dan dankzij de voorgaande screening minder afwijkingen te vinden zijn en de PVW automatisch lager uitvalt dan bij eerste screening.^{119,164}

CT-colografie kan mogelijk ook een functie hebben bij surveillance van patiënten bij wie adenomen zijn verwijderd of van personen met een familiair verhoogd risico op darmkanker.³⁰⁹ Wel lijken er in deze groepen meer vlakke afwijkingen gevonden te worden die lastiger zijn te detecteren met CT-colografie dan de veel frequenter voorkomende bolvormige poliepen.^{273,310-312}

Nieuw onderzoek naar colografie betreft de ontwikkeling van MR-colografie specifiek gericht op detectie van adenomen met een grote kans op kwaadaardige ontwikkeling. Hierbij wordt onderzoek verricht naar zowel de detectie van de geëigende moleculaire markers als MR-techniek.

9.6 Conclusie

CT-colografie is voor het opsporen van darmkanker en ‘grote’ adenomen nageenough even gevoelig als coloscopie. Vergeleken met coloscopie is CT-colografie minder belastend voor deelnemers en is er een kleinere kans op ernstige complicaties.

Waarom wordt CT-colografie dan toch niet als screeningsmethode aanbevolen? Hiervoor zijn verschillende redenen aan te geven. Er zijn geen resultaten van gerandomiseerde trials naar het effect van screening met colografie op sterfte aan darmkanker. Coloscopie zal toch nog vaak moeten volgen, afhankelijk van het gehanteerde verwijscriterium. Er is geen overeenstemming over of screening ook gericht moet zijn op ‘kleine’ poliepen. De participatiegraad is onbekend; deze wordt momenteel onderzocht in de COCOS-trial. Nog niet duidelijk is hoe om te gaan met afwijkingen die buiten de darm gevonden worden.

Moleculaire tests

De basis van darmkanker ligt in ontregeling van biologische processen in darm-epitheelcellen, vooral door de (meestal niet erfelijke) veranderde functie van oncogenen en tumorsuppressorgenen. Deze ontregeling gaat gepaard met veranderingen in samenstelling of hoeveelheid van moleculen zoals DNA, RNA en eiwit. Deze moleculen – in deze context biomarkers genoemd – kunnen met laboratoriumtests gemeten worden in tumorweefsel, bloed of ontlasting. Het onderzoek op dit gebied richt zich op het ontwikkelen en op grote schaal valideren van biomarkers met betere testkarakteristieken, en het optimaliseren van de testmethodologie. Hiernaast zijn er ontwikkelingen gaande waarbij tumormarkers zichtbaar gemaakt kunnen worden met beeldvormende methoden, zoals PET en MR.

Een aparte plaats nemen biomarkers in het DNA van de kiembaan (geslachts-cellen) in. Zij bepalen de erfelijke aanleg voor darmkanker. Het gaat hier niet alleen om ‘erfelijke darmkanker’ (paragraaf 5.3). Bij de algemene bevolking is er ook sprake van variatie in de erfelijke aanleg voor darmkanker, waarbij variatie in de coderende sequentie binnen bepaalde genen of in het aantal kopieën dat een individu van een bepaald gen bezit per cel, een indicatie geeft van de kans op darmkanker. Kiembaanbiomarkers zouden in principe gebruikt kunnen worden om de selectie van de doelgroep voor screening te verfijnen. Individuele kiembaanbiomarkers hebben echter weinig effect op de kans op darmkanker; juist in combinatie zijn zij bepalend voor dit risico. Onderzoek op dit terrein wordt deels beperkt door de grote variatie in het genoom tussen individuen.

10.1 Tests voor biomarkers in ontlasting

DNA-markers in ontlasting

Wanneer ontlasting een tumor in de darm passeert, worden tumorcellen of celresten meegesleept. Daardoor kan in ontlasting tumor-DNA worden opgespoord; al in 1992 werd gerapporteerd over het zo opsporen van gemuteerd *K-RAS*.³¹³ Later volgden mutaties van *p53* en *APC*³¹⁴⁻³¹⁶ en MSI.^{317,318} De meeste studies zijn uitgevoerd met een combinatie-test en lieten een sensitiviteit voor darmkanker zien tussen de 20 en 73 procent bij een specificiteit van 96 tot 98 procent.³¹⁹⁻³²¹ Verdere technologische ontwikkelingen die tot betere testkarakteristieken leiden zijn tot nu toe slechts in kleine series gerapporteerd.³²²

Een alternatieve benadering voor DNA-tests is het detecteren van specifieke DNA-methyleringsveranderingen: promoterhypermethylering. Deze benadering leidt tot een technisch eenvoudiger uit te voeren test. Van veel genen is bekend dat ze vaak promotermethylering in darmkanker tonen.³²³ Verscheidene van deze genen zijn individueel toegepast in feces-DNA-tests, waarbij een sensitiviteit van 42 tot 94 procent (gemiddeld 69 procent) voor darmkanker en van 31 tot 100 procent (gemiddeld 57 procent) voor voortgeschreden adenomen is gevonden, met een specificiteit van 86 tot 100 procent (gemiddeld 92 procent).³²⁴⁻³²⁹ Tests met combinaties van methyleringsmarkers hadden een sensitiviteit van 75 tot 96 procent (gemiddeld 90 procent) voor darmkanker en van 55 tot 74 procent (gemiddeld 65 procent) voor adenomen, met een specificiteit van 63 tot 96 procent (gemiddeld 85 procent).³³⁰⁻³³²

In Nederland lopen verschillende studies. Voor individuele markers is hierbij een sensitiviteit van 67 tot 97 procent voor darmkanker gevonden, bij een specificiteit van 87 tot 94 procent.^{333,334 335-338} Een combinatie van twee methyleringsmarkers had een sensitiviteit van 12 procent voor voortgeschreden adenomen en van 86 procent voor darmkanker bij een specificiteit van 96 procent.³³⁹ Deze bevindingen worden gevalideerd in het kader van DeCoDe (paragraaf 3.5).

RNA-markers in ontlasting

Ook RNA in ontlasting is onderzocht als biomarker voor darmkanker. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit liggen in hetzelfde bereik als die van DNA-tests.^{332,340-343} Met *microarrays* zijn ook markercombinaties bestudeerd in kleine series, waarbij een sensitiviteit van 78 procent (18/23) werd gevonden voor darmkanker stadium I-III bij een specificiteit van 100 procent.³⁴⁴⁻³⁴⁶

Eiwitmarkers in ontlasting

De iFOBT is in feite een test op een eiwit in ontlasting. Volgens hetzelfde principe zou het mogelijk moeten zijn om tumorspecifieke eiwitten in ontlasting op te sporen. Over het algemeen zijn de testprestaties onvoldoende.³⁴⁷ MCM2 bereikte echter een sensitiviteit van 93 procent bij een specificiteit van 100 procent.³⁴⁸ In een andere studie was de sensitiviteit 82 tot 88 procent en de specificiteit 95 tot 98 procent.³⁴⁹ Deze waarden zijn hoger dan voor eenmalige iFOBT, maar het ging niet om bevolkingsonderzoek.

10.2 Tests voor biomarkers in bloed

DNA-markers in bloed

Bloed laten afnemen is mogelijk minder belastend dan het verzamelen van ontlasting. Bovendien wordt DNA in bloed minder snel afgebroken dan in ontlasting en bevat bloed minder stoffen die interfereren met een PCR-test. Studies die gemuteerd DNA of *APC* in bloedplasma als biomarker gebruikten, vonden echter een sensitiviteit van 50 procent en lager voor darmkanker, terwijl het combineren van markers geen voordeel had.³²²

Naast mutatiemarkers zijn ook methyleringsmarkers onderzocht. Voor individuele markers kwam de sensitiviteit uit op 69 tot 93 procent^{350,351} en met markercombinaties op 57 tot 67 procent bij een specificiteit van 90 tot 99 procent.^{352,353}

RNA-markers in bloed

mRNA-markers in bloed zijn uitgebreid onderzocht, zowel voor het opsporen van darmkanker als voor het monitoren van het ziektebeloop na behandeling. Met de meest gebruikte methode reverse transcriptase PCR (RT-PCR) kan één kankercel worden opgespoord in een achtergrond van tien miljoen andere cellen.³⁵⁴ Omdat wordt aangenomen dat mRNA in bloed onstabiel is, betreffen veel studies mRNA geïsoleerd uit circulerende tumorcellen, waarbij vaak verrijkingmethoden worden gebruikt.^{355,356}

De sensitiviteit van mRNA-markers voor CEA, CK19 en CK20 varieert sterk. De sensitiviteit bereikte met markercombinaties een niveau van 60 tot 89 procent.^{357,358} In studies met gezonde controlepersonen varieerde de specificiteit van 78 tot 100 procent, maar met IBD-patiënten als controle was de specificiteit veel lager.³⁵⁷ Met bepaling van mRNA van verscheidene genen in bloed zijn nieuwe combinaties van genen gevonden die als marker voor darmkanker

gebruikt kunnen worden.³⁵⁹⁻³⁶² Er is echter geen overlap tussen de gevonden genencombinaties; verdere validatie is nodig.

Eiwitmarkers in bloed

Carcinoembryonic antigen (CEA) en *carbohydrate antigens* (CAs, vooral CA19-9) worden nauwelijks gebruikt voor screening vanwege de lage sensitiviteit. Waarden > 50 procent worden alleen gevonden bij patiënten met uitzaaiingen.³⁶³ Andere enkelvoudige eiwitmarkers laten betere resultaten zien en wachten op verdere validatie, zoals sCD26 (90 procent sensitief en specifiek),³⁶⁴ α -defensin (69 tegen 100 procent specifiek),³⁶⁵ Laminin (89 procent sensitief en specifiek),³⁶⁶ en TIMP-1 (60 procent sensitief, 98 procent specifiek).³⁶⁷ TIMP-1 wordt gevalideerd in een (prospectieve) studie met 5 000 personen die tevens coloscopie ondergaan.³⁶⁸

Wat betreft het bepalen van eiwitprofielen met een massaspectrometer (proteomics) is een sensitiviteit en specificiteit van meer dan 90 procent gerapporteerd.³⁶⁹⁻³⁷² Met deze benadering werd voor personen met of zonder adenomen ≥ 1 cm een sensitiviteit van 78 procent gevonden bij een specificiteit van 53 procent.³⁷³

10.3 Conclusie

De ontwikkeling van moleculaire biomarkers verloopt veelbelovend, ook al vormen zij nog geen reëel alternatief voor iFOBT. Er zijn veel kandidaatbiomarkers. Voor verdere ontwikkeling tot een toepasbare test is participatie nodig van industrieën die deze tests kunnen produceren. In praktijk zal dit ertoe leiden dat alleen markers waarvan het intellectueel eigendom beschermd is, verder worden ontwikkeld.

Het is reëel om te verwachten dat een screeningsprogramma op langere termijn kan worden verbeterd door gebruik te maken van moleculaire markers. Hiervoor zijn grootschalige validatiestudies nodig, waarbij de nieuwe test direct vergeleken wordt met iFOBT.³⁷ Deze studies kunnen efficiënt worden uitgevoerd binnen het kader van lopend bevolkingsonderzoek.

Wenselijkheid van bevolkingsonderzoek naar darmkanker, keuze screeningsmethode

11.1 Wenselijkheid van bevolkingsonderzoek

In hoofdstuk 5-10 heeft de commissie screening op darmkanker getoetst aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek en het volgende vastgesteld. Darmkanker is een ernstige ziekte en een omvangrijk gezondheidsprobleem. Als de ziekte vroeg ontdekt wordt, is de overlevingskans veel groter dan in een later stadium (hoofdstuk 5). Darmkanker heeft een langdurig voorstadium dat goed herkenbaar is en betrekkelijk eenvoudig te behandelen. Mocht het tot darmkanker komen, dan duurt het gemiddeld nog bijna zeven jaar voordat er klachten optreden.⁴¹ Daardoor leent het zich goed voor screening. Aangetoond is dat gFOBT-screening de ziektelast en sterfte aan darmkanker kan verminderen. Er zijn verschillende methoden voor vroege opsporing, elk met hun voor- en nadelen. De Nederlandse proefprojecten wijzen uit dat screening op darmkanker (met name iFOBT-screening) aanvaardbaar is voor de bevolking. Er is voldoende bekend over het natuurlijk beloop van de ziekte. Over de therapie voor darmkanker en het voorstadium ervan bestaat overeenstemming. De verhouding tussen kosten en effecten van FOBT-screening is gunstig. De faciliteiten voor nadere diagnostiek zijn echter nog niet toereikend voor een landelijk bevolkingsonderzoek.

De commissie concludeert dat een bevolkingsonderzoek wenselijk is, ervan uitgaande dat de benodigde zorgcapaciteit de komende jaren kan worden opgebouwd (paragraaf 14.8).

11.2 Welke screeningstest?

Met welke screeningstest zijn de meeste levensjaren te winnen? Tabel 4 geeft een overzicht van de te verwachten prestaties en uitkomsten van vijf tests bij eenmalige screening. Als uitgangspunt – voor een onderbouwing zie hoofdstuk 6, 7 en 8 – heeft de commissie de volgende cijfers genomen:

- voor de prevalentie van voortgeschreden adenomen 6,7 procent
- voor de prevalentie van darmkanker 0,77 procent
- voor de deelname aan coloscopie na een positieve screeningstest 90 procent.

Coloscopie is het meest gevoelig voor darmkanker en voortgeschreden adenomen, maar is volgens de commissie (nog) niet geschikt voor toepassing als screeningsmethode buiten een wetenschappelijke setting. Het vergt nog vele jaren onderzoek voordat bekend is hoe groot het effect van coloscopie screening op darmkankersterfte is en wat de meerwaarde is ten opzichte van iFOBT. Ook de onbekende opkomst (naar verwachting niet groter dan 30 procent), de complicatiekans en de benodigde coloscopiecapaciteit pleiten niet voor coloscopie als screeningsmethode.

Vergeleken met coloscopie is CT-colografie nagenoeg even gevoelig voor darmkanker en poliepen ≥ 10 millimeter, minder belastend voor deelnemers, en is de kans op ernstige complicaties aanzienlijk kleiner. Tegen colografie pleiten de onbekende opkomst, het ontbreken van bewijskracht voor de effectiviteit van screening, en de stralingsbelasting.

Tabel 4 Te verwachten uitkomsten voor vijf screeningstests bij één screeningsronde. Procenten.

Screeningsmethode	Sensitiviteit voor voortgeschreden adenomen	Sensitiviteit voor darmkanker	PVW voor voortgeschreden adenomen	PVW voor darmkanker	Complicatiekans zonder vervolgonderzoek (coloscopie)	Complicatiekans incl. coloscopie	Opkomst
Coloscopie	>90	97	6,7	0,8	0,1	n.v.t.	20-25?
CT-colografie	>90	97	40-67, afhankelijk van verwijsdrempel	5-9, afhankelijk van verwijsdrempel	zeer klein (waarschijnlijk < 0,00005)	0,02	35?
gFOBT	12	20	41	10	0	0,006	47
iFOBT ₇₅	27	65	40	8	0	0,017	60
Sigmoidoscopie	55	60	79	6	0,002	0,026	30

gFOBT-screening is de enige bewezen effectieve methode: zij vermindert darmkankersterfte met 15 procent en de incidentie van darmkanker met 17 procent. De opkomst en de sensitiviteit van de test laten echter te wensen over.

De resultaten van proefbevolkingsonderzoek in Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam tonen overtuigend aan dat met iFOBT-screening een aanzienlijk grotere opkomst en opbrengst bereikt kan worden dan met gFOBT-screening. De commissie verwacht dan ook dat iFOBT-screening aanzienlijk effectiever is, niet alleen in het verminderen van darmkankersterfte, maar ook in het voorkómen van darmkanker. Hiervoor is weliswaar geen direct bewijs, maar de tests berusten op hetzelfde principe van het aantonen van sporen bloed in ontlasting en bovendien werden zij op basis van randomisatie rechtstreeks met elkaar vergeleken. De screeningskosten zijn nagenoeg gelijk. Hoewel er met iFOBT-screening meer coloscopieën nodig zijn dan met gFOBT-screening, is iFOBT-screening kosteneffectiever (paragraaf 12.1).

Als alternatief voor iFOBT-screening overwoog de commissie sigmoïdoscopie-screening eens per vijf of tien jaar. Sigmoïdoscopie-screening is haalbaar bij voldoende capaciteit,³² heeft naar verwachting een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding en kan een adequate screeningsmethode zijn, mits de binnenkort verwachte resultaten van de screeningstrials in Engeland en Italië conform de verwachting gunstig zijn, en de opkomst beduidend hoger is dan 30 procent. Op basis van de verschillen in opkomst tussen iFOBT- en sigmoïdoscopie-screening is bevolkingsonderzoek met alleen sigmoïdoscopie in Nederland niet wenselijk.

Tabel 4 is gebaseerd op één screeningsronde. Dit houdt geen rekening met de verschillen in screeningsinterval en onderschat de uitkomsten van tweejaarlijkse iFOBT-screening in vergelijking met die van vijf- of tienjaarlijkse sigmoïdoscopie. Met tweejaarlijkse iFOBT-screening worden er uiteraard bij meer mensen kanker en voortgeschreden adenomen gevonden dan bij één ronde en neemt de (programma)sensitiviteit toe; voor darmkanker na twee of drie ronden naar verwachting tot 80 à 90 procent (paragraaf 6.2.2). Dit betekent dat de programma-sensitiviteit van tweejaarlijkse iFOBT-screening die van vijf- of tienjaarlijkse sigmoïdoscopie overtreft. Modelberekeningen wijzen uit dat tweejaarlijkse iFOBT₇₅-screening met een opkomst van 60 procent (scenario 4 van tabel 12), jaarlijks 1 428 sterfgevallen door darmkanker voorkomt (gemiddeld over dertig jaar). Om één sterfgeval door darmkanker te voorkomen moeten 785 mensen een iFOBTdoen en 71 mensen coloscopie ondergaan.

De keerzijde van screenen op kanker is overdiagnose. Dit is echter bij screenen op bijvoorbeeld prostaatkanker en neuroblastoom een veel omvangrijker probleem dan bij borst- en darmkankerscreening.^{43,374} Bij invoering van bevolkings-

onderzoek naar darmkanker zullen de eerste tien jaar meer gevallen van darmkanker aan het licht komen dan zonder screening het geval zou zijn; met een piek van +25 procent in jaar 4 en 5. Deze toename wordt blijkens modelberekeningen geheel gecompenseerd door een afname in de daaropvolgende twee decennia (tabel 14). Dit neemt niet weg dat er mensen zijn bij wie via screening darmkanker wordt vastgesteld die in een situatie zonder screening zouden zijn overleden aan iets anders, voordat darmkanker tot klachten geleid zou hebben. Een grotere mate van overdiagnose en overbehandeling betreft echter het verwijderen van adenomen bij personen met een positieve iFOBT. Lang niet alle adenomen worden kwaadaardig. Het gaat hier echter – anders dan bijvoorbeeld bij prostaatkanker – om een betrekkelijk kleine ingreep, met een aanzienlijk kleinere kans op complicaties.

Overigens lijkt iFOBT-screening voorstadia met een aanzienlijk grotere kans om kwaadaardig te worden, selectiever op te sporen dan coloscopie of sigmoidoscopie. Er zijn namelijk aanwijzingen dat verwijdering van vooral grote adenomen de incidentie van darmkanker doet afnemen.¹⁰⁷ Ongeveer 60 procent van de personen met adenomen die opgespoord worden met iFOBT-screening heeft grote adenomen,^{27,165} tegen ongeveer 25 procent bij endoscopie-screening.^{49,51,145,157,158,163,193,199}

Overdiagnose bij darmkankerscreening is nog niet goed gekwantificeerd, maar lijkt geen groot probleem in verhouding tot de voordelen van screening, mits de surveillancerichtlijnen (14.6) terughoudend zijn.

Tabel 5 geeft de relatieve waardering in plussen en minnen weer die de commissie toekent aan de verschillende screeningsmethoden. Op basis van eenvoud, acceptatie, testeigenschappen en veiligheid vindt de commissie iFOBT-screening de meest geëigende strategie voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

Tabel 5 Relatieve waardering screeningsmethoden.

	gFOBT	iFOBT ₇₅	Sigmoido- scopie	Coloscopie	CT-cografie	Moleculaire markers
Opkomst	+	++	-	?	?	?
Bewijskracht	++	+	±	±	±	±
Testprestaties	±	++	+±	++	++	+
Weinig belastend	+	++	-	--	±	+
Weinig riskant	++	++	+	--	+	++
Kosteneffectiviteit	+	++	+?	+?	?	?
Minder beslag op curatieve zorg	++	+	-	--	-	?

11.3 Toekomstbestendigheid

De minister vroeg welke nieuwe testmethoden en innovaties van bestaande methoden voor darmkankerscreening naar verwachting op middellange termijn (binnen vijf tot zeven jaar) toepasbaar zijn in een landelijk screeningsprogramma. Dit met het oog op een toekomstbestendige infrastructuur voor het bevolkingsonderzoek.

De commissie verwacht binnen tien jaar geen resultaten van trials naar de werkzaamheid van screening met coloscopie of colografie. Indien er binnen vijf jaar geschikte kandidaten voor screening op biomarkers in bloed of ontlasting beschikbaar komen, duurt het nog eens zo lang om de meerwaarde ervan te onderzoeken boven de iFOBT. Voordat een nieuwe screeningstest geïntroduceerd kan worden, moet de superioriteit hiervan zijn aangetoond met gerandomiseerd onderzoek in directe vergelijking met de bestaande test.³⁷ Een dergelijke trial is goed uit te voeren binnen het kader van het screeningsprogramma.^{10,124,375} Maar dan nog duurt zo'n trial jaren. Bovendien moeten modelberekeningen uitwijzen of de nieuwe test doelmatiger is dan iFOBT-screening.

Als aan de zojuist genoemde voorwaarden wordt voldaan, kan de nieuwe test worden ingepast in de bestaande infrastructuur. Belangrijke onderdelen van een screeningsprogramma naar darmkanker die er altijd moeten zijn, zijn het oproepsysteem en coloscopiecapaciteit voor het vervolgtraject. De commissie verwacht niet dat de nu benodigde coloscopiecapaciteit na de aanvankelijke stijging bij de invoering van een bevolkingsonderzoek, sterk zal gaan dalen en grotendeels overbodig worden.

Wanneer de resultaten van de sigmoïdoscopie-screeningstrials in Engeland en Italië^{29,30} beschikbaar komen – naar verwachting in 2010 – en de met MISCAN-Colon gesimuleerde sterftevermindering bevestigen – wat het geval was met de voorlopige NORCCAP-resultaten¹⁷⁸ voor incidentie en darmkankersterfte – zou overwogen kunnen worden een haalbaarheidsstudie te doen naar sigmoïdoscopie-screening in combinatie met iFOBT-screening, waarbij mensen de keuze krijgen tussen beide methodes. Als de uitkomst van de haalbaarheidsstudie positief is, het tweekeuzenprogramma effectiever en doelmatiger blijkt te zijn in directe vergelijking met iFOBT-screening alleen (zie ook paragraaf 12.1), en besloten wordt dit tweekeuzenprogramma in te voeren, dan moet de bestaande infrastructuur worden uitgebreid met screeningscentra. Van kapitaalvernietiging is ook dan

geen sprake. Dit neemt niet weg dat overschakelen een hele onderneming zou zijn met een doelgroep van 3,5 miljoen.

11.4 Conclusie

De commissie vindt iFOBT-screening de meest geëigende testmethode voor een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Zij concludeert dat de infrastructuur voor een iFOBT-sceeningsprogramma toekomstbestendig is. De commissie adviseert om het screeningsprogramma zo op te zetten dat trials naar betere testmethoden als flankerend onderzoek binnen de context van het lopende bevolkingsonderzoek uitgevoerd kunnen worden.

In het volgende hoofdstuk bespreekt de commissie de kosteneffectiviteit van FOBT-screening en werkt zij de screeningsstrategie verder uit.

Kosteneffectiviteit en keuze screeningsstrategie

12.1 Kosteneffectiviteit

Voor het berekenen van de kosten en effecten van bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland hebben we gebruikgemaakt van het computermodel MISCAN-Colon. MISCAN-Colon werd ontwikkeld door het ErasmusMC in samenwerking met het National Cancer Institute in de VS.^{376,377} Het is een micro-simulatiemodel waarmee individuele levensgeschiedenissen gesimuleerd worden van geboorte tot overlijden, met daarin het eventueel ontwikkelen van darmkanker. Een levensgeschiedenis wordt eerst gesimuleerd zonder screenen en vervolgens met screenen. Het effect van screenen wordt bepaald door vergelijking van beide situaties.

Met MISCAN-Colon zijn kosten en effecten berekend van verschillende screeningsstrategieën voor bevolkingsonderzoek in Nederland. Kosteneffectiviteitsanalyse is gedaan voor gFOBT (HCII) en iFOBT (OC-Sensor); voor iFOBT zijn als verwijdsdrempel doorgerekend: 50, 75, 100, 150 en 200 ng/ml. Er zijn ook voorlopige berekeningen gemaakt voor sigmoïdoscopiecreening.

Tabel 6 Modelaanname.

Variabele	Basisanalyse	Sensitiviteitsanalyse	
		laag	hoog
Disconto	3 procent, voor zowel kosten als gewonnen levensjaren	4 procent voor kosten en 1,5 procent voor gewonnen levensjaren	
Belasting screening	Geen	2 uur voor FOBT en 2 dagen voor coloscopie	
Correlatie sensitiviteit	Geen	74 procent van de voortgeschreden adenomen bloedt niet en is daardoor niet detecteerbaar door FOBT	
Fatale complicatie na coloscopie	1 per 10 000	0	1 per 1000 met lesie, 1 per 10 000 zonder lesie
Kosten FOBT	Zie tabel 8	50%	200%
Kosten coloscopie	303 euro zonder poliepectomie 393 euro met poliepectomie	50%	200%
Kosten complicaties na coloscopie	1 250 euro (2,4 euro per 1 000 coloscopieën)	50%	200%
Kosten behandeling	Zie tabel 9	50%	200%

Modelaanname

De gesimuleerde screeningsstrategieën hebben alle een looptijd van dertig jaar en verschillen in beginleeftijd (45, 50, 55 en 60 jaar), eindleeftijd (70, 75, 80 jaar) en screeningsinterval (één, anderhalf, twee en drie jaar). Voor de situatie zonder bevolkingsonderzoek is uitgegaan van het jaar 2005, waarna alleen rekening wordt gehouden met demografische veranderingen, maar niet met mogelijke trends in bijvoorbeeld incidentie en behandeling. De verschillen in kosten en effecten worden over een periode van 100 jaar bekeken; de totale populatie van 2005 is dan vrijwel geheel gevolgd tot overlijden.

De kosten (tabel 8 en 9) behelzen: de organisatie; screening; diagnostiek (coloscopie, pathologie); en behandeling voor darmkanker. De organisatiekosten (tabel 8) bestaan uit overheadkosten en kosten voor het uitnodigen van individuen, gebaseerd op de kosten in het huidige bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker, aangepast aan FOBT-screening. De screeningskosten betreffen de test, inclusief analyse, en coloscopie na een positieve FOBT. Er is in de basisanalyse geen rekening gehouden met de te verwachten schaalvoordelen bij landelijke uitbreiding van de screening. Wel is rekening gehouden met coloscopieën die volgens de huidige CBO-richtlijn nodig zijn voor surveillance van personen bij wie adenomen zijn gevonden. De kosten van screening zijn zo veel mogelijk

gebaseerd op werkelijk gemaakte kosten in CORERO-I. De therapiekosten (tabel 9) zijn gebaseerd op DBC-tarieven.

Er is gediscoteerd met 3 procent per jaar, voor zowel kosten als effecten. In een sensitiviteitsanalyse zijn kosten met 4 procent per jaar gediscoteerd en gewonnen levensjaren met 1,5 procent, conform richtlijnen van het College voor Zorgverzekeringen voor farmaco-economische analyses (http://www.cvz.nl/resources/rpt0510_richtlijnen_FEO_tcm28-17860.pdf).³⁷⁸

De sensitiviteit van gFOBT voor darmkanker (tabel 7) is gebaseerd op een analyse waarbij het model gekalibreerd is op de screeningstrials in Funen, Nottingham en Minnesota.⁴¹ De overige testkarakteristieken van gFOBT en iFOBT bij verschillende verwijdsdrempels zijn zo gekozen dat ze goed overeenkomen met bevindingen in de literatuur en de Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken (tabel 10). Met name is de sensitiviteit van de iFOBT₁₀₀ voor darmkanker gemiddeld 70 procent en van de HCII-test 40 procent (een verhouding die ook in de literatuur wordt gevonden).¹¹⁸ De sensitiviteit is opgesplitst in een lage sensitiviteit – voor het eerste deel van preklinische darmkanker – en een hogere sensitiviteit: voor het laatste traject, voordat darmkanker klinisch manifest wordt. De verhouding van beide is genomen als de geschatte verhouding voor HCII (namelijk als 18 staat tot 51).⁴¹ Tabel 10 laat zien dat de door het model voorspelde detectiecijfers met deze aannamen voor sensitiviteit goed overeenkomen met de waargenomen detectiecijfers in de drie Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken. Naast de basisanalyse is een sensitiviteitsanalyse gedaan om na te gaan hoe gevoelig de KEA-resultaten zijn voor bepaalde aannamen.

De resultaten in termen van gewonnen levensjaren zijn niet gecorrigeerd voor kwaliteit van leven (QALY's), omdat daar nagenoeg geen onderzoeksgegevens over zijn.³⁷⁹ Hierbij moet worden bedacht dat het voorkómen van darmkankersterfte en het voorkómen van uitgezaaide darmkanker gelijke tred houden. Gezien de ernst van de ziekte betekent vermindering van darmkankersterfte een sterke positieve invloed op de kwaliteit van leven.

Tabel 7 In de modelberekeningen aangenomen testkarakteristieken van gFOBT en iFOBT bij verschillende verwijdsrempels (ng/ml). Percentages.

Test	Specificiteit (per persoon)	Sensitiviteit (per lesie)				
		Darmkanker lang vóór klinisch stadium	Darmkanker kort vóór klinisch stadium	Adenoom ≥ 10 mm	Adenoom 6-9 mm	Adenoom ≤ 5 mm
gFOBT	98,9	18,2	50,8	6,5	1,3	0
iFOBT ₂₀₀	98,7	46,0	80,0	10,6	2,0	0
iFOBT ₁₅₀	98,3	47,0	81,0	12,2	2,3	0
iFOBT ₁₀₀	97,8	51,0	83,0	13,0	4,0	0
iFOBT ₇₅	97,0	56,0	85,5	15,2	4,1	0
iFOBT ₅₀	95,8	61,0	88,0	16,7	8,4	0

Tabel 8 Kosten van screening. Euro's.

Test	Per uitnodiging		Per onderzoek	Totale kosten per uitnodiging (bij realistische opkomst)
	Test	Organisatie ^a	Analyse	
gFOBT (HCII)	2,82	11,23	1,90	15,19 ^b
iFOBT (OC-Sensor)	1,24	13,61	4,37	17,48 ^b

^a Het verschil tussen de organisatiekosten voor iFOBT en gFOBT wordt veroorzaakt door hogere verzendkosten voor het versturen van vloeistof in geval van iFOBT.

^b Totale kosten zijn lager dan som van afzonderlijke onderdelen, omdat rekening is gehouden met realistische opkomst. Voor niet-ingestuurde FOBTs hoeven geen analysekosten gemaakt te worden.

Tabel 9 Kosten van behandeling. Euro's.

Stadium	Initiële kosten	Vervolgkosten (per jaar)	Terminaal stadium bij overlijden aan darmkanker	Terminaal stadium bij een andere doodsoorzaak	Totale gemiddelde behandelkosten per diagnose ^a
I	12 500	340	17 500	4 400	20 700
II	17 000	340	17 500	4 000	23 300
III	21 000	340	18 500	5 200	27 000
IV	25 000	340	25 000	14 000	24 000

^a na correctie voor overleving, verdeeld naar leeftijd

Tabel 10 Gemodelleerde (geobserveerde) testpositieven en detectiecijfers per 100 gescreende individuen voor gFOBT en iFOBT bij verschillende verwijdsdrempels (ng/ml).

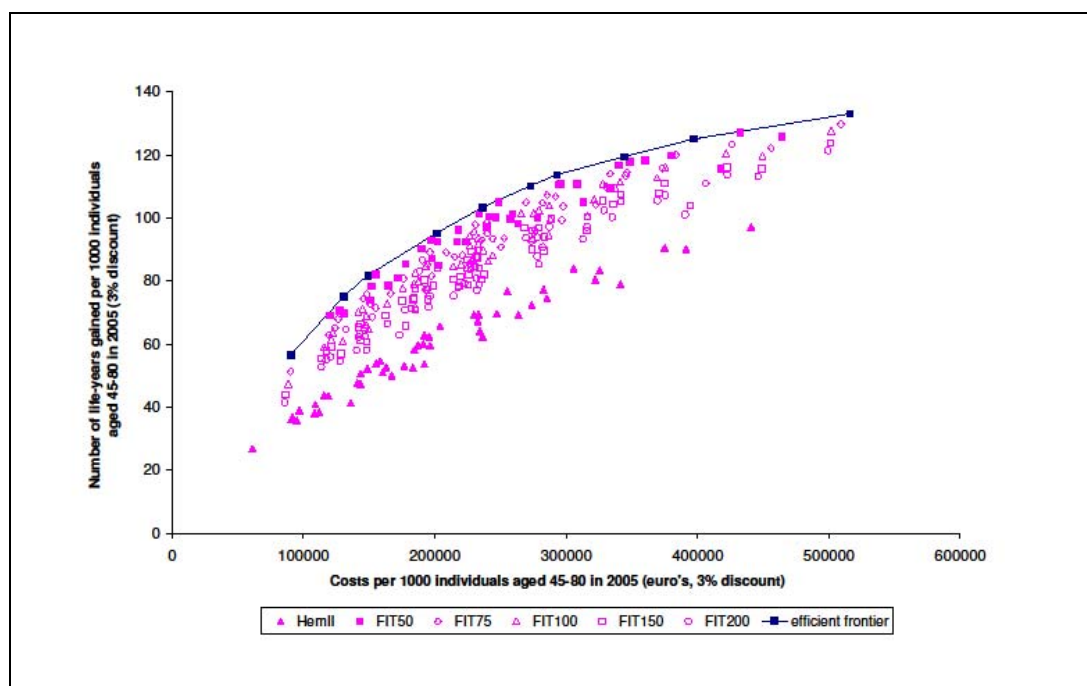
Test	Positieve test	Geen adenomen of darmkanker	Detectiecijfer darmkanker	Detectiecijfer voortgeschreden adenomen*	Detectiecijfer nietvoortgeschreden adenomen ^a
gFOBT	2,5 (2,5)	98,5 (98,5)	0,20 (0,24)	0,98 (0,97)	0,35 (0,33)
iFOBT ₂₀₀	3,7 (3,7)	97,6 (97,6)	0,39 (0,39)	1,54 (1,54)	0,48 (0,48)
iFOBT ₁₅₀	4,4 (4,4)	97,2 (97,2)	0,40 (0,40)	1,78 (1,82)	0,59 (0,58)
iFOBT ₁₀₀	5,3 (5,3)	96,8 (96,8)	0,42 (0,42)	1,98 (2,01)	0,83 (0,80)
iFOBT ₇₅	6,4 (6,4)	96,3 (96,3)	0,45 (0,45)	2,30 (2,27)	0,99 (1,02)
iFOBT ₅₀	8,4 (8,4)	95,2 (95,3)	0,48 (0,48)	2,73 (2,71)	1,57 (1,54)

^a voortgeschreden adenoom ≥ 10 mm, met $\geq 25\%$ villeus weefsel of met hooggradige dysplasie

Resultaten

Figuur 2 laat zien dat in alle gesimuleerde scenario's iFOBT gFOBT 'domineert.' Dit wil zeggen dat iFOBT-screening effectiever is dan gFOBT-screening bij gelijke of lagere kosten. In geen van de beschouwde scenario's is screening kostenbesparend. Wat de verwijdsdrempel betreft domineert 50 ng/ml in alle gesimuleerde iFOBT-scenario's hogere verwijdsdrempels (figuur 2). iFOBT₅₀ is kosteneffectiever dan ruimere leeftijdsgrenzen (dan 60-69 jaar) of een korter interval dan drie jaar. Bij iedere intensivering qua leeftijdsgrens en screeningsinterval geldt – zoals verwacht (verminderende meeropbrengst) – dat de kosteneffectiviteit minder gunstig wordt. De volgorde waarin men opeenvolgende alternatieve intensiteitsniveaus van screening uit oogpunt van kosteneffectiviteit zou moeten overwegen, is als volgt (tabel 11). De laagste kosten per gewonnen levensjaar heeft screenen tussen de 60 en 70 jaar (tabel 11, scenario 1); vervolgens kan men overwegen de beginleeftijd te verlagen naar 55 jaar (scenario 2); vervolgens later eindigen, op 75 jaar (scenario 4). Het is dus kosteneffectiever om mensen tussen de 70 en 75 jaar te screenen dan mensen tussen de 50 en 55 jaar. Het aantal gewonnen levensjaren tussen de 50 en 55 jaar is kleiner dan tussen de 70 en 75 jaar. De door de Raad van de Europese Unie aanbevolen leeftijdsgrenzen van 50 tot 75 jaar worden gedomineerd door efficiëntere scenario's.

Uitgaande van een opkomst per ronde van 60 procent, is de kosteneffectiviteit vergelijkbaar met die bij 100 procent deelname. Dit komt doordat de screeningskosten gemaakt voor individuen die niet meedoen, goedge maakt worden door de besparingen van de gemiddeld langere screeningsintervallen; mensen slaan immers af en toe een ronde over. Daardoor wordt het uitnodigen met kortere intervallen ook relatief gunstiger. Het feit dat een deel van de doelgroep zich



NB HemII staat voor HCII en FIT staat voor iFOBT

Figuur 2 Kosten en gewonnen levensjaren per 1 000 individuen in de leeftijd van 45 tot 80 jaar, van schema's bij verschillende begin- en eindleeftijden, screeningsintervallen en tests (volledige deelname).

niet aan het aanbevolen schema houdt, is echter geen reden om aan de hele doelgroep een suboptimaal schema aan te bevelen. Men kan voor het bepalen van de optimale strategie beter uitgaan van berekeningen waarbij men zich wél aan het schema houdt (tabel 11).

De kosteneffectiviteit van een schema wordt steeds uitgedrukt in extra kosten per extra gewonnen levensjaar incrementele of marginale kosteneffectiviteitsverhouding (ICER) ten opzichte van een stap minder intensief screenen. Voor tweejaarlijkse screening tussen de 55 en 75 jaar (tabel 11, scenario 4) bedraagt dan de ICER – ten opzichte van scenario 3 – 3 900 euro. Bij ruimere leeftijdsgrenzen, 50 tot 80 jaar, wordt de ICER 5 800 euro en bij nog verdere intensivering (scenario 10) 14 900 euro.

Bij beoordeling van de doelmatigheid van preventieprogramma's wordt in Nederland voor de ICER dikwijls een grenswaarde van 20 000 euro gebruikt. Deze grenswaarde wordt dus niet overschreden.

Tabel 11 Resultaten van efficiënte FOBT-programma's voor individuen die elke screeningsronde deelnemen (100 procent opkomst). Alle tien schema's zijn met iFOBT₅₀ (gFOBT en iFOBT met hogere verwijdsrempels dan 50 ng/ml worden gedomineerd).

Nr	Begin- en eindleeftijd, interval (jaar), zend aantal screeningsjarigen in 2005	Kosten per duizend 45-80-jarigen in 2005 ^a (euro) ^a	Gewonnen levensjaren per duizend 45-80-jarigen in 2005 ^a	ICER ^a (euro per gewonnen levensjaar)	Totale kosten per jaar in Nederland (miljoen euro) ^b	Aantal voorkomen sterfgevallen per jaar in Nederland	Gemiddelde kosteneffectiviteit ^c (euro per gewonnen levensjaar)
1	60-69, 3, 4	91 000	57	1 600	6,5	1 420	1 600
2	55-70, 3, 6	131 000	75	2 200	11,7	1 780	1 700
3	55-73, 3, 7	149 000	82	2 800	15,1	2 040	1 800
4	55-75, 2, 11	201 000	95	3 900	23,9	2 420	2 100
5	55-74,5, 1,5, 14	237 000	103	4 300	31,5	2 580	2 300
6	55-79, 1,5, 17	273 000	110	5 300	39,9	2 890	2 500
7	50-80, 2, 16	293 000	114	5 800	45,2	2 900	2 600
8	50-80, 1,5, 21	344 000	119	8 900	55,4	3 030	2 900
9	45-79,5, 1,5, 24	397 000	125	9 400	67,3	3 040	3 200
10	45-80, 1, 36	516 000	133	14 900	96,7	3 230	3 900

^a disconto 3 %; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio

^b disconto 0 %

^c t.o.v. geen screening

De commissie heeft bedenkingen bij een verwijdsrempel van 50 ng/ml, zeker in de invoeringsfase (zie 12.2). Wanneer iFOBT₅₀ in de kosteneffectiviteitsanalyse buiten beschouwing wordt gelaten, blijven de optimale schema's bijna hetzelfde, maar nu met een iFOBT met een verwijdsrempel van 75 ng/ml (tabel 12).

Sensitiviteitsanalyse

In een nadere analyse is rekening gehouden met de belasting van screening en met correlatie tussen testresultaten in opeenvolgende screeningsrondes (een eenmaal gemist voortgeschreden adenoom heeft de volgende keer een vergrote kans weer gemist te worden). Tevens zijn er alternatieve aannamen gedaan over de kosten (van iFOBT, coloscopie en therapie) en over de kans op complicaties na coloscopie (tabel 6).

De verwijdsrempel van 50 ng/ml blijft gunstig onder alle alternatieve aannamen. Als de coloscopiekosten tweemaal hoger zijn dan verondersteld in het basisscenario, wordt naast 50 ng/ml ook 75 en zelfs 100 ng/ml een efficiënte verwijdsrempel.

Tabel 12 Resultaten van efficiënte FOBT-programma's wanneer iFOBT₅₀ buiten beschouwing blijft (volledige deelname). Alle efficiënte scenario's zijn nu met iFOBT₇₅.

Nr	Begin- en eindleeftijd, interval (jaar), zend aantal screenings jaren in 2005 (euro) ^a	Kosten per duizend levensjaren per 45-80-jarigen in 2005 ^a	Gewonnen levensjaren per 45-80-jarigen in 2005 ^a	ICER ^a (euro per gewonnen levensjaar)	Totale kosten per jaar in Nederland (miljoen euro) ^b	Aantal voorkomende sterfgevallen per jaar in Nederland	Gemiddelde kosteneffectiviteit ^c (euro per gewonnen levensjaar)
1	60-69, 3, 4	90 000	51	1 800	10	1 290	1 800
2	55-70, 3, 6	126 000	68	2 200	15	1 600	1 900
3	55-69, 2, 8	148 000	76	2 800	17	1 750	1 900
4	55-75, 2, 11	196 000	89	3 600	27	2 270	2 200
5	55-74,5; 1,5; 14	231 000	98	4 000	35	2 450	2 400
6	55-79, 1,5, 17	270 000	105	5 400	44	2 770	2 600
7	50-80, 2, 16	285 000	107	6 900	48	2 760	2 700
8	50-80, 1,5; 21	333 000	114	7 200	57	2 930	2 900
9	45-79,5; 1,5; 24	384 000	120	8 200	68	2 940	3 200
10	45-80, 1, 36	509 000	130	13 000	100	3 170	3 900

^a disconto 3 %; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsverhouding

^b disconto 0 %

^c t.o.v. geen screening

De 20 000-eurogrens wordt pas overschreden bij jaarlijks screenen en een aantal alternatieve modelaannamen, met name wanneer per coloscopie twee levensdagen en per iFOBT twee uur als verloren worden beschouwd, of wanneer de kosten per iFOBT of per coloscopie verdubbelen. Bij 1,5 en 4 procent discontering is de ICER onder deze aanamen ook bij jaarlijks screenen nog onder de 20 000 euro.

Rekening houdend met 25 procent lagere initiële behandelkosten van patiënten met darmkanker in stadium I blijven de efficiënte strategieën dezelfde. De kosten worden lager doordat deze patiënten endoscopisch behandeld kunnen worden en de ICER gunstiger: 3 500 euro voor tweejaarlijks screenen tussen de 55 en 75 jaar en 5 100 euro tussen de 50 en 80 jaar. Bij intensievere schema's wordt de invloed op de ICER steeds kleiner. De kosteneffectiviteit van jaarlijks screenen tussen de 45 en 80 jaar blijft daardoor hetzelfde.

De behandelkosten (tabel 9) zijn conservatief geschat. Voor stadium III-IV liggen zij slechts 3 000 tot 7 000 euro boven die voor stadium I, terwijl het gebruik van chemotherapie bij uitgezaaide colonkanker sterk is toegenomen. In Zuid-Oost Nederland steeg het gebruik bij patiënten onder de 70 van 24 procent in de jaren 1990-1994 naar 58 procent in 2000-2004, en bij oudere patiënten van 2 naar 23 procent.⁸² Volgens een Frans onderzoek naar directe medische kosten voor 384 darmkankerpatiënten in 2004 waren de initiële kosten 17 596 euro voor

stadium I en 35 059 euro voor stadium IV.³⁸⁰ De kosten voor stadium III en IV zijn sindsdien belangrijk gestegen door toepassing van *biologicals*. Dit maakt de kosteneffectiviteit van screenen nog gunstiger. Bij hogere behandelkosten (verdubbeling van *alle* kosten van tabel 9) blijft ook voor ieder jaar screenen van 50-80 jaar de ICER onder de 20 000 euro. Wanneer behandelkosten alleen verdubbelen voor de gevorderde kankerstadia (dwz verdubbeling van de initiële kosten voor stadium IV, gelijkstelling van de initiële kosten voor stadium III aan die voor stadium IV, en verdubbeling van de kosten van terminale behandeling bij overlijden aan darmkanker) wordt tweejaarlijkse iFOBT-screening zelfs kostenbesparend.³⁷⁷

Bij discontering met 1,5 en 4 procent is de ICER: voor tweejaarlijkse iFOBT₅₀-screening tussen de 55 en 75 jaar 2 600 euro; bij ruimere leeftijdsgrenzen, 50 tot 80 jaar, 4 100 euro; en voor jaarlijks screenen van personen tussen de 45 tot 80 jaar 10 700 euro.

Wanneer mensen met een verhoogd familiair risico niet aan screening deelnemen maar de huidige CBO-richtlijnen volgen, nemen kosten en effecten van het screeningsprogramma iets af: tweejaarlijks screenen tussen 55 en 75 jaar heeft een ICER van 3 700 euro (in plaats van 3 900 euro) en voor jaarlijks screenen tussen de 45 en 80 jaar is dat 14 300 euro (in plaats van 14 900 euro). De efficiënte strategieën blijven dezelfde.

Wanneer de niet met darmkanker samenhangende medische kosten, gemaakt in de gewonnen levensjaren, meetellen komt de kosteneffectiviteit zo'n 4 000 euro hoger uit, op 6 200 euro.³⁸¹ Dit is nog steeds gunstig vergeleken met screening op baarmoederhalskanker (11 300 euro zónder metelling).³⁸²

Coloscopiecapaciteit

Na vaststelling van de screeningsstrategie (paragraaf 12.2) moet de invoering van de screening en de daaruit voortvloeiende vraag naar coloscopiecapaciteit goed afgestemd worden op het (op te bouwen) aanbod. Dit kan door te beginnen met een smallere leeftijdsrange, een langer interval of een hogere drempelwaarde voor een positieve iFOBT.³⁸³ De commissie komt hierop terug in paragraaf 14.8 en 14.9.

Conclusies

Op basis van de modelberekeningen zijn de volgende conclusies te trekken:

- FOBT-screening in Nederland heeft een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding

- iFOBT is superieur aan gFOBT in deelname, effectiviteit en kosteneffectiviteit
- de optimale verwijsdrempel voor verwijzing voor coloscopie is 50 ng/ml (OC-Sensor)
- screening om de twee jaar voor een doelgroep tussen 55 en 75 jaar heeft een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding (22 000 euro per gewonnen levensjaar); gunstiger dan bij andere screeningsprogramma's voor kanker in Nederland, zoals voor baarmoederhalskanker (11 300 euro per QALY).

Voorlopige kosteneffectiviteitsanalyse sigmoïdoscopiecreening

In 2010 worden de resultaten verwacht van gerandomiseerde trials naar het effect van sigmoïdoscopiecreening op darmkankersterfte.^{29,30} Daarop vooruitlopend zijn kosten en effecten berekend van sigmoïdoscopiecreening met het microsimulatiemodel MISCAN-Colon. Omdat de trialresultaten nog niet bekend zijn – behalve de eerste resultaten van de NORCCAP trial,¹⁷⁸ die een bescheiden omvang heeft – moet worden volstaan met voorlopige berekeningen. Overigens stemt MISCAN-Colon overeen met de NORCCAP-resultaten.

Voor sigmoïdoscopiecreening (iedere vijf jaar, leeftijdsgroep 55-75 jaar) bedraagt de verwachte darmkankersterftereductie bij 100 procent opkomst 34 procent, tegen 11 procent bij 30 procent opkomst. Voor iFOBT₅₀-screening is de verwachte sterftereductie kleiner (23,5 procent) bij volledige opkomst, maar groter bij een realistische opkomst: 17 procent bij een deelnamegraad van 60 procent. Voor iFOBT₇₅ is dit 22 tegen 15 procent en geldt dus hetzelfde.

De ICER van sigmoïdoscopiecreening iedere vijf jaar tussen 55 tot 75 jaar ten opzichte van elke vijf jaar tussen de 55 en 70 jaar (het voorgaande efficiënte schema) bedraagt bij een opkomst van 100 procent 3 700 euro tegen 5 200 euro bij een realistische opkomst van 30 procent. De ICER van tweejaarlijkse iFOBT₅₀-screening is bij een opkomst van 100 procent 3 900 euro tegen 3 600 euro bij een opkomst van 60 procent. Bij sigmoïdiecreening wordt de ICER ongunstiger bij een lagere opkomst, doordat er naar verhouding veel gemist wordt bij mensen die af en toe een ronde overslaan, wat leidt tot hoge behandelkosten. Bij iFOBT-screening blijft de ICER bij een lagere opkomst vergelijkbaar door de lagere screeningskosten.

Om de modeluitkomsten op juiste waarde te schatten zijn drie zaken van belang.

Ten eerste zijn de resultaten van de screeningstrials nog niet beschikbaar. Daardoor is de grootte van het effect onzeker. De modelaannee dat het twintig jaar duurt voordat een detecteerbaar adenoom kwaadaardig wordt, is gebaseerd

op *expert opinion*. Onzekerheid over effectiviteit betekent onvermijdelijk onzekerheid over kosteneffectiviteit. Een belangrijke factor in de uiteindelijke analyse zal zijn wat de invloed is van het meerekenen van de belasting van de screeningstest (iFOBT, sigmoïdoscopie) en het vervolgonderzoek (coloscopie) voor de deelnemers.

Een tweede opmerking betreft de deelname voor sigmoïdoscopie. Deze was in CORERO I ongeveer 30 procent. De opkomst bij iFOBT-screening (CORERO I, FOCUS) was rond de 60 procent. Deze aanzienlijk hogere deelname plus het feit dat iFOBT-screening een gunstige kosteneffectiviteit heeft, betekent dat men in elk geval iFOBT-screening zou willen aanbieden en dat sigmoïdoscopie screening alleen in combinatie met iFOBT-screening een rol zou kunnen spelen (als keuzemogelijkheid). Uit oogpunt van kosteneffectiviteit lijkt dit op basis van de voorlopige berekeningen geen probleem. Wel is sigmoïdoscopie screening minder kosteneffectief dan iFOBT-screening.

Bovendien zijn er logistieke problemen bij een meerkeuzenprogramma, waarvan mogelijke oplossingen eerst getest moeten worden. Overigens zijn er geen aanwijzingen dat zo'n meerkeuzenprogramma zorgt voor een grotere opkomst en de effectiviteit van het screeningsprogramma verbetert. In een Italiaans experiment was de opkomst niet groter bij de keuzemogelijkheid tussen iFOBT en sigmoïdoscopie dan bij aanbod van iFOBT alleen.¹⁸² Ook Australische studies lieten geen grotere opkomst zien bij een keuzemogelijkheid.^{122,243} In een Frans experiment werd eerst gFOBT-screening aangeboden; opkomst 57 procent.¹⁹⁹ Van de niet-deelnemers die vervolgens sigmoïdoscopie kregen aangeboden, maakte 2 procent gebruik. Of het zin heeft om sigmoïdoscopie aan te bieden aan personen met een negatieve iFOBT is niet bekend. In landen als Duitsland en de VS is in feite sprake van meerkeuzenaanbod; het is niet duidelijk of dit de opkomst of opbrengst vergroot.

Tot slot is de extra benodigde endoscopiecapaciteit nog een overweging bij besluitvorming over sigmoïdoscopie screening. Wanneer 30 procent van de doelgroep kiest voor sigmoïdoscopie, loopt het aantal sigmoïdoscopieën de komende jaren op tot boven de 230 000 per jaar.

12.2 Screeningsstrategie

Wat betekenen de uitkomsten van de modelberekeningen voor de screeningsstrategie tegen de achtergrond van de onderzoeksliteratuur?

Verwijsdrempel

Italiaanse onderzoekers ontraadden om de door de fabrikant van OC-Sensor geadviseerde verwijsdrempel van 100 ng/ml te verhogen.^{132,133} Enerzijds was bij iFOBT₂₀₀-screening het percentage deelnemers met een positieve test de helft lager dan bij iFOBT₁₀₀-screening (1,7 tegen 3,4 procent), maar anderzijds zouden dan een zesde van de darmkankers en bijna de helft van de voortgeschreden adenomen gemist worden.¹³³ De Nederlandse proefprojecten bevestigden dat de winst aan specificiteit niet opweegt tegen het verlies aan sensitiviteit (tabel 3).^{202,384}

Uit oogpunt van kosteneffectiviteit is 50 ng/ml de optimale verwijsdrempel voor de OC-Sensor (paragraaf 12.1). De commissie heeft bedenkingen bij deze lage verwijsdrempel, zeker in de invoeringsfase. Bij iFOBT₅₀-screening moet 8,4 procent van de deelnemers worden verwezen. Dit betekent voor hen een belastend onderzoek met een (kleine) kans op ernstige complicaties en een groot beroep op de coloscopiecapaciteit. Samenvoeging van FOCUS- en CORERO-I-resultaten (tabel 3) laat zien dat verlaging van de verwijsdrempel van 75 naar 50 ng/ml een vrij abrupte toename geeft met ruim 30 procent testpositieven van 6,4 naar 8,4 procent. Tabel 3 laat ook zien dat met iFOBT₇₅ vrijwel alle personen met darmkanker (93 procent) werden opgespoord die met iFOBT₅₀ te detecteren zijn. Bij deze lage verwijsdrempel ligt het voor de hand dat de meeste gemiste gevallen van darmkanker nog in een vroeg stadium verkeren en bij een volgende screeningsronde alsnog in een gunstig stadium te ontdekken zijn.¹⁵⁵ Een lagere verwijsdrempel vergroot meer de opsporing van voortgeschreden adenomen dan van darmkanker.^{385,386}

Buitenlands onderzoek onder patiënten die waren verwezen voor coloscopie duidt eveneens op een optimale verwijsdrempel van 75 ng/ml.^{145,148}

De commissie adviseert voorlopig 75 ng/ml als verwijsdrempel te kiezen.

Aantal fecesmonsters

Is één fecesmonster optimaal? Japanse onderzoekers analyseerden de testprestaties van een iFOBT (Monohaem) met één, twee of drie fecesmonsters, waarbij alle deelnemers tevens coloscopie ondergingen.¹⁵⁹ Naarmate het aantal monsters toenam, steeg de sensitiviteit voor kanker van 56 via 83 naar 89 procent en daalde de specificiteit van 97 via 96 naar 94 procent. Een Italiaanse studie met de OC-Sensor wees geen duidelijk superieure strategie aan.³⁸⁶ De opkomst was bij twee fecesmonsters 56 procent en week niet af van de daar gebruikelijke deelna-

meegraad. CORERO-II zal naar verwachting eind 2009 meer informatie leveren over het verschil in opkomst en opbrengst bij één of twee fecesmonsters.

De commissie adviseert voorlopig één fecesmonster. Zij wijst op het gevaar dat de winst aan sensitiviteit tenietgedaan wordt door een lagere opkomst. In een tweemaaljaarlijks bevolkingsonderzoek naar langzaam groeiende afwijkingen is regelmatig deelnemen waarschijnlijk belangrijker dan een hoge testsensitiviteit.³⁸⁶

Screeningsinterval

De Minnesota-trial wees uit dat een jaarlijks aanbod van gFOBT-screening sterfte aan darmkanker met 33 procent verminderde; bij een screeningsinterval van twee jaar was dit 20 procent.⁸⁹ Een Italiaanse studie liet zien dat het aantal intervalkankers (darmkanker optredend na een negatieve of foutpositieve test) na gFOBT-screening snel opliep. In het tweede jaar van het interval was dit aantal tweemaal zo groot als in het eerste jaar.¹¹² Voor iFOBT-screening was er in dit Italiaanse onderzoek echter geen verschil tussen het eerste en tweede jaar.¹¹²

Hoe hoger de sensitiviteit van een test, des te kleiner is de meeropbrengst van een korter interval.¹⁴² De meeropbrengst hangt ook af van het preklinisch detecteerbare stadium (hoe lang voortgeschreden neoplasie opspoorbaar bloedt voordat kanker in een situatie zonder screening zou zijn vastgesteld naar aanleiding van klachten).

Er zijn nog weinig gegevens over intervalkanker. Nakama berekende dat de sensitiviteit van één iFOBT over een periode van één, twee of drie jaar daalde van 90 via 83 naar 71 procent.³⁸⁷ Nadeel van ieder jaar screenen in plaats van eens per twee jaar is dat dit leidt tot grofweg tweemaal hogere screeningskosten, terwijl de beoogde effecten en besparingen met een kleinere factor toenemen. Qua kosteneffectiviteit is tweemaaljaarlijks screenen een goede keus (paragraaf 12.1).

Deelnemers met een positieve screeningsuitslag bij wie adequate coloscopie geen voortgeschreden neoplasie of alleen 'kleine' adenomen aan het licht bracht die volledig verwijderd zijn, hoeven pas weer na tien jaar gescreend te worden.^{223,388}

De commissie adviseert een screeningsinterval van twee jaar na een negatieve iFOBT en van tien jaar na een foutpositieve iFOBT met adequate coloscopie. Zij gaat ervan uit dat deelnemers erop gewezen worden bij klachten de huisarts te raadplegen.

Doelgroep

De deelnemers aan de efficacy trials in Nottingham en Funen waren tussen de 45 en 75 jaar toen het onderzoek begon. Deskundigen adviseerden op een latere leeftijd dan 45 jaar met screening te beginnen, namelijk bij 50 of 55 jaar.^{128,389} In Engeland en Finland vormen – althans in eerste instantie – mensen tussen de 60 en 70 jaar de doelgroep van het landelijke bevolkingsonderzoek,^{10,11,390} in Schotland is dat de leeftijdsgroep 50-69 jaar.¹²⁵

Tegen screening van personen onder de 55 jaar pleit dat de incidentie van darmkanker dan nog laag is. Meer dan 90 procent van alle nieuwe patiënten is boven de 55 jaar. Volgens onderzoek in Australië, Denemarken en het VK is het effectiever en doelmatiger personen tussen de 70 en 75 jaar te betrekken bij FOBT-screening dan personen tussen de 50 en 55 jaar.^{12,128,391} Dit komt ook naar voren uit de modelberekeningen met MISCAN-Colon (tabel 11 en 12).

Verdient een lagere leeftijdsgrens voor mannen aanbeveling? De incidentie en sterfte aan darmkanker bij mannen van een bepaalde leeftijd hebben namelijk al het niveau dat vrouwen 4-8 jaar later bereiken.³⁹² Modelberekeningen wijzen uit dat de kosteneffectiviteit niet verbetert wanneer mannen eerder beginnen met screening.³⁹³ Dit komt mogelijk doordat hun grotere kans op darmkanker wordt gecompenseerd door hun kortere levensverwachting.

Het bepalen van de bovengrens is lastiger. Bij mensen van rond de 80 jaar komt nog vaak darmkanker voor, maar een screeningsprogramma heeft een soort doorschuifeffect op oudere leeftijd. Voor personen die bijvoorbeeld op 75 jarige leeftijd voor het laatst gescreend zijn, is de kans klein dat zich binnen tien jaar darmkanker manifesteert, zeker na één of meer negatieve screeningstests in het recente verleden.¹⁷⁴ De lange duur voordat adenomen kwaadaardig worden en klachten veroorzaken⁴¹ pleit tegen een nog hogere leeftijdsgrens. Comorbiditeit speelt een steeds grotere rol op hogere leeftijd. Vanaf de leeftijd van 80 jaar hebben mannen een levensverwachting van gemiddeld 7 jaar en vrouwen van 9 jaar (<http://statline.cbs.nl>).

Naast kosteneffectiviteit vindt de commissie kwaliteit van leven een belangrijke overweging hierbij. Daar zijn echter nauwelijks directe gegevens over voorhanden. Wel is bekend dat op hogere leeftijd endoscopie moeilijker uit te voeren is.³⁹⁴ Het opvoeren van de endoscoop tot de blindedarm duurt langer, waardoor de belasting voor oudere personen groter is.³⁹⁵⁻³⁹⁹ Bovendien is voor hen de kans op complicaties groter.²⁴⁹

De commissie adviseert als doelgroep voor een landelijk bevolkingsonderzoek mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar. Vanaf de leeftijd van 75 jaar is het verstandiger na overleg met de huisarts een individuele afweging over screening te maken. De huisarts kan dan verwijzen, zodat er geen uitnodiging van de screeningsorganisatie nodig is.

12.3 Conclusie

iFOBT-screening is superieur aan gFOBT-screening in deelname, effectiviteit en kosteneffectiviteit. Screening om de twee jaar van personen tussen de 55 en 75 jaar heeft een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding. De optimale verwijzingsdrempel voor coloscopie is 50 ng/ml. Gelet op de beperkte coloscopiecapaciteit is voorlopig een verwijzingsdrempel van 75 ng/ml te verkiezen.

De commissie adviseert een tweemaaljaarlijk bevolkingsonderzoek voor personen van 55-75 jaar op basis van iFOBT met één fecesmonster en als voorlopige verwijzingsdrempel 75 ng/ml. Daarmee kunnen bij een opkomst van 60 procent op termijn jaarlijks gemiddeld 1428 stergevallen door darmkanker worden voorkomen. Dit aantal is ruim twee keer zo groot als voor borstkankerscreening en komt overeen met 2 200 euro per gewonnen levensjaar. Dit is gunstiger dan bij andere screeningsprogramma's voor kanker in Nederland, zoals voor baarmoederhalskanker (11 300 euro per QALY).³⁸²

Acceptatie en participatie

De opkomst is de belangrijkste factor voor de effectiviteit van een screeningsprogramma; belangrijker dan de sensitiviteit van de gebruikte screeningstest. Wetenschappelijke onderzoek naar de deelname aan screening op darmkanker heeft zich tot dusver vooral gericht op de screeningsmogelijkheden: welke test levert de hoogste opkomst op? Maar de test is slechts één van de factoren die van invloed is op acceptatie en participatie. Een nieuw bevolkingsonderzoek vergt een implementatiestrategie gericht op de beoogde deelnemers en op de organisatie van het bevolkingsonderzoek. Een implementatiestrategie moet rekening houden met de verschillende fasen van een veranderingsproces: oriëntatie; inzicht; acceptatie; verandering; en behoud van verandering.⁴⁰⁰ De potentiële deelnemers moeten geïnformeerd worden en betrokken raken (oriëntatie), daarna kan kennis worden overgebracht over de voor- en nadelen van deelname (inzicht), en op basis van deze informatie kan een besluit genomen worden.

Het wordt steeds belangrijker gevonden dat de keuze voor deelname in vrijheid gemaakt kan worden.^{35,401,402} Belangrijk voor de vrijheid van keuze is, dat potentiële deelnemers goed geïnformeerd zijn. Het conceptualiseren en meten van *informed choice* staan echter nog in de kinderschoenen.⁴⁰³⁻⁴⁰⁵

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van factoren die van invloed zijn op de deelname aan (vooral iFOBT-)screening en het vervolgonderzoek (coloscopie). Het hoofdstuk eindigt met conclusies aangaande opkomst en voorlichting aan de beoogde deelnemers.

13.1 De screeningstest

Gemiddeld kiest ongeveer de helft van de mensen om in te gaan op het aanbod van gFOBT-screening. Dit is aanzienlijk lager dan bij de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker (82 procent in 2006) en baarmoederhalskanker (vijfjaarsdekingsgraad 77 procent in 2003).^{406,407} De Nederlandse haalbaarheidsstudies toonden overtuigend aan dat de opkomst bij iFOBT-screening (OC-Sensor) twaalf tot dertien procentpunt groter was dan bij gFOBT-screening (HCII).^{27,32}

De gebruiksvriendelijkheid van de iFOBT is groter dan van de gFOBT, maar kan waarschijnlijk nog verder verbeterd worden.

13.2 Oriëntatie, inzicht en acceptatie

Een essentieel verschil tussen curatieve geneeskunde en screening is dat de eerste vraagericht is (vanuit de patiënt) en de tweede grotendeels aanbodgericht (aan over het algemeen gezonde burgers). Dit betekent dat de beoogde deelnemer aan screening allereerst overtuigd moet zijn van het nut om mee te doen. Dit veronderstelt dat hij op zijn minst kennis heeft van de kans op de aandoening, de ernst van de aandoening en de voordelen en nadelen van de screening die hem wordt aangeboden; alleen dan kan sprake zijn van een geïnformeerde keuze. Er is echter een grote kloof tussen wat mensen weten en doen.

Er niet van overtuigd zijn iets te hebben aan screening ik heb nergens last van, ik leef gezond, het komt niet voor in mijn familie, ik houd het zelf wel in de gaten is een belangrijke reden om niet mee te doen.⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰ Niet-deelnemers onderschatten vaker dan deelnemers de kans om darmkanker te krijgen of de kans op genezing bij vroege opsporing.⁴⁰⁹ Het is echter niet zo dat deelnemers meer kennis hebben dan niet-deelnemers.⁴¹¹ In het proefproject Nijmegen/Amsterdam is de acceptatie van een achttien pagina's dikke voorlichtingsfolder onderzocht.⁴¹² Slechts twintig procent van de respondenten beantwoordde alle kennisvragen over darmkanker correct. Dit resultaat strookt met de bevinding dat Nederland binnen de Europese Unie laag scoort in kennis van de symptomen en risico's van darmkanker.⁴¹³

De informatiebehoefte verschilt tussen personen.⁴⁰² Naast verschillen die samenhangen met bijvoorbeeld afkomst, sekse en sociaal-economische status, hangt de informatiebehoefte ook af van de wijze waarop individuen een beslissing willen nemen. Sommigen kiezen ervoor een advies van overheidswege of van een arts gewoon op te volgen, terwijl anderen een weloverwogen op hun eigen situatie gebaseerde keus willen maken.⁴⁰³ In de voorlichting over bevol-

kingsonderzoeken zou met beide keuzestrategieën rekening gehouden moeten worden. In ieder geval zouden allen die voor het bevolkingsonderzoek worden uitgenodigd een basispakket moeten ontvangen met minimaal noodzakelijke informatie over het bevolkingsonderzoek, inclusief de voor- en nadelen. Ook moeten potentiële deelnemers en hun naasten weten waar ze terecht kunnen als ze behoefte hebben aan meer informatie.⁴⁰³ Interactieve beslissingsondersteunende middelen helpen bij het afwegen van verschillende alternatieven en leiden tot beter onderbouwde beslissingen.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶

Een positieve uitslag van een – op zich ongevaarlijke iFOBT – leidt tot een verwijfsadvies voor coloscopie. De (kleine) kans op ernstige complicaties van coloscopie kan dan ook niet onbesproken blijven bij de uitnodiging voor de screening. Vuistregel is dat een risico op een ernstig gevolg moet worden meege-deeld, hoe klein het risico ook is.

Het verkrijgen van *informed choice* bij screening is essentieel, maar geen gemakkelijke opgave.⁴⁰² Het gaat om complexe risicotaxaties. Veel mensen hebben moeite met lezen of rekenen en overschatten het nut van screenen. Aanbieders van screening hebben een sterke neiging de voordelen van screening te rooskleurig voor te stellen en de nadelen te verdoezelen. Het is niet bekend in hoeverre het verstrekken van evenwichtige, toereikende informatie daadwerkelijk leidt tot *informed choice*.

De huidige voorlichting bij de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker kan als inspiratiebron dienen voor de nog op te zetten voorlichting over bevolkingsonderzoek naar darmkanker. In opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) is voor de Nederlandse bevolkingsonderzoeken naar kanker een informatieaanbod ontwikkeld dat geënt is op het model van Irwig.^{403,417} Daartoe is een lijst met de volgende inhoudsdomeneinen opgesteld waarover informatie moet worden verstrekt bij kankerscreening:

- doel van de screening
 - de ziekte of aandoening waarop wordt gescreend, inclusief ernst, behandelbaarheid en mogelijke gevolgen voor het dagelijks leven
 - frequentie van voorkomen van de ziekte in de bevolking
 - de screeningstest
 - de betekenis van een hoogrisicouitslag, inclusief de *a priori*-kans op foutpositieven
 - de betekenis van een laagrisicouitslag, inclusief de *a priori*-kans op foutnegatieven
 - mogelijke neveneffecten van de screening
 - het detectiecijfer
 - handelingsmogelijkheden bij een hoogrisicouitslag
-

- mogelijke bevindingen bij vervolgonderzoek
- vrijwilligheid van de test
- programmainformatie.

Per inhoudsdomen en per onderwerp is op basis van raadpleging van deskundigen vastgesteld of de informatie in het basispakket moet worden opgenomen of in een aanvullende pakket.

Inmiddels is de basisinformatie opgenomen in de nieuwe uitnodigingsfolders van de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker, en is aanvullende informatie te vinden op de website van het RIVM (www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeknaarkanker). Aansluitend is onderzocht welke informatie de doelgroep zelf graag wil ontvangen. Ook dit heeft geleid tot aanpassing van de aangeboden informatie.

Uit kwaliteitsoverwegingen is verder gekozen voor uniforme uitnodigingsbrieven en -folders. Deze zijn in overleg met de verschillende partijen opgesteld. De informatie is vervolgens herschreven (eenvoudiger taalniveau) en bij de doelgroep getest op begrijpelijkheid. Eenzelfde traject is bewandeld voor de uitslagbrieven. De uitslagbrieven worden per 1 januari 2010 bij beide bevolkingsonderzoeken verzonden naar alle deelnemers van het onderzoek; ze zijn afgestemd op de informatie die tijdens een consult door de huisarts wordt verstrekt. Op dit moment wordt onderzocht hoe een positieve uitslag het best meegedeeld kan worden.

De commissie mist in de lijst met inhoudsdomen de effectiviteit van screenen. Verder adviseert zij in de brief over een negatieve uitslag te herinneren aan de kans op een foutnegatieve uitslag en in verband hiermee – aan het belang van elke keer meedoen.

13.3 Organisatie

Uitnodigingssystematiek

Er zijn verschillende manieren om mensen uit te nodigen voor darmkankerscreening. Bij FOBT-screening krijgt de doelgroep doorgaans een uitnodiging met testmateriaal thuis toegezonden. In groepen met een lagere sociaal-economische status steeg de opkomst enkele procentpunten na gebruikmaking van een aan het onderzoek voorafgaande schriftelijke aankondiging.⁴¹⁸ Bij nonresponse volgt er een eenmalige, schriftelijke herinnering; ook dit vergroot de opkomst.¹⁹⁹

Met deze benadering worden wisselende resultaten behaald; uiteenlopend van 30 tot 71 procent.^{122,124} De *timing* van een herinneringsuitnodiging lijkt van

belang. Snellere herinnering (binnen drie maanden in plaats van na zes maanden) zou, althans in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker, een gunstig effect hebben. Dit ligt voor de hand, omdat zes maanden een weinig urgente indruk maakt; onderzocht is dit echter niet.

Wordt het screeningsaanbod stapsgewijs gedaan dan is de animo voor deelname veel kleiner. Met stapsgewijs wordt hier bedoeld: een schriftelijk verzoek aan leden van de doelgroep om testbenodigdheden op te halen bijvoorbeeld bij een apotheker of om een antwoordkaart te retourneren om dit materiaal toegestuurd te krijgen. Huisbezoeken kunnen een grotere participatie opleveren,⁴¹⁹ maar dit is onuitvoerbaar op landelijke schaal en bovendien opdringerig.

Huisarts

In de VS maken veel artsen gebruik van hun spreekuurcontacten voor FOBT-screening. Zij nemen dan bij lichamelijk onderzoek van hun patiënten via een rectaal toucher een fecesmonster af. Deze weinig elegante methode van *single-sample in-office testing* laat de patiënt amper bedenktijd, heeft een gevoeligheid van nog geen vijf procent en wordt dan ook sterk ontraden.⁴²⁰

In Frankrijk bleek meer dan 80 procent opkomst mogelijk te zijn, althans in eerste instantie, als huisartsen zelf screening aanbieden tijdens een consult en vervolgens een testkit meegeven.^{15,96,113,120} Dit houden de huisartsen echter slechts enkele maanden vol. Vervolgens krijgen de nog niet door de huisarts benaderde patiënten het testmateriaal per post toegestuurd. De gemiddelde opkomst is ongeveer 50 procent. Inschakeling van de huisarts tilde de opkomst dus niet boven het gangbare niveau. In een gerandomiseerd onderzoek in Italië leverde het persoonlijk aanbieden van de test door de huisarts geen grotere response op dan het toezenden van testkits.^{28,182}

Meer in het algemeen geldt dat betrokkenheid van de huisarts in enigerlei vorm bij screenen op kanker de participatie weliswaar vaak vergroot, maar niet altijd.^{79,90,93,96,131,152,170,182} Onduidelijk is of de positieve ervaring bij screening op baarmoederhalskanker^{421,422} ook geldt voor screening op darmkanker.

Bij het toesturen van testkits kan men ervoor kiezen om de uitnodigingsbrief te laten ondertekenen door ofwel de screeningsorganisatie ofwel door de huisarts van de geadresseerde. Volgens sommige onderzoekers levert het ondertekenen van de uitnodigingsbrief door de huisarts mogelijk een grotere response op dan het centraal uitnodigen. De literatuur laat hierover echter geen duidelijke uitspraak toe. Eén onderzoek naar FOBT-screening liet zien dat de opkomst groter is als de huisarts de uitnodigingsbrief ondertekent in plaats van een onbekende persoon of organisatie.⁴²³ Daarom werden de deelnemers aan de FOBT-trial in

Nottingham destijds uitgenodigd via de huisarts.^{90,93,96} Om de werkbelasting van huisartsen te beperken is in het Verenigd Koninkrijk echter besloten van deze procedure af te zien. Daar ondertekenen de organisatoren van het bevolkingsonderzoek voortaan zelf de brieven; tot een merkbare vermindering van de response heeft dit niet geleid. Een voordeel is bovendien dat het uitnodigingsbeheer controleerbaar is.^{12,13} Om deze laatste reden laat in Nederland een aantal screeningsorganisaties bij het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker alleen nog de herinneringsbrief voor de screening door de huisarts verzenden. Deze aanpak lijkt niet te leiden tot een lagere opkomst. Een goed alternatief lijkt een digitale handtekening van de huisarts onder de uitnodigingsbrieven, na diens toestemming.

Van belang hierbij is de houding van huisartsen tegenover screening op darmkanker. Blijkens een enquête in 2004 onder 400 Amsterdamse huisartsen (response 32 procent) was slechts de helft vóór een landelijk bevolkingsonderzoek (tegen 92 procent van de gastro-enterologisch specialisten).^{424,425} Het is niet duidelijk of de resultaten van de proefbevolkingsonderzoeken hierin verandering hebben gebracht. Een enquête onder huisartsen die hadden deelgenomen aan CORERO-I had een positieve response, maar betrof alleen een nameting.⁵¹⁰

De commissie geeft in overweging om een algemene NHG-Standaard over actuele en toekomstige vormen van screenen te ontwikkelen.

13.4 Kenmerken van deelnemers

Socio-demografische determinanten

CORERO-I liet zien dat het bij niet-participanten gaat om: mannen van 50-59 jaar; lagere sociaal-economische status; en stadsbewoners.³² Uit andere studies komen vergelijkbare bevindingen naar voren.^{18,119,124,412,426} In FOCUS was de participatie van vrouwen (63 procent) groter dan die van mannen (56 procent) voor iFOBT-screening. Maar hier had leeftijd niet veel effect op de opkomst;²⁷ wel scoorde Nijmegen hoger (62 procent) dan Amsterdam (57 procent). De opkomst onder etnische minderheidsgroepen was lager dan onder autochtone landgenoten.⁴²⁷ Dit bleek ook in andere landen het geval.^{92,428}

Overige factoren

Verder bleek uit onderzoek dat niet-deelnemers de screening weinig prioriteit gaven, bekend waren met chronische of ernstige andere aandoeningen, een slechte gezondheid ervoeren, of recente ervaringen met het overlijden van een

familieleden hadden.⁴¹² Van degenen die al eerder hadden deelgenomen aan iFOBT-screening in Italië deed 86 procent weer mee aan de volgende ronde. Onder degenen die eerder niet hadden meegedaan was dit 19 procent.¹⁸

13.5 Deelname aan vervolgdagnostiek

Er zijn grote verschillen in de mate waarin het coloscopie-advies na een positieve screeningsuitslag wordt opgevolgd (*referral compliance*), uiteenlopend van 70 tot 95 procent,^{12,15,17,135,140,160,161,164,167} met uitschieters naar 96 procent (CORERO-I)³² of nog hoger.^{199,429} FOCUS kwam uit op 84 procent.²⁷ Rekening houdend met medische redenen om bij nader inzien géén coloscopie te adviseren (recent coloscopie ondergaan, ernstige ziekte), bereikte het Amsterdamse onderdeel van FOCUS een niveau van 89 procent en CORERO-I 98 procent.

Het is niet bekend om welke niet-medische redenen mensen afhaken. Is er sprake van angst voor het onderzoek, zijn het mensen die ondanks goede informatie niet goed beseften waaraan zij waren begonnen? Is het te belastend wanneer zij speciaal voor het coloscopiegesprek naar een medisch centrum moeten komen en kan dit niet net zo goed naar keuze ofwel telefonisch ofwel in het medisch centrum?⁴²⁹ Dit laatste wordt onderzocht in de COCOS-trial.

De commissie vindt dat er zo min mogelijk financiële barrières (eigen risico) moeten zijn voor deelname aan coloscopie.

13.6 Conclusies

Samenvattend lijken acceptatie van en participatie aan bevolkingsonderzoek op darmkanker in elk geval samen te hangen met de screeningstest en socio-demografische factoren. Verder spelen mogelijk een rol: angst voor (de nadelen van) het onderzoek; de aanwezigheid van (andere/chronische) ziektes en gerelateerd medicatiegebruik; en recente ervaringen met het overlijden van familieleden. De invloed van de huisarts op de deelname aan screening is onduidelijk.

Uit de aangehaalde studies wordt slechts ten dele duidelijk hoe zwaar bovengenoemde determinanten wegen, hoe de determinanten onderling samenhangen en welke verklarende mechanismen aan deze determinanten ten grondslag liggen. Ook is niet bekend of darmkanker vaker voorkomt bij individuen die zich niet laten screenen, zoals bijvoorbeeld bij baarmoederhalskanker het geval is.

Het wordt steeds belangrijker gevonden dat de besluitvorming over deelname in vrijheid plaatsheeft. Het staat mensen vrij al of niet in te gaan op het screeningsaanbod. Elke persoon zou idealiter de balans moeten kunnen opmaken tussen de individuele kansen op de voor- en nadelen van screening. De commissie

gaat er echter niet vanuit dat mensen rationele keuzen maken en dat zij bij meer kennis als vanzelf gezonder gedrag zullen vertonen. De overheid heeft als aanbieder van het bevolkingsonderzoek niettemin de verplichting te zorgen voor adequate voorlichting.

Kwaliteitsbewaking en organisatie

14.1 Beleidskader

Bevolkingsonderzoek is een ongevraagd aanbod van vroege opsporing van (risicofactoren voor) ziekten aan mensen die geen klachten hebben van die ziekten. Dit bijzondere karakter vereist dat screening voordeel biedt. Vroege opsporing is niet genoeg; het gaat om de daarmee te bereiken gezondheidswinst. Doordat betrekkelijk weinig in beginsel gezonde deelnemers voordeel van screening kunnen hebben, is er al gauw een ongunstige verhouding tussen gewenste en ongewenste effecten (foutpositieven, foutnegatieven, overdiagnose, overbehandeling). Dit onderstreept de noodzaak dat de uitvoering van het screeningsprogramma van hoge kwaliteit is, gewenste effecten maximaliseert en ongewenste effecten minimaliseert. Een bevolkingsonderzoek behelst een reeks zeer uiteenlopende deelactiviteiten, waarbij veel instanties en beroepsgroepen betrokken zijn. Dit vereist een professionele organisatie met krachtige regie.^{383,430}

De commissie vindt dat screening in de vorm van een landelijk georganiseerd bevolkingsonderzoek moet plaatshebben. Opportunistische screening heeft een lage deelnamegraad, is daardoor minder effectief en kost meer in termen van gezondheidsschade en medische consumptie.⁴³¹⁻⁴³⁶ Kwaliteit vergt structuur.

De commissie onderschrijft de aanbeveling in het NPK-rapport 'Invoeren dikkedarmkankerscreening'³⁸³ om bij de opzet aan te sluiten bij de bestaande infrastructuur voor kankerscreening, die per 1 januari 2010 zal bestaan uit vijf regionale uitvoeringsorganisaties.

14.2 Landelijke organisatiestructuur

Hoofdstuk 4 van het NPK-rapport beschrijft de organisatie van bevolkingsonderzoek en de opeenvolgende deelactiviteiten in de uitvoering ervan.³⁸³ Deze keten loopt van voorlichten en op basis van GBA-gegevens (Gemeentelijke Basis Administratie) selecteren van de doelgroep, via uitnodigen en screenen, tot meedelen van de uitslag en de aansluiting op de curatieve zorg.

Bij de uitvoering van de landelijke bevolkingsonderzoeken naar kanker is een groot aantal partijen betrokken, elk met eigen taken en verantwoordelijkheden. Samengevat: de minister van VWS is verantwoordelijk voor het instellen en beëindigen van het bevolkingsonderzoek en laat zich hierover adviseren door de Gezondheidsraad. De minister beslist (eveneens op advies van de Gezondheidsraad) over vergunningen in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek; deze vergunningen zijn ook nodig als het gaat om belangrijke veranderingen binnen het bevolkingsonderzoek. VWS geeft het RIVM het Centrum voor bevolkingsonderzoek (CvB) opdracht voor de landelijke regiefunctie en de subsidieverlening aan de (vijf) screeningsorganisaties. Het CvB is verantwoordelijk voor het kwalitatief verantwoord doen uitvoeren van het opgedragen screeningsprogramma door de betrokken partijen binnen de daartoe vastgestelde kaders. Sturingsinstrumenten, zoals de Subsidieregeling Publieke Gezondheid en het WBO-vergunningstelsel, bieden mogelijkheden voor krachtige regie en het stellen van kwaliteitseisen. De systematiek van landelijke programmacommis-sies garandeert de inbreng van de betrokken partijen. De screeningsorganisaties zijn de houders van de WBO-vergunningen, hebben een aansluiting op de GBA en hebben als taak het regionaal (doen) uitvoeren van de screening. Zij zijn verantwoordelijk voor de regionale coördinatie. De inspectie (IGZ) houdt, onder andere via het traject *Zichtbare Zorg Bevolkingsonderzoeken*, toezicht op de kwaliteit van bevolkingsonderzoek.

De commissie kan zich vinden in de beschrijving van het NPK-rapport. Zij onderschrijft de noodzaak van het ontwikkelen van een kwaliteitssysteem, met bijzondere aandacht voor:

- certificering van de screeningsorganisaties en controle via visitaties
- een landelijke referentiefunctie
- monitoring en evaluatie, inclusief de daartoe benodigde ICT-infrastructuur
- een kennis- en innovatiefunctie.

Referentiefunctie

Bij de invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, in 1989, werd op grond van de expertise die was opgebouwd in het Nijmeegse proefproject (1975-1988) en op instigatie van de staatssecretaris van Volksgezondheid een landelijk referentiecentrum in Nijmegen opgericht. Tot de taken van dit centrum – het Landelijk ReferentieCentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) – behoren allereerst de opleiding en nascholing van screeningsradiologen, laboranten en pathologen. Verder zorgt het LRCB voor de medische kwaliteitsbewaking via regelmatige visitaties van de 26 leeseenheden. Op verzoek voert het referentiecentrum consultaties uit en coördineert het wetenschappelijke onderzoek ten behoeve van de screening. Het LRCB volgt de nieuwe ontwikkelingen in screening en diagnostiek van borstkanker en adviseert bij het invoeren van nieuwe methoden (zoals digitale screeningsmammografie⁴³⁷).⁴³⁸⁻⁴⁴¹ Vele van deze taken zouden ook decentraal uitgevoerd kunnen worden, maar naar verwachting met minder efficiëntie en kwaliteit. In de afgelopen twintig jaar heeft het referentiecentrum zijn waarde bewezen, ook in internationaal verband.⁴⁴²

Voor de kwaliteitsborging van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederskanker staat de ‘uitstrijk’ (pathologie) centraal en is een systematiek ontwikkeld met regionaal coördinerend pathologen (RCP’s). Ook deze wijze van werken biedt mogelijkheden om hoge kwaliteit te garanderen.

Voor de kwaliteitsborging van bevolkingsonderzoek naar darmkanker met de iFOBT – een geautomatiseerde test, waarvan de kwaliteit gemakkelijk te bewaken is (paragraaf 14.4) – staat echter niet zo zeer de screeningstest, maar het vervolgonderzoek (coloscopie, pathologie) centraal. Omdat de screeningsorganisaties hier geen directe zeggenschap over hebben – in Nederland verschillen de financiering en aansturing van de screening en die van de daarop volgende zorg –, vereist dit bijzondere aandacht.

De commissie adviseert om een gemengd systeem te overwegen met (1) een landelijke referentiefunctie en (2) per screeningsorganisatie een regionaal coördinerend mdl-arts/endoscopist, met een deeltijdaanstelling. Een belangrijk onderdeel van de referentiefunctie zijn visitaties voor het reviseren van intervalkankers aan de hand van de ‘negatieve’ coloscopieën voorafgaand aan de diagnose. Dit is alleen mogelijk als de coloscopieën die voortvloeien uit de screening op video vastgelegd en gearchiveerd worden.

Een coördinerend mdl-arts ziet de commissie als een onmisbare gesprekspartner voor zinvolle visitaties door het referentiecentrum en heeft als taak om de kwaliteit van met name het vervolgotraject van het screeningsprogramma in de regio te bewaken aan de hand van de gegevens die de screeningsorganisatie hem

verstrekt over belangrijke kwaliteitsindicatoren. De regionaal coördinerend mdt-arts houdt contact met de andere bij het natraject betrokken specialisten en analyseert en bespreekt met hen de resultaten.

Registratie, monitoring en evaluatie

Gegevens die bij de screening, het vervolgonderzoek en de behandeling routinematig verkregen worden, zijn nodig om zowel de kwaliteit van de screeningsuitvoering te monitoren als de effectiviteit en doelmatigheid van het screeningsprogramma te evalueren. Monitoren en evalueren zijn alleen zinvol als kerngegevens – zoals opkomst, verwijscijfer, *referral compliance*, detectiecijfer, PVW, *completion rate*, tumorkenmerken, poliepgrootte ≥ 10 mm – landelijk uniform gedefinieerd en geregistreerd worden, en wanneer ze tijdig beschikbaar zijn. Deze gegevens krijgen immers pas betekenis als zij vergeleken kunnen worden met de norm, in de tijd, of tussen verschillende uitvoerders of organisaties. Hierover moeten partijen vooraf afspraken maken.

De bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker laten het grote belang van evaluatie zien. Het gaat daarbij om monitoring en (langetermijn)effecten.⁴⁴³ Deze landelijke evaluatie heeft bij beide programma's de aansturing ondersteund en stap voor stap verbeteringen aangedragen.^{406,407,433,441,444-453} Tevens kunnen nieuwe ontwikkelingen worden geëvalueerd, zodat deze tijdig bijvoorbeeld in een proefregio kunnen worden ingezet.^{438,454}

Om de kwaliteit van het screeningsprogramma internationaal te kunnen vergelijken moet het compatibel zijn met internationale standaarden op dit terrein. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van de ervaringen in andere landen, zoals met het NHS National Bowel Cancer Screening Programme Pathology Reporting pro forma (www.virtualpathology.Leeds.ac.uk/NBCS/Documents) en kan worden aangesloten bij het International Colorectal Cancer Screening Network (ICRCNS). Dit netwerk van personen die betrokken zijn bij screeningsprogramma's wisselt kennis en ervaringen uit en ontwikkelt een minimum set van indicatoren voor het meten, evalueren en vergelijken van screeningsprogramma's.⁴⁵⁵

In de VS, Noorwegen en het VK levert het vastleggen, terugkoppelen en openbaar maken van de resultaten van operaties betere zorg op in termen van lokale recidieven, postoperatieve morbiditeit en sterfte, overleving en ligdagen.⁴⁵⁶ In 2006 hebben darmkankerchirurgen de Stichting Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) opgericht. Gebruikmakend van de ervaringen in de VS, Noorwegen

Rectal Cancer Registries, 1993 en het VK National Bowel Cancer Audit, 1998 heeft de DSCA in 2008 een *medical audit* opgezet voor darmkankeroperaties. Meer dan 90 procent van de ziekenhuizen levert in dit kader digitaal gegevens aan over zorguitkomsten en patiëntkenmerken; deze gegevens worden geanonimiseerd opgeslagen in een centrale databank. De deelnemers krijgen vanaf april 2009 kwartaaloverzichten van de belangrijkste gegevens plus een oordeel over de kwaliteit. Jaarlijks ontvangen de deelnemers een rapport waarin per item staat hoe men heeft gepresteerd ten opzichte van de rest van Nederland.

Kennis- en innovatiefunctie

Er zou moeten worden voorzien in een kennis- en innovatiefunctie, inclusief een systeem voor het verzamelen, bewaren en registreren van lichaamsmateriaal en gegevens van deelnemers. Dit is van belang voor flankerend wetenschappelijk onderzoek om tot verdere verbetering van het screeningsprogramma te komen. Bij het inrichten van de logistiek en infrastructuur van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker dient het faciliteren van flankerend onderzoek een belangrijk aandachtspunt te zijn. De commissie constateert dat het onderzoeksveld sterk in beweging is.

14.3 Uitnodiging voor de screening, risicogroepen

De minister vroeg de Gezondheidsraad om in het advies bijzondere aandacht te geven aan de omgang met risicogroepen. In paragraaf 5.5 kwam risicoprofilering aan de orde en concludeerde de commissie dat er geen bruikbare, wetenschappelijk onderbouwde methoden van selectieve screening op basis van risicoprofilering zijn. In paragraaf 12.2 zag de commissie geen reden om bij mannen op vroegere leeftijd met screening te beginnen dan bij vrouwen. Op deze plaats gaat zij in op de benadering van de risicogroep met een belaste familieanamnese.

Volgens de CBO-richtlijn *Erfelijke darmkanker*⁵³ komen personen met een familiair verhoogd risico op darmkanker ≥ 10 procent in aanmerking voor surveillance (paragraaf 5.4). Deze richtlijn is echter opgesteld toen er nog geen sprake was van een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek met een gevoelige screeningstest. Het is mogelijk dat invoering van bevolkingsonderzoek het surveillanceadvies zal veranderen, in afstemming met de in ontwikkeling zijnde *European Guidelines for Quality Assurance on Colorectal Cancer Screening* (<http://europeancancernetwork.org>). Een overweging hierbij is dat er geen aan-

wijzingen zijn dat adenomen sneller groeien bij een belaste familieanamnese wanneer er geen sprake is van erfelijke darmkanker.^{457,458}

De vraag is nu hoe in het bevolkingsonderzoek moet worden omgegaan met mensen met familiale belasting. Deze vraag kan het best afzonderlijk worden beantwoord voor mensen die wegens familiale of erfelijke belasting al een surveillanceadvies hebben gekregen en voor hen die hierover nog niet zijn geadviseerd.

Bij de uitnodiging voor screening moet worden vermeld dat het bevolkingsonderzoek niet bedoeld is voor personen die deelnemen aan een surveillanceprogramma, en hiervoor niet in de plaats kan worden gesteld.

De commissie vindt het niet zinvol om personen met familiale belasting voor darmkanker bij voorbaat uit te sluiten van deelname aan screening. In de Nederlandse proefbevolkingsonderzoeken komt de familieanamnese pas aan de orde tijdens het intakegesprek voor coloscopie na een positieve screeningstest. Dan kan de familieanamnese beter worden uitgediept. Hierbij wordt de richtlijn *Erfelijke darmkanker* gevolgd⁵³ en volgt op indicatie verwijzing naar een genetisch centrum.

De huidige richtlijn *Erfelijke darmkanker* is ook bedoeld voor mensen met een belaste familieanamnese en een negatieve screeningstest. Daarom is het wenselijk om in de uitnodigingsbrieven, informatiebrochure en antwoordformulieren aandacht te geven aan de consequenties van een belaste familieanamnese voor het risico op darmkanker en preventie hiervan. Bij de uitnodiging voor de screening zal worden vermeld dat mensen met een eerstegraadsverwant (ouder, broer, zus of kind) met darmkanker onder de 70 jaar wordt geadviseerd om hierover, ongeacht de screeningsuitslag, contact op te nemen met de huisarts. Personen met één eerstegraadsverwant met darmkanker vastgesteld boven de 50 jaar komen volgens de richtlijn echter niet in aanmerking voor verwijzing naar een genetisch centrum of voor surveillance (tabel 2).⁵³

De commissie beseft dat een bevolkingsonderzoek niet bij uitstek geschikt is als middel om personen met een belangrijk verhoogd familiair risico op darmkanker op te sporen. Vragen naar het vóórkomen van darmkanker bij naaste familieleden geeft in deze context – zonder validering – geen betrouwbare antwoorden; met een grote mate van onderrapportage.⁴⁵⁹ Zullen personen met een belaste familieanamnese de huisarts raadplegen; na adequate selectie in surveillance komen; en bereid zijn om regelmatig coloscopie te ondergaan? In een Frans onderzoek onder personen met een familiair verhoogd risico volgde slechts 28 procent het advies op om coloscopie te ondergaan.⁴⁶⁰ Veel personen met een verhoogd familiair risico hebben voorkeur voor een andere screeningsmethode dan coloscopie.⁴⁶¹

De formulering van de informatie over familiale belasting verdient bijzondere aandacht. Gezien de grote omvang van de groep met één eerstegraadsverwant met darmkanker vastgesteld boven de leeftijd van 50 jaar – die juist niet in aanmerking komt voor verwijzing naar een genetisch centrum of voor surveillance – is terughoudendheid geboden. Het is de vraag of het verstandig is in de voorlichting te benadrukken dat de kans op het krijgen van darmkanker vergroot is als in de directe familie darmkanker voorkomt. Een belangrijke reden om niet mee te doen aan bevolkingsonderzoek naar darm- of borstkanker is dat de ziekte niet in de familie voorkomt.⁴⁰⁸

Er zijn gerichtere opsporingsmethoden voor erfelijke en familiale darmkanker dan een bevolkingsonderzoek, zoals onderzoek van tumormateriaal bij patiënten met darmkanker en aanwijzingen voor erfelijke darmkanker. Bevolkingsonderzoek brengt veel gevallen van darmkanker aan het licht en biedt veel gelegenheid om te onderzoeken of er sprake is van erfelijke of familiale darmkanker.^{62,63}

14.4 iFOBT-screening

OC-Sensor (OC-Hemodia) en MagStream (Hem-Sp, HaemSelect) zijn volledig geautomatiseerde tests; dit komt de kwaliteitsborging en de kosten ten goede.¹¹² Voor deze tests zijn *dedicated systems* nodig, wat betekent dat er aparte apparatuur voor de (automatische) analyse moet worden aangeschaft (kosten ~ 70 000 euro per stuk exclusief onderhoudscontracten). Daar staat een snellere verwerking van de tests, met minder menskracht, tegenover.

Er zijn ook kwantitatieve iFOBTs in ontwikkeling (FOB Gold, Ridascreen, Sentinel) waarvoor geen speciale apparatuur nodig is (*non-dedicated systems*).⁴⁶² Deze tests kunnen op elk laboratorium met dezelfde kwaliteit op verschillende apparaten worden uitgevoerd.

Om bij iFOBT-screening betrokken te kunnen worden, moeten laboratoria voldoen aan ISO 15189 *Medical Laboratories-Particular requirements for quality and competence*. Zij dienen procedures te volgen voor interne kwaliteitscontrole en deel te nemen aan een *External Quality Assessment Scheme* (EQAS). De commissie beveelt aan dat één van de betrokken laboratoria fungeert als referentielaboratorium en om aan te sluiten bij de ontwikkeling van een Europese EQAS, om in Europees verband de kwaliteitsborging te bevorderen en de betrouwbaarheid en vergelijkbaarheid van de screeningsresultaten te vergroten.

Stabiliteit

De kwaliteit van fecesmonsters is erg belangrijk, vooral bij gebruik van de iFOBT (globine is gevoeliger voor denaturatie dan haem). Een studie in Israël liet geen significante achteruitgang in testprestaties zien bij analyse van fecesmonsters die ten minste drie weken bewaard waren bij 4 of 20 graden Celsius, maar wel bij 28 graden.^{138,463}

Uit onderzoek binnen FOCUS bleek dat de testprestaties van de OC-Sensor teruglopen naarmate er meer tijd verloopt tussen de monsterafname en de laboratoriumbepaling.⁴⁶⁴ Van de monsters die binnen vier dagen het laboratorium bereikten was 8,7 procent positief (bij een verwijdsdrempel van 50 ng/ml). Bij ≥ 5 dagen was dit 5,8 procent en bij ≥ 7 dagen was het percentage meer dan gehalveerd (4,1 procent). Conform de afname in positiviteit nam ook het detectiepercentage van met name adenomen af. Dit punt moet onder de aandacht worden gebracht van de beoogde deelnemers – met de instructie de test zo spoedig mogelijk terug te sturen en als dit niet kan in de koelkast te bewaren – en onderdeel zijn van de kwaliteitscontrole. Overwogen zou kunnen worden om deelnemers met een langere duur tussen monsterafname en ontvangst in het laboratorium, een nieuwe test te sturen. Een probleem hierbij is, dat in het onderzoek bleek dat 39 procent niet aangaf op welke datum de test was uitgevoerd.⁴⁶⁴ Eveneens moet worden nagegaan wat het effect is van bijvoorbeeld het seizoen op de kwaliteit van de monsters. Een monster degradeert bij warm weer in een brievenbus waarschijnlijk snel; onderzoeksgegevens hierover ontbreken echter nagenoeg. In Australië wordt tijdens de warmste maanden niet getest en ook in Canada overweegt men dit. Overigens pleiten ook andere overwegingen, zoals de kans op vertraging door onderbemensing, voor een pauze tijdens de zomervakantieperiode.

De commissie adviseert het laboratoriumonderzoek zo te organiseren dat de fecesmonsters na ontvangst zonder uitstel geanalyseerd worden. In ieder geval moet de test tot de analyse na postontvangst zo snel mogelijk goed gekoeld worden opgeslagen. Dit betekent een extra argument voor centralisatie. Centralisatie is ook nodig voor de reproduceerbaarheid van testresultaten, de kwaliteitsbewaking en evaluatie. Cruciaal is dat elke stap nauwkeurig wordt geregistreerd en gedateerd. Extra actie dient te worden ondernomen om de deelnemers aan de screening het belang van het dateren van de bemonsteringsdatum duidelijk te maken. Indien deze datum niet beschikbaar is, zal meestal de uitnodigingsdatum een – overschatte – indicatie kunnen geven van de tijd tussen monsterafname en ontvangst in het laboratorium.

14.5 Vervolgonderzoek

Aansluiting screening op de curatieve zorg

De kwaliteit van een bevolkingsonderzoek hangt sterk af van de aansluiting van de curatieve zorg op de screening. Het is van belang om dit van meet af aan goed te regelen. Als, zoals nu gebruikelijk, het vervolgonderzoek na een positieve screeningstest via verwijzing door de huisarts plaatsheeft en in elk willekeurig ziekenhuis kan worden uitgevoerd, kan er veel mis gaan. Het risico bestaat dan dat de winst door vroege opsporing deels telooft door problemen bij het doorverwijzen of door het ontbreken van voldoende ervaring en specifieke bijscholing bij de betrokken medisch specialisten.^{15,440} Zo kan er na een positieve FOBT worden volstaan met inadequate diagnostiek, zoals een coloninloopfoto of sigmoidoscopie in plaats van coloscopie.⁴⁶⁵

Om een dergelijk risico te vermijden heeft bijvoorbeeld bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Engeland, Finland en Zweden het vervolgonderzoek plaats binnen de screeningsorganisatie (in *assessment centres*). Een andere mogelijkheid – naar het Amerikaanse voorbeeld van ‘mammapoliklinieken’ – is het vormen van een netwerk van poliklinieken met een toegewijd team van md-artsen en andere specialisten die betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling van darmkanker. Daar kunnen alle vrouwen, binnen of buiten het kader van bevolkingsonderzoek, terecht voor *state of the art*-diagnostiek.^{440,466} Gespecialiseerde centra kunnen winst leveren in termen van overleving, toegankelijkheid van specifieke diagnostische technieken, wachttijd en tevredenheid.⁴⁶⁷⁻⁴⁷⁰

Ook in Nederland vindt deze gedachte steeds meer ingang (www.igz.nl/publicaties/Zorgketen_kankerpatiënten_moet_verbeteren) Onlangs stelde de NPK-werkgroep *Secundaire preventie* opnieuw vast dat de diagnostiek niet altijd tijdig en goed aansluit op de screening op baarmoederhalskanker of borstkanker.^{440,471} Bij een deel van de gescreende vrouwen met een positieve test leidt een verwijzing niet of zeer laat tot diagnostiek en behandeling. Daarnaast is de gegevensuitwisseling en communicatie tussen screeningsorganisaties en de curatieve zorg voor verbetering vatbaar. Naar aanleiding hiervan is de werkgroep *Na de screening* ingesteld. Voor de borstkankerscreening beveelt de werkgroep in hoofdlijnen het volgende aan. “De screeningsorganisatie maakt werkafspraken met de mammapoli’s in haar werkgebied en heeft continu zicht op de kwaliteit en capaciteit van deze poli’s. De verwijzing van cliënten heeft rechtstreeks via de screeningsorganisaties plaats. De huisarts houdt daarbij een begeleidende rol en wordt altijd tijdig geïnformeerd.”⁴⁷¹

De commissie neemt deze NPK-aanbeveling over voor darmkankerscreening. Zij adviseert zo'n netwerk van gespecialiseerde centra te vormen, uitgaande van ziekenhuizen waar ten minste twee gecertificeerde endoscopisten werkzaam zijn en ook de pathologie, chirurgie, radiotherapie en oncologie kunnen bijdragen aan een zorgketen van hoge kwaliteit. Dit betekent aanpassing van het verwijlsbeleid en vergt afspraken met zorgverzekeraars.

Coloscopie

Een cruciale voorwaarde voor verantwoord bevolkingsonderzoek is dat de diagnostiek die volgt na een positieve screeningsuitkomst tijdig beschikbaar, bijvoorbeeld binnen drie weken, en van hoge kwaliteit is. Tabel 13 geeft de opbrengst weer van coloscopie: bij screening;⁴⁸⁻⁵² naar aanleiding van symptomen;⁸³ en na een positieve iFOBT₇₅.^{27,202} Na iFOBT-screening is er beduidend vaker sprake van darmkanker en voortgeschreden adenomen. Dit onderstreept het belang van hoge kwaliteit.

Tabel 13 Opbrengst van coloscopie bij screening, bij personen met klachten en bij personen met een positieve iFOBT₇₅. Procenten.

Diagnose	Coloscopiescreening (n=52 346) ⁴⁸⁻⁵²	Coloscopie wegens symptomen (n=4623) ⁸³	Coloscopie na positieve iFOBT ₇₅ -screeningsuit- slag (n=9136) ^{27,202}
Darmkanker	0,8	6,1	8,2
Voortgeschreden adenoom	6,7	7,4	43,4

Een opmerkelijke waarneming is dat er één tot drie jaar na coloscopie en het verwijderen van adenomen vaker darmkanker aan het licht komt dan op grond van het beloop van deze ziekte verwacht mag worden na *clearing*.^{226,472-475} Een belangrijke verklaring van de boven verwachting hoge incidentie van vroege intervalkankers was het missen of niet volledig verwijderen van kanker of grote adenomen bij het indexonderzoek.⁴⁷⁵ Deze verklaring wordt gesteund door de bevinding dat endoscopisten aanzienlijk kunnen verschillen in prestaties.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Screening is dan ook alleen verantwoord bij optimale coloscopie. Maar wat betekent optimaal?

Een eerste eis is het hanteren van een goed protocol. In de COCOS-trial wordt een vast protocol gevolgd op basis van een Amerikaanse richtlijn.⁴⁷⁶ Een tweede algemeen aanvaarde eis is dat in meer dan 90 procent van de coloscopieën de blindedarm wordt bereikt en bij screening in meer dan 95 procent.^{476,477} Dit is te verifiëren door in een endoscopische database ten minste twee van de

drie tekens (het identificeren van de appendixopening en de klep van Bauhin, intubatie van het ileum) fotografisch vast te leggen. Endoscopisten die niet een score (*completion rate*) van minstens 90 procent bereiken, hebben een veel grotere kans op het missen van afwijkingen dan endoscopisten die de 90 procent-score wel halen.^{231,478} FOCUS en CORERO voldeden aan deze kwaliteitseis, met een *completion rate* van respectievelijk 94 en 99 procent.^{27,202} Onderzoek wijst echter uit dat er op dit punt aanzienlijke verschillen zijn.^{479,480} Een evaluatie in het Verenigd Koninkrijk had als uitkomst dat in sommige regio's bij slechts de helft van de coloscopieën de blindedarm bereikt werd.⁴⁸¹ Latere studies toonden geen of weinig verbetering.^{479,482} Onderzoek in een Nederlands ziekenhuis kwam uit op 79 procent.⁴⁸³ In een recenter onderzoek in achttien Noord-Hollandse ziekenhuizen was de (gecorrigeerde) *completion rate* 91 procent.⁸³

Een derde, moeilijk te verifiëren kwaliteitseis is om de tijd te nemen voor inspectie van het darmslijmvlies. Adenomen die bij coloscopie gemist worden, blijken namelijk vrijwel altijd achter een darmplooi te zitten (aan de proximale kant die bij het terugtrekken van de endoscoop minder goed te zien is) of in het rectum.²²⁶ Het terugtrekken van de endoscoop vanaf de blindedarm moet minstens acht minuten in beslag nemen. Ervaren mdl-artsen ($\geq 3\ 000$ coloscopieën voordat de studie begon) die de tijd namen, vonden in een Amerikaans onderzoek vaker voortgeschreden neoplasie (6,4 procent) dan hun even ervaren, maar snellere collega's (2,6 procent).⁴⁸⁰ Interventieonderzoek gericht op het bereiken van een terugtrektijd van ≥ 7 minuten, met terugkoppeling van individuele prestaties, liet echter geen toename zien in het aantal gevonden poliepen, ondanks een stijging in het percentage endoscopisten dat zich hield aan de kwaliteitseis, van 65 naar bijna 100 procent.⁴⁸⁴ De onderzoekers veronderstellen dat er geen oorzakelijk verband is tussen de terugtrektijd en het vinden van poliepen.

Daarmee komen we bij een vierde punt: het detectiecijfer voor adenomen (*adenoma detection rate*, ADR) of liever voor voortgeschreden adenomen.⁴⁷⁷ Het nadeel van de ADR is de medegerichtheid op adenomen < 6 millimeter, terwijl het erom gaat voortgeschreden adenomen niet te missen.

Het kunnen voldoen aan deze eisen vergt opleiding, ervaring en kwaliteitsbevordering.⁴⁸⁰ In een Engels onderzoek waarin slechts 71 procent van de endoscopisten een *completion rate* ≥ 90 procent bereikte, deed minder dan de helft van hen meer dan 100 coloscopieën per jaar.⁴⁸² In Duitsland worden bij de coloscopiecreëning alleen endoscopisten betrokken die in de voorgaande twee kalenderjaren minstens 200 coloscopieën en minstens 50 poliepectomieën onder supervisie verricht hebben. Voor het behouden van de certificering moeten zij jaarlijks minstens 200 coloscopieën en minstens 10 poliepectomieën doen.²³²

Drastische verbeteringen in kwaliteit zijn beschreven na het invoeren van een systeem van kwaliteitsbewaking, het reserveren van voldoende tijd per onderzoek en de afspraak om coloscopie over te laten aan scopisten met goede testprestaties.⁴⁷⁹ In Nederland hebben de betrokken beroepsgroepen afspraken gemaakt over certificeringseisen. In praktijk voldoen alleen mdl-artsen aan deze eisen.⁴⁸⁵

De commissie concludeert dat er speciale maatregelen nodig zijn om een hoge kwaliteit van de coloscopie te waarborgen en om geen afbreuk te doen aan de potentiële winst van FOBT-screening. De commissie beveelt aan om – net als in Engeland – een specifieke beoordelingsprocedure te introduceren, met een kennis- en vaardigheidstoets, die alle endoscopisten die bij het screeningsprogramma betrokken willen worden, met succes moeten doorstaan. Zij adviseert het vormen van een netwerk van centra waar ten minste twee mdl-artsen werkzaam zijn. De kwaliteit van coloscopie kan worden geborgd aan de hand van belangrijke parameters, zoals de *completion rate*, de ADR en het complicatiecijfer.

Pathologie

De afwijkingen die tijdens coloscopie gebiopteerd of volledig verwijderd zijn, worden volgens standaardprocedures verwerkt in het pathologielaboratorium. De preparaten worden door een patholoog onder de microscoop beoordeeld. In het algemeen kan op basis van een standaardkleuring een diagnose worden gesteld. De relevante hoofdcategorieën zijn: neoplasie (adenoom of adenocarcinoom), niet-neoplastische afwijking (poliep anders dan adenoom, ontsteking, overig), geen afwijking. Iemand kan verscheidene afwijkingen – en dus diagnoses – tegelijkertijd hebben.

Het belang van de pathologiediagnose in de context van bevolkingsonderzoek is tweeledig: 1) voor het bepalen van het beleid bij de individuele patiënt; 2) voor het monitoren en evalueren van het bevolkingsonderzoek.

Voor de individuele patiënt is in de eerste plaats het onderscheid belangrijk tussen neoplasie (adenoom of adenocarcinoom) en de andere categorieën. In geval van adenocarcinoom is behandeling conform de CBO-richtlijn *Coloncarcinoom* (www.cbo.nl) aangewezen. In geval van adenoom is de belangrijkste vraag of de afwijking volledig is verwijderd; de belangrijkste risicofactor voor adenoompatiënten voor het ontwikkelen van darmkanker is immers een incompleet verwijderd adenoom.^{472,486,487} Dit aspect is overigens niet expliciet meegenomen in de surveillancerichtlijnen. Daarnaast wordt ieder adenoom geassocieerd met

weefseltype (tubulair, tubulovilleus en villosus) en graad van dysplasie – traditioneel: gering, matig en ernstig; tegenwoordig veelal: hooggradig (overeenkomend met ernstige dysplasie) en laaggradig (geringe of matige dysplasie) – en grootte.

Voor het surveillanceprogramma (paragraaf 14.6), maar vooral voor het monitoren van het screeningsprogramma is deze classificatie van groot belang. Protocollaire en gestandaardiseerde, landelijk uniforme verslaglegging van de betreffende afwijkingen – zoals dit gebeurt bij het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker en borstkanker – is een voorwaarde en wordt gefaciliteerd door de beschikbaarheid in Nederland van het PALGA-systeem, dat alle pathologischelaboratoria gebruiken.⁴⁸⁸ Een invoerprotocol voor resectiepreparaten wegens darmkanker, conform de CBO-richtlijn *Coloncarcinoom*, is al beschikbaar en wordt nu ingevoerd. Voor adenomen is zo'n protocol in ontwikkeling.

14.6 Surveillance

Periodieke controle (surveillance) van personen bij wie endoscopisch adenomen zijn verwijderd (poliepectomie) is een essentieel onderdeel van een screeningsstrategie. Screening brengt immers adenomen aan het licht. De effectiviteit en doelmatigheid van screening hangen af van de effectiviteit en doelmatigheid van surveillance. De commissie vindt het echter bezwaarlijk de bestaande richtlijnen voor coloscopische surveillance toe te passen bij introductie van een bevolkingsonderzoek.

Na poliepectomie wordt overeenkomstig de Nederlandse richtlijn het volgende surveillanceschema aanbevolen: voor de eerste keer is dit na drie jaar als er drie of meer adenomen zijn gevonden, en na zes jaar als het er één of twee zijn.⁵⁴ Dit schema geldt ongeacht grootte en weefselkenmerken van adenomen. Voor de follow-up van patiënten die in opzet curatief geopereerd zijn wegens darmkanker, verwijst de commissie naar de Landelijke richtlijn 'Coloncarcinoom' die begin 2008 verscheen (www.cbo.nl).

Om begrijpelijke redenen zijn er geen gecontroleerde studies naar de effectiviteit van surveillance met incidentie of sterfte als uitkomstmaat. Richtlijnen zijn vrijwel uitsluitend gebaseerd op kortlopend onderzoek naar adenomen die te vinden zijn na poliepectomie, maar lang niet alle adenomen worden kwaadaardig. Een Deens onderzoek met de algemene bevolking als controlegroep en met een observatieperiode van maximaal 24 jaar wees uit dat surveillance de kans op het krijgen van darmkanker met 35 procent verminderde.⁴⁸⁹ Als er darmkanker optrad, verkeerde dit meestal in een vroeg stadium en sterfte aan darmkanker was 88 procent lager dan in het algemeen.⁴⁸⁹ Verschillende studies wijzen echter uit

dat het effect van surveillance er vooral van afhangt of de initiële coloscopie en poliepectomie adequaat waren (zie ook 14.5).

Bovengenoemde richtlijnen zijn opgesteld voor de kliniek en niet voor via screening vastgestelde adenomen. Bovendien zijn de richtlijnen strenger dan de bewijskracht toelaat,⁴⁹⁰ en worden zij nog strenger toegepast.⁴⁹¹⁻⁴⁹⁵ Zo volgt er vaak surveillance na verwijdering van hyperplastische poliepen en wordt vaak een korter interval aangehouden dan aanbevolen.⁴⁹⁶

Een belangrijk deel – 25 tot 40 procent – van het aantal coloscopieën wordt ingezet voor surveillance.^{83,497,498} Dit wordt steeds meer als probleem ervaren. De bestaande richtlijnen roepen de vraag op of deze inzet wel doelmatig is omdat de opbrengst veel lager is dan bij een eerste onderzoek,⁴⁹⁵ het nut moet opwegen tegen de kans op complicaties, en de coloscopiecapaciteit beperkt is. Nieuwe Amerikaanse richtlijnen bevelen al een ruimer interval aan voor de eerste surveillance van personen met één of twee kleine tubulaire adenomen.⁴⁹⁹

Daarbij komt dat de situatie drastisch verandert bij introductie van screening op darmkanker. Uitgaande van de bestaande richtlijnen zou bijna de helft van het in totaal benodigde aantal coloscopieën gereserveerd moeten worden voor surveillance,³⁸³ terwijl de opbrengst daarvan gering is.^{495,500,501} De commissie verwacht dat geactualiseerde richtlijnen de beschikbare coloscopiecapaciteit beter benutten door een verschuiving van intensieve surveillance naar screening en diagnostiek, en dat dit de kwaliteit van zorg voor patiënten met darmkanker sterk zal verbeteren.⁵⁰²

De commissie vindt dat er alle aanleiding is om – zoals overigens al eerder is bepleit⁴⁹¹ – de Nederlandse surveillancerichtlijn⁵⁴ te actualiseren, zeker bij invoering van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Zo is het de vraag of surveillance te rechtvaardigen is na verwijdering van één of twee adenomen < 10 millimeter.^{490,503,504} Een Engels onderzoek met starre sigmoïdoscopie en een observatieperiode van gemiddeld veertien jaar had een geruststellende uitkomst: bij deelnemers bij wie één of meer rectumadenomen < 10 millimeter verwijderd waren, was de kans op kanker van het rectum (4 per 11 909 persoonsjaren) 40 procent lager dan in de algemene bevolking; voor tubulaire adenomen was dit 60 procent.⁴⁸⁶ Ook een Italiaanse studie, met een gemiddelde observatieperiode van 10,5 jaar na coloscopie, wees uit dat na verwijdering van een adenoom < 10 millimeter het darmkankerrisico aanzienlijk lager was dan in de algemene bevolking (SIR 0,13).²²² Recent onderzoek wijst in dezelfde richting. Bij een Amerikaanse screeningsstudie met coloscopie werden bij bijna 500 oorlogsveteranen één of twee tubulaire adenomen < 10 millimeter verwijderd. Hun kans om binnen 5,5 jaar een voortgeschreden adenoom of darmkanker te krijgen, was niet groter dan

bij een controlegroep van 300 deelnemers bij wie de screening geen adenomen aan het licht had gebracht;⁴⁷⁴ dit zegt echter nog niet zo veel op deze termijn. Een groot patiëntcontroleonderzoek had als uitkomst dat de kans op darmkanker binnen tien jaar na het verwijderen van één of twee kleine tubulaire adenomen 64 procent lager was – oddsratio 0,36 (0,18-0,76) – dan in de controlegroep die geen coloscopie had ondergaan.⁵⁰⁵ Voor personen met een voortgeschreden adenoom of ≥ 3 adenomen was het tienjaarsrisico niet statistisch significant verminderd, maar het vijfjaarsrisico wel: oddsratio 0,27 (0,10-0,77).⁵⁰⁵

De commissie adviseert de surveillancerichtlijn⁵⁴ met spoed te actualiseren, in afstemming met de *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening*, die begin 2010 gepubliceerd worden. Zij stelt voor om bij één of twee adenomen < 10 mm te volstaan met terugverwijzing naar het bevolkingsonderzoek (tien jaar na adequate coloscopie en poliepectomie). Daar zijn goede argumenten voor en dit vermindert het aantal surveillancecoloscopieën substantieel.⁴⁹⁷

14.7 Zorggebruik

Een huisartspraktijk telt jaarlijks ten minste één nieuwe patiënt met darmkanker en in totaal negen nog in leven zijnde (ex-)patiënten. Voor een ziekenhuis gaat het per jaar om ruim 100 nieuwe patiënten en een totaal aantal van zo'n 600.⁸¹ Voor meer dan 90 procent van de patiënten die darmkanker krijgen is operatie mogelijk.⁸¹ Bij 4 tot 12 procent kan worden volstaan met endoscopische verwijdering van de tumor.^{51,168,179}

In 2005 waren er in Nederland honderd endoscopie-afdelingen. Blijkens een vragenlijstonderzoek (response 98 procent) waren er toen 598 endoscopisten: 221 mdl-artsen; 213 internisten; 123 chirurgen; en 41 kinderartsen.⁵⁰⁶ In 2004 werden er bijna 410 000 endoscopieën verricht, waarvan 117 000 coloscopieën (719 per 100 000 inwoners) en 70 000 sigmoïdoscopieën (431 per 100 000). Het is niet bekend welk deel hiervan screening betrof en na invoering van bevolkingsonderzoek kan wegvallen. Het eerder genoemde onderzoek in Noord-Holland wees uit dat 10 procent van de coloscopieën toeviel aan 'asymptomatische' personen.⁸³ Het is aannemelijk dat de gestage toename in het aantal coloscopieën – naar schatting met zes procent per jaar⁴⁹⁷ – grotendeels valt toe te schrijven aan screening, aangezien er hoegenaamd geen indicaties voor coloscopie bij zijn gekomen die deze toename kunnen verklaren, afgezien van vergrijzing. Het aantal coloscopieën liep uiteen van rond de 500 per 100 000 in Flevoland en Noord-

Brabant tot bijna het dubbele in Overijssel en Groningen. De wachttijd voor coloscopie was ruim 5 weken (spreiding 1 tot 15 weken).⁵⁰⁶

Het aantal mdl-artsen is sinds 1990 verviervoudigd en bedroeg 260 (240 FTE) per 1 januari 2007; er waren in dat jaar 124 aio's. In het tweede kwartaal van 2009 waren er op 350 mdl-artsen 70 vacatures.⁵⁰⁷ Jaarlijks beginnen 22 aio's de zes jaar durende opleiding tot mdl-arts. Vanaf 2010 wordt de instroom 35 aio's per jaar. Hierbij is enigszins rekening gehouden met de introductie van een bevolkingsonderzoek.

Onder de vlag van het VWS-programma *Sneller beter* probeert een aantal ziekenhuizen de tijd tussen de eerste klachten en primaire therapie te bekorten.⁵⁰⁸ De tijd tussen verwijzing door de huisarts en opname in het ziekenhuis bedraagt zo'n 16 weken. Op nagenoeg alle onderdelen van het traject is tijdwinst te boeken door afspraken te maken over de taakverdeling en een betere planning. Zo kon een ziekenhuis de wachttijd voor endoscopie terugbrengen van vijf weken naar één week; een ander ziekenhuis kon de doorlooptijd van het eerste polikliniekbezoek tot de opname bekorten van 59 tot 14 dagen.

In de chirurgie is capaciteitswinst behaald met het ERAS-programma (*Enhanced Recovery After Surgery*). Met dit kwaliteitsprogramma als voorbeeld zouden ook endoscopisten *best practice*-modellen kunnen ontwikkelen en beproeven.

Het jaarlijks aantal ziekenhuisopnamen voor darmkanker is tussen 1994 en 2007 gestegen van 10 200 tot 17 400, terwijl de opnameduur daalde van 20 naar 12 dagen. Het aantal dagopnamen groeide in die periode sterk: van 3 400 tot 9 400 (www.prismant.nl). Er zijn steeds meer patiënten bij wie uitgezaaide darmkanker lange tijd goed onder controle te houden is; hun behandeling en begeleiding is echter arbeidsintensief.

De kosten van de zorg aan patiënten met darmkanker in Nederland bedroegen 232 miljoen euro in 2003; 0,4 procent van de totale kosten voor de Nederlandse gezondheidszorg.⁵⁰⁹ De meeste kosten worden gemaakt in het ziekenhuis (72 procent) bij mannen tussen de 70 en 80 jaar en bij vrouwen tussen de 75 en 85 jaar (www.rivm.nl/vtv). De kosten per patiënt hangen sterk af van het tumorstadium. Er worden steeds vaker – ook in vroegere stadia, waar minder gezondheidswinst te bereiken is – nieuwe, dure geneesmiddelen ingezet, waarmee een beperkte levensverlenging wordt bereikt. Bij hogere behandelkosten wordt de kosteneffectiviteit van screenen nog gunstiger (paragraaf 12.1).³⁷⁷

14.8 Gefaseerde invoering

Bij een positief besluit over een landelijk screeningsprogramma voor darmkanker dient het in de proefprojecten begonnen bevolkingsonderzoek stapsgewijs over het gehele land te worden uitgebreid. Het is niet realistisch te verwachten dat in een screeningsregio de benodigde zorgcapaciteit in één klap beschikbaar is wanneer begonnen wordt met de screening. Gefaseerde invoering is onontkoombaar, niet alleen om de benodigde coloscopiecapaciteit op te kunnen bouwen, vraag en aanbod van coloscopie goed op elkaar af te stemmen, en grote ongelijkheid tussen regio's te voorkómen, maar ook om 'kinderziekten' te vermijden bij implementatie van het screeningsprogramma. Gefaseerde invoering is nodig om langere wachttijden voor patiënten met klachten te voorkomen.

De commissie meent dat invoering van het bevolkingsonderzoek geen tien jaar hoeft te duren; vijf jaar moet haalbaar zijn. De extra benodigde capaciteit is namelijk kleiner dan een werkgroep van het Nationaal Programma Kankerbestrijding berekende.³⁸³ Er zijn niet 129 000 maar hoogstens 78 000 extra coloscopieën per jaar nodig bij volledige invoering van het screeningsprogramma in jaar 6 (tabel 14).

Dit verschil heeft er in de eerste plaats mee te maken dat de commissie haar berekening baseert op de periode 2010-2015 en de NPK-werkgroep op het gemiddelde van de komende dertig jaar. In de tweede plaats heeft de keus voor een beginleeftijd van 55 in plaats van 50 jaar als gelukkige bijkomstigheid dat er zo'n 20 000 minder coloscopieën nodig zijn. In de derde plaats adviseert de commissie de verwijdsdrempel voor coloscopie te verhogen van 50 naar 75 ng/ml (paragraaf 12.2). Dit brengt het verwijdspercentage terug van 8,4 naar 6,4 en vermindert het benodigde aantal coloscopieën met nogeens 23 000 (bij voltooide invoering). Als de surveillancerichtlijnen^{53,54} tijdig geactualiseerd worden (paragraaf 14.3 en 14.6), zijn er in jaar 6 aanzienlijk minder dan 78 000 extra coloscopieën per jaar nodig en compenseert dit in de jaren daarna grotendeels de toename in de vraag naar coloscopie door vergrijzing.

Aan de andere kant lijkt een invoeringsfase van vijf jaar haalbaar, omdat de bestaande coloscopiecapaciteit aanmerkelijk groter is dan in 2005.⁵⁰⁶ Uitgaande van zes procent groei per jaar⁴⁹⁷ stijgt het aantal coloscopieën van 119 000 in 2005 naar 157 000 in 2010. Deze stijging is voor een groot deel toe te schrijven aan opportunistische screening. Ervan uitgaande dat 10 procent van de beschikbare capaciteit opportunistische screening betreft,^{83,497} gaat het om pakweg 16 000 coloscopieën. Het beschikbaar komen van bevolkingsonderzoek zal opportunistische screening ontmoedigen. Verder neemt naar verwachting het aantal colosco-

pieën dat vanwege symptomen verricht wordt, geleidelijk af na introductie van een screeningsprogramma. Ook dit maakt capaciteit vrij.

De commissie volgt in grote lijnen het NPK-voorstel voor een geleidelijk uit te bouwen uitnodigingsprogramma.³⁸³ Het belangrijkste principe waaraan de landelijke invoering volgens de commissie moet voldoen is dat in een periode van vijf jaar alle vijf screeningsregio's lineair de uiteindelijk benodigde capaciteit opbouwen en daarna het schema volledig volgen. Dit betekent dat alle regio's hetzelfde invoeringsschema aanhouden. De commissie kiest voor een combinatie van twee vormen die de NPK-werkgroep in overweging gaf: a) de vorm met een zo gunstig mogelijke kosteneffectiviteit; en c) waarbij begonnen wordt met de oudste jaarklasse. Dan krijgt iedereen uit de gekozen doelgroep ten minste eenmaal de kans om aan het bevolkingsonderzoek deel te nemen. Dit betekent dat in jaar 1 degenen van 65 en 75 jaar een uitnodiging krijgen; in jaar 2 degenen die dan 63, 65, 67 of 75 jaar zijn; in jaar 3 de dan 61-, 63-, 65-, 67-, 69- en 75-jarigen, enzovoort tot in het zesde jaar de hele doelgroep van 55-75 jaar volgens schema wordt uitgenodigd.

De commissie adviseert dat de vijf regionale screeningsorganisaties onder regie van het CvB voor hun regio een invoeringsplan opstellen en als vergunningaanvraag ter goedkeuring voorleggen aan de minister in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek.

Voorkomen moet worden dat screeningsregio's onnodig verschillen in aanpak. De ervaring leert dat voor belangrijke deelactiviteiten (uitnodiging, dataverzameling, aansluiting op verder onderzoek, klachtenbehandeling) een uniforme aanpak te verkiezen is. Deze onderwerpen kunnen door een werkgroep van de vijf screeningsorganisaties uitgewerkt worden en na goedkeuring door de landelijke regisseur geïmplementeerd worden.

14.9 Capaciteit

Uitgaande van geleidelijke invoering van een tweejaarlijks iFOBT₇₅-screeningsprogramma voor mensen van 55-75 jaar volgt hieronder de benodigde capaciteit bij een opkomst van 60 procent (tabel 14).

Screening

Bij volledige dekking in jaar 6 (2015 in tabel 14) en 60 procent opkomst worden er jaarlijks 1,9 miljoen personen uitgenodigd en 1,1 miljoen screeningstests gedaan. De OC-Sensor Diana kan 280 monsters per uur aan. Rekening houdend met onderbrekingen, aanvulling van de materialen en enkele verdunningsreeksen

kan een analist 1 500 tests per dag afhandelen ofwel 300 000 per jaar. Dit betekent dat er bij volledige dekking 4 fte's analist nodig zijn. Uit oogpunt van kwaliteit is centralisatie geboden (paragraaf 14.4), met maximaal één laboratorium per screeningsregio. Dit komt met vijf screeningsregio's neer op vijf apparaten bezet door een lbo-analist onder beperkte supervisie; wat ook bij een opkomst van bijvoorbeeld 80 procent voldoende is.

Coloscopie als vervolgdagnostiek en surveillance

Uitgaande van 1 500 onderzoeken per jaar en 2 coloscopieën per uur kan 1 fte endoscopist 3 000 coloscopieën per jaar doen.³⁸³ Bij gefaseerde invoering van het bevolkingsonderzoek, zoals voorgesteld in paragraaf 14.8, loopt het benodigde aantal coloscopieën bij 60 procent opkomst op tot 78 000 bij volledige dekking in jaar 6 (tabel 14). Dit vergt 26 fte's (maar een groter aantal endoscopisten, omdat er niet veel endoscopisten voltijds coloscopieën zullen doen).

Over de inzetbaarheid van *nurse endoscopists* is nog weinig bekend. Daarbij zij bedacht dat het gaat om de moeilijkste coloscopieën (tabel 13). De NVMDL zet een specifiek programma op voor *nurse endoscopy*.

Een kwaliteitssysteem met vijf regionaal coördinerend mdl-artsen à 0,3 fte betekent 1,5 fte. Dit brengt het totaal benodigde aantal endoscopisten op 4,5 fte in jaar 1 en op 27,5 fte in jaar 6 van de invoering van het screeningsprogramma. De grotere instroom van aio's (paragraaf 14.7) is mede hierop berekend en moet voldoende zijn om deze fte's te leveren.

Tabel 14 Aantallen per jaar voor de Nederlandse bevolking bij vijfjaarsopbouw van een iFOBT₇₅-screeningsprogramma met 60 procent opkomst; geen discontering. Aantallen. Bron: MISCAN-Colon.

Jaar	Uitnodigingen	Coloscopieën	Darmkanker-incidentie t.o.v. geen screening	Darmkanker-sterfte t.o.v. geen screening
2010	258 000	12 500	1 091 (11%)	
2011	570 000	26 000	1 793 (17%)	
2012	969 000	42 000	2 325 (22%)	-39 (-0,7%)
2013	1 286 000	56 000	2 649 (25%)	-164 (-3%)
2014	1 685 000	72 000	2 824 (25%)	-276 (-5%)
2015	1 873 000	78 000	1 996 (18%)	-434 (-8%)
2030	2 151 000	126 000	-1 345 (-9%)	-2 099 (-28%)
2039	2 000 000	127 000	-1 836 (-12%)	-2 480 (-29%)
Gemiddeld per jaar (2010-2039)	1 871 000	101 000	-268 (0%)	-1 428 (-19%)

Pathologie

De benodigde capaciteit aan pathologen wordt bepaald door de opbrengst aan adenomen, darmkanker en andere afwijkingen die leiden tot biopsen alsook de capaciteit die nodig is voor kwaliteitsmonitoring. Bij coloscopie na een positieve iFOBT wordt bij de helft van de individuen voortgeschreden neoplasie aangetroffen. Daarnaast worden adenomen gevonden die bij pathologieonderzoek niet voortgeschreden blijken te zijn en worden biopsen genomen om andere redenen. De aanname dat 60 procent van de coloscopieën zal leiden tot biopsie is dus waarschijnlijk conservatief. Op basis van deze aanname leiden 78 000 coloscopieën in jaar 6 tot 46 800 pathologieonderzoeken. Een indicatie van het aantal benodigde pathologen voor 46 800 pathologieonderzoeken is 9,2 fte. Hierbij is uitgegaan van 1 500 werkuren per jaar en 4,7 onderzoeken per uur.³⁸³ Daarnaast is er nog formatie van ondersteunend personeel nodig.

Een deel van deze patiënten ondergaat een operatie. Dit leidt eveneens tot pathologieonderzoek van de resectiepreparaten. Ervan uitgaande dat kanker op enig moment symptomatisch wordt, behoort dit deel reeds tot de bestaande werkbelasting en leidt het bevolkingsonderzoek op dit punt niet tot extra capaciteitsbeslag. Wel is er een eerdere piekbelasting van +25 procent in jaar 4 en 5, met 2 700-2 800 extra nieuwe patiënten met darmkanker. Na jaar 10 zijn er juist minder nieuwe darmkankerpatiënten dan er zouden zijn zonder screening.

Een kwaliteitssysteem naar analogie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker met vijf regionaal coördinerend pathologen à 0,3 fte betekent 1,5 fte. De taken van de RCP behelzen nascholing, consultatie, evaluatie van opbrengsten, labaudits met visitaties, bijdragen aan jaarverslag en deelnemen aan vergaderingen van de screeningsorganisaties. Pathologiediagnoses vormen namelijk dé uitkomstmaat waarop het programma geëvalueerd moet gaan worden. Onder bovenstaande aannamen brengt dit de totaal benodigde capaciteit pathologen op 10,7 fte in jaar 6. Onderzocht moet worden of, naast uitbreiding van het aantal pathologen, andere scenario's, zoals het overhevelen van taken naar analisten, kunnen bijdragen aan een oplossing van het capaciteitsprobleem.

Chirurgie, oncologie, radiotherapie

De eerste zeven jaar moet rekening gehouden worden met 1 100-2 800 nieuwe patiënten met darmkanker extra (tabel 14). Door screening wordt echter darmkanker vaker in een eerder stadium gevonden. Van de via screening gevonden patiënten met darmkanker behoeft naar verwachting 25 procent geen chirurgie, maar kan worden volstaan met coloscopie.^{168,179} Dit betekent minder extra opera-

ties. Uiteindelijk gaat het om gemiddeld 1 150 operaties meer per jaar in de eerste tien jaar dan zonder screening het geval zou zijn. Na jaar 10 slaat de toename in incidentie om in een afname, tot ruim 10 procent. Deze 1 150 operaties leiden tot 3 450 uur operatietijd (2 uur voor colonchirurgie, 5 uur voor rectumchirurgie) en 13 800 ligdagen (1 150x12). Het aantal operaties voor adenomen die endoscopisch niet goed te verwijderen zijn, is naar verwachting gering. Verder zal de screening de eerste tien jaar extra medisch-oncologische behandelingen genereren en voor zo'n 200 patiënten met rectumcarcinoom (0,33x1 150x0,5) preoperatieve radiotherapie.

De commissie heeft niet voldoende gegevens voor preciezere berekeningen. Zij meent dat de extra zorg te accommoderen is met de nodige inspanning, ervan uitgaande dat zo nodig budgettaire aanpassing gerealiseerd wordt.

14.10 Conclusies en aanbevelingen

De commissie adviseert:

- een bevolkingsonderzoek naar darmkanker gefaseerd in te voeren, zoals aangegeven in paragraaf 14.8
 - de organisatiestructuur die op basis van het NPK-rapport³⁸³ is geschetst (paragraaf 14.2), te kiezen; deze biedt garanties voor een kwalitatief verantwoorde en duurzame uitvoering van bevolkingsonderzoek naar darmkanker
 - bij een positief besluit over dit bevolkingsonderzoek afspraken te maken met de betrokken beroepsgroepen en zorginstellingen over:
 - het ontwikkelen van een integrale (multidisciplinaire) ketenrichtlijn voor het bevolkingsonderzoek, inclusief diagnostiek, behandeling en surveillance; en het actualiseren van de richtlijn voor surveillance
 - de kwaliteitsborging van coloscopie als vervolgonderzoek. De afspraken zouden betrekking moeten hebben op de verwijzing van cliënten voor coloscopie (paragraaf 14.5) en het inrichten van een referentiefunctie (14.2). Het ligt voor de hand het CvB in zijn rol van landelijk regisseur een nadrukkelijke rol te geven bij de vormgeving van de referentiefunctie
 - het aanleveren van gegevens voor de monitoring en evaluatie van het screeningsprogramma én regelmatige rapportage
 - de wijze waarop binnen het programma *Zichtbare Zorg* de maatschappelijke verantwoording van de activiteiten ten behoeve van vervolgdagnostiek, behandeling en surveillance zal plaatshebben
 - bij de financiering van het bevolkingsonderzoek van meet af aan budget in te ruimen voor het inrichten van een monitoring- en evaluatiefunctie, een referentiefunctie, en een kennis- en innovatiefunctie om flankerend wetenschap-
-

pelijk onderzoek te faciliteren dat nodig is om het screeningsprogramma verder te verbeteren

- de introductie van screening op darmkanker gepaard te laten gaan met een landelijke voorlichtingscampagne. De belangrijkste doelstelling van deze publiekscampagne is het vergroten van de kennis en het bewustzijn van de aard en het beloop van darmkanker en de mogelijke voor- en nadelen van screening. Het is van groot belang om de campagne goed af te stemmen op verschillen in informatiebehoefte van de verschillende doelgroepen. Ook moet de campagne landelijk, regionaal en lokaal goed afgestemd worden met, en gebruikmaken van de bij de screening betrokken partijen
- voor het bewerkstelligen van *informed choice* aansluiting te zoeken bij de systematiek van basisinformatie en aanvullende informatie zoals deze is ontwikkeld voor de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker. De commissie wijst daarbij tevens op het belang van het landelijk uniform aanbieden van informatie in de verschillende fasen van het screeningsproces
- zorg te dragen voor een goede monitoring en evaluatie van de opkomst én van de kwaliteit van de informatieverstrekking, waarbij ook de redenen van (niet) deelname in kaart worden gebracht. De commissie hecht met name belang aan het monitoren van *informed choice*.

Beantwoording van de afzonderlijke punten van de adviesaanvraag

15.1 Is invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker wenselijk?

Darmkanker is een ernstige ziekte en een omvangrijk gezondheidsprobleem. Preventie via leefstijladviezen heeft hier tot nu toe nog geen duidelijk gunstig effect op. Wel vergroten betere (dure) behandelingsmogelijkheden de vijfjaarsoverleving van patiënten met uitgezaaide darmkanker. En hoewel er belangrijke wetenschappelijke vorderingen zijn op het terrein van de erfelijke aanleg van darmkanker, dragen deze nog weinig bij aan preventie of behandeling.

Darmkanker heeft een goed herkenbaar langdurig voorstadium (voortgeschreden adenomen), dat betrekkelijk eenvoudig behandelbaar is. Bovendien geeft darmkanker zelf pas na jaren klachten. Dit betekent dat darmkanker zich goed leent voor screening. Aangetoond is dat bevolkingsonderzoek met een guajaktest op onzichtbare bloedsporen in ontlasting (gFOBT) sterfte aan darmkanker substantieel kan verminderen. De resultaten van de Nederlandse proefprojecten wijzen uit dat de opkomst en opbrengst belangrijk te verbeteren zijn met een immunochemische variant op de ontlastingtest (de iFOBT). De iFOBT heeft goede testeigenschappen. De test is al bij de eerste screeningsronde ongeveer even gevoelig voor darmkanker als sigmoïdoscopie, terwijl de sensitiviteit nog toeneemt bij screening om de twee jaar. Na een positieve test wordt met de beslissende diagnostische test (coloscopie) bij 8 procent darmkanker gevonden en bij nog eens 40 procent een voorstadium daarvan (voortgeschreden adeno-

men). Het grootste nadeel van screening is de kans op ernstige complicaties van het vervolgonderzoek (coloscopie) na een ‘positieve’ (afwijkende) screeningsuitslag. Deze kans is echter klein en weegt niet op tegen de te bereiken gezondheidswinst. De verhouding tussen kosten en effecten van een landelijk iFOBT-screeningsprogramma is gunstig. Effectieve screening vermindert de sterk gestegen therapielasten voor uitgezaaide darmkanker. Bij een conservatieve schatting van deze therapielasten bedragen de kosten van het iFOBT₇₅-screeningsprogramma 2 200 euro per gewonnen levensjaar. Dit is gunstiger dan bij andere screeningsprogramma’s voor kanker in Nederland, zoals voor baarmoederhalskanker (11 300 euro). Om één sterfgeval door darmkanker te voorkomen moeten 785 mensen een iFOBT doen en 40 mensen coloscopie ondergaan.

Hiermee voldoet een iFOBT-screeningsprogramma aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek, mits de capaciteit in de zorg voldoende is en van hoge kwaliteit.

15.2 Is invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker mogelijk? Op welke wijze kan een eventueel bevolkingsonderzoek het best gefaseerd ingevoerd worden, gelet op de capaciteit in de zorg?

Nederland heeft een goede infrastructuur voor het uitvoeren van bevolkingsonderzoek. De proefprojecten ondervonden geen grote problemen. De belangrijkste uitdagingen zijn het bereiken van een hoge kwaliteit en voldoende coloscopiecapaciteit. De commissie vindt een landelijk bevolkingsonderzoek goed mogelijk, mits de aanbevelingen van paragraaf 14.8 worden opgevolgd. De benodigde coloscopiecapaciteit bedraagt dan niet 129 000 coloscopieën per jaar, zoals eerder berekend,³⁸³ maar hoogstens 78 000 bij volledige invoering van het screeningsprogramma (tabel 14).

15.3 Welke nieuwe testmethoden voor darmkankerscreening zijn op middellange termijn (vijf tot zeven jaar) te verwachten? Dit met het oog op een toekomstbestendige infrastructuur voor de screening

Op middellange termijn verwacht de commissie geen nieuwe testmethoden die wetenschappelijk voldoende uitgekristalliseerd zijn als alternatief voor een iFOBT-screeningsprogramma. Er dienen zich wel serieuze kandidaten aan, maar het zal nog zo’n tien jaar duren voordat op grote schaal hun meerwaarde ten opzichte van iFOBT-screening experimenteel en modelmatig onderzocht is.

Wel zijn in 2010 de resultaten te verwachten van proefbevolkingsonderzoeken met sigmoïdoscopie in Engeland en Italië. Als deze gunstig uitvallen moeten

zij worden meegewogen in modelberekeningen voor de Nederlandse situatie. Omdat de opkomst bij sigmoïdiescreening beduidend lager is dan bij iFOBT-screening is een bevolkingsonderzoek met alleen sigmoïdoscopie in Nederland niet wenselijk. Overwogen zou kunnen worden proefbevolkingsonderzoek te doen naar een screeningsprogramma waarbij mensen de keus krijgen tussen iFOBT en sigmoïdoscopie.

De commissie vindt dat een landelijk screeningsprogramma zo moet worden georganiseerd dat studies ter verbetering hiervan, in de context van het lopende bevolkingsonderzoek als flankerend onderzoek kunnen worden uitgevoerd. Zij concludeert dat op middellange termijn een iFOBT-schermingsprogramma toekomstbestendig is.

15.4 Is het zinvol om in het bevolkingsonderzoek aandacht te geven aan groepen met een verhoogd risico op darmkanker (anders dan op erfelijke basis), bijvoorbeeld via individuele risicoprofilering?

Ruim 90 procent van de nieuwe ziektegevallen doet zich voor bij personen boven de 55 jaar. Als doelgroep voor een bevolkingsonderzoek adviseert de commissie mannen en vrouwen van 55-75 jaar. Benaderingen als individuele risicoprofilering zijn nog in onderzoek; hun (meer)waarde is niet bewezen. De commissie ziet geen reden dat mannen op vroegere leeftijd met screening beginnen dan vrouwen.

De commissie vindt het niet zinvol om personen met familiale belasting voor darmkanker bij voorbaat uit te sluiten van deelname aan screening. Aanbevolen wordt: in de informatiebrochure en uitslagbrieven aandacht te geven aan de consequenties van een sterk belaste familieanamnese; te adviseren hierover bij vragen contact op te nemen met de huisarts, ongeacht de screeningsuitslag; en bij de uitnodiging expliciet te vermelden dat het bevolkingsonderzoek niet bedoeld is voor personen die deelnemen aan een surveillanceprogramma. Verder beveelt de commissie aan om in het intakegesprek voor coloscopie na een positieve screeningstest na te gaan of er sprake is van familiale belasting en of verwijzing naar een genetisch centrum aangewezen is volgens de richtlijn *Erfelijke darmkanker*.⁵³

Literatuur

- 1 Nadere standpuntbepaling bevolkingsonderzoek darmkanker. Brief dd 15 mei 2006 van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer.
 - 2 Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4)
 - 3 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: publicatie nr 2001/01.
 - 4 Ballegooijen M van, Habbema JDF, Loeve F, Geul KW, Kleibeuker JH, Nagengast FM e.a. Screening op colorectaal kanker in Nederland: tijd om te starten. Rotterdam: Erasmus MC; 2003.
 - 5 Signaleringscommissie Kanker. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
 - 6 Visser M de, van Ballegooijen M, Bloemers SM, van Deventer SJ, Jansen JB, Jespersen J e.a. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cell Oncol* 2005; 27(1): 17-29.
 - 7 Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ L* 2004; 327: 34-38.
 - 8 Karsa L von, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M e.a. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening - First Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
 - 9 Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008; 122(6): 1357-1367.
 - 10 Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen* 2005; 12(1): 28-32.
-

- 11 Anonymous. Screening for bowel cancer starts in UK. *BMJ* 2006; 332: 990.
- 12 UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329(7458): 133-135.
- 13 Bowel Cancer Screening Pilot Monitoring and Evaluation Steering Committee. Final evaluation report. Canberra: Department of Health and Ageing; 2005.
- 14 Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J e.a. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009; 58(4): 530-535.
- 15 Steinmetz J, Spyckerelle Y, Gueguen R, Dupre C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(6-7): 832-837.
- 16 Goulard H, Boussac-Zarebska M, Ancelle-Park R, Bloch J. French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round. *J Med Screen* 2008; 15(3): 143-148.
- 17 Manfredi S, Piette C, Durand G, Plihon G, Mallard G, Bretagne JF. Colonoscopy results of a French regional FOBT-based colorectal cancer screening program with high compliance. *Endoscopy* 2008; 40(5): 422-427.
- 18 Zorzi M, Fedato C, Naldoni C, Sassatelli R, Sassoli de Bianchi P, Senore C e.a. Screening for colorectal cancer in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 2009; 33(3 (supplemento 2)): 57-74.
- 19 Ee HC, Semmens JB, Hoffman NE. Complete colonoscopy rarely misses cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(2): 167-171.
- 20 Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; 13 Suppl 1: S6-S7.
- 21 Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA, Nadel MR, Manninen DL, Given LS e.a. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1670-1677.
- 22 Levin TR. Editorial: It's time to make organized colorectal cancer screening convenient and easy for patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 939-941.
- 23 Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10 Suppl): S78-S84.
- 24 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: vormen van screening op darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/01WBO.
- 25 Masclee A. Coloncancer screening: Implementation and evaluation of colorectal screening for precancerous lesions, short report on first population. Maastricht: Maastricht University Medical Center; 2008.
- 26 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/03WBO.
- 27 Rossum LG van, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH e.a. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
-

- 28 Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S e.a. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(13): 989-997.
- 29 UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314): 1291-1300.
- 30 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C e.a. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23): 1763-1772.
- 31 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker met sigmoidoscopie of FOBT. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/02WBO.
- 32 Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer; randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *Gut Online First*, published on August 10, 2009 (doi:10.1136/gut.2009.177089).
- 33 Bretthauer M, Ekblom A, Malila N, Stefansson T, Fischer A, Hoff G e.a. [Politics and science in colorectal cancer screening]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(13): 1766-1767.
- 34 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: screening op darmkanker via individuele risicoprofielen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/06WBO.
- 35 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/05.
- 36 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968: Public Health Papers No. 34.
- 37 Young GP, Mandel J, Sung JY, Allison JE, Atkin W, Benamouzig R e.a. Guidelines for evaluation of new screening tests: application to colorectal and gastric cancers (submitted).
- 38 Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
- 39 Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332(7549): 1089-1092.
- 40 Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36(6): 2251-2270.
- 41 Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M., Boer R, Zauber A, Habbema JD. A novel hypothesis on the sensitivity of the fecal occult blood test: results of a joint analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2009; 115(11): 2410-2419.
- 42 Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190(6): 679-683.
- 43 Gezondheidsraad. Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: publicatie nr 2002/03.
-

- 44 Cuzick J, Cafferty FH, Edwards R, Moller H, Duffy SW. Surrogate endpoints for cancer screening trials: general principles and an illustration using the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial. *J Med Screen* 2007; 14(4): 178-185.
- 45 Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-592.
- 46 Steenberg LN van, Lemmens VE, Louwman MJ, Straathof JW, Coebergh JW. Increasing incidence and decreasing mortality of colorectal cancer due to marked cohort effects in southern Netherlands. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18(2): 145-152.
- 47 Signaleringscommissie Kanker. Kanker in Nederland. Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2004.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A e.a. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2304-2312.
- 51 Hüppe D, Hartmann H, Felten G, Kemen M, Tannapfel a, Gillessen A e.a. Die Vorsorgekoloskopie rettet Leben - Ergebnisse der Herner Vorsorgeteile. Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study. *Z Gastroenterol* 2008; 45: 1-8.
- 52 Khalid-de Bakker C, Jonkers D, Hameeteman W, Masclee A, Stockbrügger R. Primary colonoscopy screening for colorectal cancer in a workplace-based community: first results of participation and acceptance. (<http://www.nvge.nl/uploads/tA/XP/tAXPm-b1dHIPJtoPx3Hu9g/Abstractboekje-najaar-2007.pdf>)
- 53 Vereniging Klinische Genetica Nederland. Erfelijke darmkanker. Landelijke richtlijn. Versie 1.0. Utrecht: 2008 (www.cbo.nl): 2008.
- 54 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: CBO; 2002.
- 55 Olsson L, Lindblom A. Family history of colorectal cancer in a Sweden county. *Fam Cancer* 2003; 2(2): 87-93.
- 56 Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol* 2008; 19(1): 163-167.
- 57 Jong AE de, Vasen HF. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64(10): 367-370.
- 58 Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. *J Med Screen* 2001; 8(2): 69-72.
-

- 59 Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P e.a. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(2): 114-124.
- 60 Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 216-227.
- 61 Maul JS, Burt RW, Cannon-Albright LA. A familial component to human rectal cancer, independent of colon cancer risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(9): 1080-1084.
- 62 Staal-Rosier PM, Rabeling-Keus IM, Kruijt M. [Inadequate referral for genetic evaluations of patients with colorectal carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(4): 124-128.
- 63 Overbeek LL, Hoogerbrugge N, van Krieken JH, Nagengast FM, Ruers TJ, Ligtenberg MJ e.a. Most patients with colorectal tumors at young age do not visit a cancer genetics clinic. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(8): 1249-1254.
- 64 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 919-932.
- 65 Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P e.a. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352(18): 1851-1860.
- 66 Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP e.a. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 415-421.
- 67 Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217(2): 101-108.
- 68 Chen TH, Chiu YH, Luh DL, Yen MF, Wu HM, Chen LS e.a. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants. *Cancer* 2004; 100(8): 1734-1743.
- 69 Gezondheidsraad. Screenen op chlamydia. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/07.
- 70 Hakama M, Miller AB, Day NE, (editors). Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.
- 71 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/11.
- 72 Hakama M, Pukkala E, Saastamoinen P. Selective screening: theory and practice based on high-risk groups of cervical cancer. *J Epidemiol Community Health* 1979; 33(4): 257-261.
- 73 Gezondheidsraad. Interim-advies inzake de vroegtijdige opsporing van borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 1981: 1981/15.
- 74 A controlled trial of multiphasic screening in middle-age: results of the South-East London Screening Study. 1977. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 935-940.
- 75 Naish J. Our health, our care, our say. *Journal of Medical Screening* 2006; 13: 56-57.
- 76 Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(4): 332-340.
- 77 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Toezicht op preventief medisch onderzoek. Den Haag: IGZ; 2008.
-

- 78 Worthley DL, Smith A, Bampton PA, Cole SR, Young GP. Many participants in fecal occult blood test population screening have a higher-than-average risk for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(10): 1079-1083.
- 79 Corbett M, Chambers SL, Shadbolt B, Hillman LC, Taupin D. *Med J Aust* 2004; 181(8): 423-427.
- 80 Gondos A, Bray F, Brewster DH, Coebergh JW, Hakulinen T, Janssen-Heijnen ML e.a. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer* 2008; 44(10): 1463-1475.
- 81 Janssen-Heijnen MLG, Louwman WJ, van de Poll-Franse LV, Coebergh JWW. Van meten naar weten. 50 jaar kankerregistratie. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid, 2005: 2005.
- 82 Meulenbeld HJ, van Steenberghe LN, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE, Creemers GJ. Significant improvement in survival of patients presenting with metastatic colon cancer in the south of The Netherlands from 1990 to 2004. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1600-1604.
- 83 Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, van der Hulst RW, Bartelsman JF, Bezemer DP, Cappendijk KR e.a. Colonoscopic yield of colorectal neoplasia in daily clinical practice. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9): 1085-1092.
- 84 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2765-2778.
- 85 Duijnhoven FJB van, Bueno de Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM e.a. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1441-1452.
- 86 Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7(3): 204-213.
- 87 Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E e.a. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 933-938.
- 88 Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM e.a. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19): 1365-1371.
- 89 Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(5): 434-437.
- 90 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW e.a. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472-1477.
- 91 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50(1): 29-32.
- 92 Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglund E, Åhrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 468-473.
-

- 93 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348(9040): 1467-1471.
- 94 Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1): CD001216.
- 95 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1541-1549.
- 96 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D e.a. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1674-1680.
- 97 Bertario L, Russo A, Crosignani P, Sala P, Spinelli P, Pizzetti P e.a. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *Eur J Cancer* 1999; 35(6): 973-977.
- 98 Faivre J, Tazi MA, El MT, Lejeune C, Benhamiche AM, Dassonville F. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4): 680-683.
- 99 Lamah M, Norris J, Caffarey SM, Broughton M, Marks CG. Effect of faecal occult blood testing on colorectal cancer mortality in the surveillance of subjects at moderate risk of colorectal neoplasia: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(5): 313-317.
- 100 Lazovich D-A, Weiss NS, Stevens NG, White E, McKnight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood. *J Med Screening* 1995; 2: 84-89.
- 101 Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T e.a. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61(4): 465-469.
- 102 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118(1): 1-6.
- 103 Wahrendorf J, Robra BP, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2(3): 221-227.
- 104 Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E e.a. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 1997; 73(2): 208-210.
- 105 Costantini AS, Martini A, Puliti D, Ciatto S, Castiglione G, Grazzini G e.a. Colorectal cancer mortality in two areas of Tuscany with different screening exposures. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(24): 1818-1821.
- 106 Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ e.a. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1603-1607.
- 107 Atkin W. Options for screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;(237): 13-16.
-

- 108 Bonneux L. Tegen de invoering van een bevolkingsprogramma voor opsporing van
dikkedarmkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(32): 1777.
- 109 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult
blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26):
2704-2714.
- 110 Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ e.a. Colorectal cancer screening in
asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J*
Formos Med Assoc 2002; 101(10): 685-690.
- 111 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. *Int J*
Epidemiol 1997; 26(6): 1172-1181.
- 112 Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P e.a. Measuring interval cancers in
population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of
Florence experience. *Int J Cancer* 2001; 92(1): 151-154.
- 113 Souques M, Zummer K. Le test hémoccult Iir: résultats de 16 ans de pratique dans le service de
prévention et dépistage des tumeurs de la ville de Paris. *Presse Med* 2000; 29(18): 983-986.
- 114 Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemocult screening in detecting colorectal neoplasm:
sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting.
Ann Intern Med 1990; 112(5): 328-333.
- 115 Robinson MH, Moss SM, Hardcastle JD, Whyne DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of
retesting with dietary restriction in Haemocult screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 1995;
2(1): 41-44.
- 116 Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, Robinson MH, Rodrigues VC. Interval cancers in a
randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *Int J*
Epidemiol 1999; 28(3): 386-390.
- 117 Bouvier V, Launoy G, Herbert C, Lefevre H, Maurel J, Gignoux M. Colorectal cancer after a negative
Haemocult II test and programme sensitivity after a first round of screening: the experience of the
Department of Calvados (France). *Br J Cancer* 1999; 81(2): 305-309.
- 118 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for
colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334(3): 155-159.
- 119 Weller D, Coleman D, Robertson R, Butler P, Melia J, Campbell C e.a. The UK colorectal cancer
screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br J Cancer* 2007; 97(12): 1601-
1605.
- 120 Tazi MA, Faivre J, Dassinville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood
screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds
from 1988 to 1996. *J Med Screen* 1997; 4(3): 147-151.
- 121 Rae LC, Gibberd RW. Survival of patients with colorectal cancer detected by a community screening
program. *Med J Aust* 2000; 172(1): 13-15.
-

- 122 The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 184(11): 546-550.
- 123 Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(9): 846-851.
- 124 Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *BMJ* 2008; 337: a2261.
- 125 Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J e.a. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009; 58(4): 530-535.
- 126 Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(2): 96-104.
- 127 Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11(1): 11-15.
- 128 Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998; 7(1): 9-20.
- 129 Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2004; 20(4): 434-439.
- 130 Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K e.a. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1): 51-58.
- 131 Federici A, Giorgi RP, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005; 12(2): 83-88.
- 132 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C e.a. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7(1): 35-37.
- 133 Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P e.a. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002; 9(3): 99-103.
- 134 Crotta S, Castiglione G, Grazzini G, Valle F, Mosconi S, Rosset R. Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing: results in a northern Italian community. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(1): 33-37.
- 135 Fernandez JL, Gallegos M, Brochero A, Arevalo C, Piccioni H, Gutierrez GH. [Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29(2): 73-78.
-

- 136 Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996; 3(2): 66-71.
- 137 Nakama H, Zhang B, Zhang X, Fukazawa K. Age-related cancer detection rate and costs for one cancer detected in one screening by immunochemical fecal occult blood test. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(11): 1696-1699.
- 138 Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S e.a. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2519-2525.
- 139 Yoshinaga M, Motomura S, Takeda H, Yanagisawa Z, Ikeda K. Evaluation of the sensitivity of an immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1076-1079.
- 140 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S e.a. Comparison of a guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut* 2006;
- 141 Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br J Cancer* 2003; 89(1): 23-28.
- 142 Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R e.a. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 2000; 7(4): 815-819.
- 143 Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 162-169.
- 144 Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(9): 1359-1364.
- 145 Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E e.a. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146(4): 244-255.
- 146 Li S, Wang H, Hu J, Li N, Liu Y, Wu Z e.a. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3078-3083.
- 147 Wong BC, Wong WM, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP e.a. A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(9): 941-946.
- 148 Wong WM, Lam SK, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP e.a. Evaluation of an automated immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia detection in a Chinese population. *Cancer* 2003; 97(10): 2420-2424.
-

- 149 Nakama H, Kamijo N, Miyata K, Abdul Fattah AS, Zhang B, Uehara Y. Sensitivity and specificity of several immunochemical tests for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1579-1582.
- 150 Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T e.a. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1462-1470.
- 151 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Sani C, Mazzotta A, Mantellini P e.a. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. *J Med Screen* 1997; 4(3): 142-146.
- 152 Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003; 10(3): 117-122.
- 153 Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107(9): 2152-2159.
- 154 Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J e.a. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007; 14(3): 132-137.
- 155 Oort FA, Terhaar sive Droste JS, van der Hulst RWM, van Heukelem HA, Loffeld RJLF, Wesdorp ICE e.a. Higher cut off values for FIT in CRC-screening: less colonoscopies, same detection rates for curable cancers. Submitted.
- 156 Allison JE, Levin T, Sakoda L, Tucker J, Tekawa I, Pauly MP. The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects. *Gastroenterology* 2002; 122: A592-A593.
- 157 Graser A, Stieber P, Nagel D, Schaefer C, Horst D, Becker CR e.a. Comparison of CT Colonography, Colonoscopy, Sigmoidoscopy, and Fecal Occult Blood Tests for the Detection of Advanced Adenoma in an Average Risk Population. *Gut* 2009; 58: 241-248.
- 158 Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 422-428.
- 159 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS e.a. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25): 228-231.
- 160 Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM e.a. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115(3): 493-496.
- 161 Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen* 2007; 14(4): 191-199.
-

- 162 Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T e.a. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2007; 96(11): 1750-1754.
- 163 Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E e.a. Identification of colorectal adenomas by a quantitative immunochemical faecal occult blood screening test depends on adenoma characteristics, development threshold used and number of tests performed. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(8): 906-917.
- 164 Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, Sassoli de Bianchi P, Senore C. Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey. *Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 55-68.
- 165 Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G e.a. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2007; 96(2): 218-221.
- 166 Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2254-2258.
- 167 Hughes K, Leggett B, Del MC, Croese J, Fairley S, Masson J e.a. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29(4): 358-364.
- 168 Rossum LGM van, van Rijn AF, Van Munster IP, Fockens P, Jansen JBMJ, Laheij RJF e.a. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med* 2009; 67(5): 182-186.
- 169 Yang KC, Liao CS, Chiu YH, Yen AM, Chen TH. Colorectal cancer screening with faecal occult blood test within a multiple disease screening programme: an experience from Keelung, Taiwan. *J Med Screen* 2006; 13 Suppl 1: S8-13.
- 170 Young GP, St John DJ, Cole SR, Bielecki BE, Pizzey C, Sinatra MA e.a. Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin. *J Med Screen* 2003; 10(3): 123-128.
- 171 Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004; 13(3): 227-238.
- 172 Rossum LG van, van Rijn AF, Verbeek ALM, van Oijen MGH, Laheij RJF, Fockens P e.a. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis (submitted). soon to be published 2008;
- 173 Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(8): 697-712.
- 174 Zuber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M., Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 659-669.
- 175 Mulder SA, Ouwendijk RJ, Giard RW, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Risk analyses for screening sigmoidoscopy based on a colorectal cancer (CRC) population. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(2): 205-210.
-

- 176 Shapero TF, Hoover J, Paszat LF, Burgis E, Hsieh E, Rothwell DM e.a. Colorectal cancer screening with nurse-performed flexible sigmoidoscopy: results from a Canadian community-based program. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(4): 640-645.
- 177 Putten PG van, van Leerdam ME, Kuipers EJ. The views of gastroenterologists about the role of nurse endoscopists, especially in colorectal cancer screening. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(8): 892-897.
- 178 Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
- 179 Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T e.a. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(5): 568-573.
- 180 Peto R. Limitations of trial. *BMJ* 2009; 338: 1518.
- 181 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(6): 635-642.
- 182 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.
- 183 Bleiberg H, Autier P, Huet F, Schrauwen AM, Staquet E, Delaunoy T e.a. Colorectal cancer (CRC) screening using sigmoidoscopy followed by colonoscopy: a feasibility and efficacy study on a cancer institute based population. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1328-1332.
- 184 Hoff G, Sauar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE e.a. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10): 1006-1010.
- 185 Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345(8): 555-560.
- 186 Loeve F, Brown ML, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(7): 557-563.
- 187 Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123(12): 904-910.
- 188 Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(8): 622-625.
- 189 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(10): 653-657.
- 190 Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol* 1999; 34(4): 414-420.
-

- 191 Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 2005; 16(7): 865-875.
- 192 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Sturmer T. Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(3): 231-237.
- 193 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 162-168.
- 194 Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W e.a. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2061-2068.
- 195 Ikeda Y, Mori M, Miyazaki M, Yoshizumi T, Maehara Y, Sugimachi K. Significance of small distal adenoma for detection of proximal neoplasms in the colorectum. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(3): 358-361.
- 196 Anderson JC, Alpern Z, Messina CR, Lane B, Hubbard P, Grimson R e.a. Predictors of proximal neoplasia in patients without distal adenomatous pathology. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(3): 472-477.
- 197 Betes IM, Munoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC e.a. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(6): 634-641.
- 198 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2003; 139(12): 959-965.
- 199 Denis B, Gendre I, Aman F, Ribstein F, Maurin P, Perrin P. Colorectal cancer screening with the addition of flexible sigmoidoscopy to guaiac-based faecal occult blood testing: A French population-based controlled study (Wintzenheim trial). *Eur J Cancer* 2009; In Press.
- 200 Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH e.a. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282(11): 1061-1066.
- 201 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 494-499.
- 202 Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 100, 1103-1110. 2009.
- 203 Bretthauer M, Skovlund E, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Gondal G, Huppertz-Hauss G e.a. Inter-endoscopist variation in polyp and neoplasia pick-up rates in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(12): 1268-1274.
- 204 Atkin W, Rogers P, Cardwell C, Cook C, Cuzick J, Wardle J e.a. Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2004; 126(5): 1247-1256.
-

- 205 Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH e.a. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut* 2005; 54(6): 807-813.
- 206 Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, Kramer B, Hayes RB, Yokochi L. Variability in flexible sigmoidoscopy performance among examiners in a screening trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8): 792-797.
- 207 Collett JA, Olynyk JK, Platell CF. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk people: update of a community-based project. *Med J Aust* 2000; 173(9): 463-466.
- 208 Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(5): 291-295.
- 209 Wu X, Chen VW, Martin J, Roffers S, Groves FD, Correa CN e.a. Subsite-specific colorectal cancer incidence rates and stage distributions among Asians and Pacific Islanders in the United States, 1995 to 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(7): 1215-1222.
- 210 Kremers SP, Mesters I, Pladdet IE, van den BB, Stockbrugger RW. Participation in a sigmoidoscopic colorectal cancer screening program: a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(10): 1127-1130.
- 211 Bleiberg H, Autier P, Huet F, Schrauwen AM, Staquet E, Delaunoy T e.a. Colorectal cancer (CRC) screening using sigmoidoscopy followed by colonoscopy: a feasibility and efficacy study on a cancer institute based population. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1328-1332.
- 212 Nicholson FB, Korman MG. Acceptance of flexible sigmoidoscopy and colonoscopy for screening and surveillance in colorectal cancer prevention. *J Med Screen* 2005; 12(2): 89-95.
- 213 Taylor T, Williamson S, Wardle J, Borrill J, Sutton S, Atkin W. Acceptability of flexible sigmoidoscopy screening in older adults in the United Kingdom. *J Med Screen* 2000; 7(1): 38-45.
- 214 Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123(6): 1786-1792.
- 215 Maule WF. Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 1994; 330(3): 183-187.
- 216 Wallace MB, Kemp JA, Meyer F, Horton K, Reffel A, Christiansen CL e.a. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy by nonphysician endoscopists. *Am J Med* 1999; 107(3): 214-218.
- 217 Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3418-3422.
- 218 Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NC e.a. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45(4): 588-592.
- 219 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: CT-cografie en coloscopie vergeleken. Den Haag: 2009: 2009/03WBO.
-

- 220 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS e.a. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-1981.
- 221 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006; 55(8): 1145-1150.
- 222 Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48(6): 812-815.
- 223 Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295(20): 2366-2373.
- 224 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P e.a. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40(4): 284-290.
- 225 Rijn JC van, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 343-350.
- 226 Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, Choi JR, Schindler WR. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004; 141(5): 352-359.
- 227 Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L e.a. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456): 305-311.
- 228 Arnesen RB, von BE, Adamsen S, Svendsen LB, Raaschou HO, Hansen OH. Diagnostic performance of computed tomography colonography and colonoscopy: a prospective and validated analysis of 231 paired examinations. *Acta Radiol* 2007; 48(8): 831-837.
- 229 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA e.a. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2191-2200.
- 230 Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 96-102.
- 231 Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 1-8.
- 232 Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *EJC* 2009; 1-7.
- 233 Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112(1): 17-23.
-

- 234 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 169-174.
- 235 Sieg A, Theilmeier A. [Results of colonoscopy screening in 2005--an Internet-based documentation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(8): 379-383.
- 236 Niv Y, Hazazi R, Levi Z, Fraser G. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3049-3054.
- 237 DeBourcy AC, Lichtenberger S, Felton S, Butterfield KT, Ahnen DJ, Denberg TD. Community-based preferences for stool cards versus colonoscopy in colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med* 2008; 23(2): 169-174.
- 238 Thiis-Evensen E, Seip B, Vatn MH, Hoff GS. Impact of a colonoscopic screening examination for colorectal cancer on later utilization of distal GI endoscopies. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6): 948-954.
- 239 Denberg TD, Coombes JM, Byers TE, Marcus AC, Feinberg LE, Steiner JF e.a. Effect of a mailed brochure on appointment-keeping for screening colonoscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): 895-900.
- 240 Joseph DA, Rim SH, Seeff LC. Use of colorectal cancer test - United States, 2002, 2004 and 2006. *JAMA* 2008; 299: 2501.
- 241 Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007; 39(2): 168-173.
- 242 Denberg TD, Melhado TV, Coombes JM, Beaty BL, Berman K, Byers TE e.a. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. *J Gen Intern Med* 2005; 20(11): 989-995.
- 243 Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1145-1151.
- 244 Bokemeyer B, Sieg A, Düffelmeyer M, Bock H. Internet-basierte Online-Dokumentation der Vorsorge-Koloskopie. *Gastro Nachrichten* 2004; 42, 8/04: 6-8.
- 245 Soon MS, Kozarek RA, Ayub K, Soon A, Lin TY, Lin OS. Screening colonoscopy in Chinese and Western patients: a comparative study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12): 2749-2755.
- 246 Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M e.a. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 255-262.
- 247 Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL e.a. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357(14): 1403-1412.
- 248 Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD e.a. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1207-1217.
- 249 Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E e.a. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008; 135(6): 1899-1906.
-

- 250 Korman LY, Overholt BF, Box T, Winker CK. Perforation during colonoscopy in endoscopic ambulatory surgical centers. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(4): 554-557.
- 251 Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(6): 620-627.
- 252 Viiala CH, Zimmerman M, Cullen DJ, Hoffman NE. Complication rates of colonoscopy in an Australian teaching hospital environment. *Intern Med J* 2003; 33(8): 355-359.
- 253 Iqbal CW, Cullinane DC, Schiller HJ, Sawyer MD, Zietlow SP, Farley DR. Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg* 2008; 143(7): 701-706.
- 254 O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(1): 38-47.
- 255 Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Z Gastroenterol* 2007; 45(9): 945-951.
- 256 Sonnenberg A, Delco F. Cost-effectiveness of a single colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162(2): 163-168.
- 257 Bretagne JF, Ponchon T. Do we need to embrace adenoma detection rate as the main quality control parameter during colonoscopy? *Endoscopy* 2008; 40(6): 523-528.
- 258 Berg M van den, van Gils PF, van Kranen HJ. Literatuuronderzoek naar methoden voor dikkedarmkankerscreening. Bilthoven: RIVM; 2007: V/2702/14001.
- 259 Gossum A van, Navas MM, Fernandez-Urrien 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.
- 260 Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17(2): 575-579.
- 261 Jensch S, van Gelder RE, Florie J, Thomassen-de Graaf MA, Lobe JV, Bossuyt PM e.a. Performance of radiographers in the evaluation of CT colonographic images. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): W249-W255.
- 262 Pickhardt PJ, Hanson ME, Vanness DJ, Lo JY, Kim DH, Taylor AJ e.a. Unsuspected extracolonic findings at screening CT colonography: clinical and economic impact. *Radiology* 2008; 249(1): 151-159.
- 263 Graaf Y van der. Echografische screening van de aorta abdominalis bij oudere mannen is niet zinvol. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 751.
- 264 Pickhardt PJ, Taylor AJ, Kim DH, Reichelderfer M, Gopal DV, Pfau PR. Screening for colorectal neoplasia with CT colonography: initial experience from the 1st year of coverage by third-party payers. *Radiology* 2006; 241(2): 417-425.
-

- 265 Fletcher RH. Colorectal cancer screening on stronger footing. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1285-1287.
- 266 Kuehle CA, Langhorst J, Ladd SC, Zoepf T, Nuefer M, Grabellus F e.a. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut* 2007; 56(8): 1079-1085.
- 267 Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI e.a. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237(3): 893-904.
- 268 Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8): 635-650.
- 269 Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(6): 1593-1598.
- 270 Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L, Foster NM, Wood C, Murray D e.a. Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study. *Radiology* 2004; 230(2): 459-464.
- 271 Johnson CD, Fletcher JG, Maccarty RL, Mandrekar JN, Harmsen WS, Limburg PJ e.a. Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(3): 672-680.
- 272 Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, van Randen A, Venema HW, de Jager S e.a. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol* 2007; 17(12): 3112-3122.
- 273 Jensch S, de Vries AH, Peringa J, Bipat S, Dekker E, Baak LC e.a. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology* 2008; 247(1): 122-132.
- 274 Juchems MS, Ehmann J, Brambs HJ, Aschoff AJ. A retrospective evaluation of patient acceptance of computed tomography colonography ("virtual colonoscopy") in comparison with conventional colonoscopy in an average risk screening population. *Acta Radiol* 2005; 46(7): 664-670.
- 275 Taylor SA, Slater A, Burling DN, Tam E, Greenhalgh R, Gartner L e.a. CT colonography: optimisation, diagnostic performance and patient acceptability of reduced-laxative regimens using barium-based faecal tagging. *Eur Radiol* 2008; 18(1): 32-42.
- 276 Zalis ME, Perumpillichira JJ, Magee C, Kohlberg G, Hahn PF. Tagging-based, electronically cleansed CT colonography: evaluation of patient comfort and image readability. *Radiology* 2006; 239(1): 149-159.
- 277 Ridley LJ. Allergic reactions to oral iodinated contrast agents: reactions to oral contrast. *Australas Radiol* 1998; 42(2): 114-117.
- 278 Gelder RE van, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA e.a. CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction. *Radiology* 2002; 224(1): 25-33.
-

- 279 Gelder RE van, Venema HW, Florie J, Nio CY, Serlie IW, Schutter MP e.a. CT colonography: feasibility of substantial dose reduction--comparison of medium to very low doses in identical patients. *Radiology* 2004; 232(2): 611-620.
- 280 Gelder RE van, Birnie E, Florie J, Schutter MP, Bartelsman JF, Snel P e.a. CT colonography and colonoscopy: assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. *Radiology* 2004; 233(2): 328-337.
- 281 Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006; 239(2): 313-316.
- 282 Burling D, Halligan S, Slater A, Noakes MJ, Taylor SA. Potentially serious adverse events at CT colonography in symptomatic patients: national survey of the United Kingdom. *Radiology* 2006; 239(2): 464-471.
- 283 Sosna J, Blachar A, Amitai M, Barneir E, Peled N, Goldberg SN e.a. Colonic perforation at CT colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort. *Radiology* 2006; 239(2): 457-463.
- 284 Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1100-1105.
- 285 Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafrate F e.a. Small and diminutive polyps detected at screening CT colonography: a decision analysis for referral to colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1): 136-144.
- 286 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS e.a. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(3): 130-160.
- 287 Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT e.a. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005; 236(1): 3-9.
- 288 Butterly LF, Pohl H. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 89.
- 289 Pickhardt PJ. The natural history of colorectal polyps and masses: rediscovered truths from the barium enema era. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 619-621.
- 290 Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S e.a. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996; 39(3): 449-456.
- 291 Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4): 481-485.
- 292 Odom SR, Duffy SD, Barone JE, Ghevariya V, McClane SJ. The rate of adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal polyps. *Am Surg* 2005; 71(12): 1024-1026.
- 293 Schoen RE, Weissfeld JL, Pinsky PF, Riley T. Yield of advanced adenoma and cancer based on polyp size detected at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131(6): 1683-1689.
-

- 294 Yoo TW, Park DI, Kim YH, Kim HS, Kim WH, Kim TI e.a. Clinical significance of small colorectal adenoma less than 10 mm: the KASID study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 418-421.
- 295 Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3): 343-348.
- 296 Sprung DJ. Prevalence of adenocarcinoma in small adenomas. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S199.
- 297 Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ. Characteristics of advanced adenomas detected at CT colonographic screening: implications for appropriate polyp size thresholds for polypectomy versus surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(4): 940-944.
- 298 Moravec M, Lieberman DA, Holub J, Michaels L, Eisen GM. Rate of advanced pathologic features in 6-9 mm polyps in patients referred for colonoscopy screening. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB127.
- 299 Dam J van, Cotton P, Johnson CD, McFarland BG, Pineau BC, Provenzale D e.a. AGA future trends report: CT colonography. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 970-984.
- 300 Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M., Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Habbema JD. At what costs will screening with CT colonography be competitive? A cost-effectiveness approach. *Int J Cancer* 2009; 124(5): 1161-1168.
- 301 Signaleringscommissie Kanker. Beeldvormende technieken binnen de kankerbestrijding: Vizier op de toekomst. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2005.
- 302 Liedenbaum MH, Venema HW, Stoker J. Radiation dose in CT colonography-trends in time and differences between daily practice and screening protocols. *Eur Radiol* 2008; 18(10): 2222-2230.
- 303 The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007; 37(2-4): 1-332.
- 304 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A e.a. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127(5): 1300-1311.
- 305 Lefere P, Gryspeerdt S, Baekelandt M, van Holsbeeck B. Laxative-free CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(4): 945-948.
- 306 Lefere P, Gryspeerdt S, Marrannes J, Baekelandt M, van Holsbeeck B. CT colonography after fecal tagging with a reduced cathartic cleansing and a reduced volume of barium. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(6): 1836-1842.
- 307 Johnson CD, Manduca A, Fletcher JG, Maccarty RL, Carston MJ, Harmsen WS e.a. Noncathartic CT colonography with stool tagging: performance with and without electronic stool subtraction. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(2): 361-366.
- 308 Liedenbaum MH, van Rijn AF, de Vries AH, Dekker HM, Thomeer M, van Marrewijk CJ e.a. Using CT colonography as a triage technique after a positive fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *Gut* 58, 1242-1249.
- 309 Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G e.a. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 301(23): 2453-2461.
-

- 310 Gelder RE van, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW e.a. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127(1): 41-48.
- 311 Vries AH de, Jensch S, Liedenbaum MH, Florie J, Nio CY, Truyen R e.a. Does a computer-aided detection algorithm in a second read paradigm enhance the performance of experienced computed tomography colonography readers in a population of increased risk? *Eur Radiol* 2009; 19(4): 941-950.
- 312 Maccarty RL, Johnson CD, Fletcher JG, Wilson LA. Occult colorectal polyps on CT colonography: implications for surveillance. *AJR* 2006; 186: 1380-1383.
- 313 Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P e.a. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256(5053): 102-105.
- 314 Deuter R, Muller O. Detection of APC mutations in stool DNA of patients with colorectal cancer by HD-PCR. *Hum Mutat* 1998; 11(1): 84-89.
- 315 Eguchi S, Kohara N, Komuta K, Kanematsu T. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996; 77(8 Suppl): 1707-1710.
- 316 Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ, Jr. e.a. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002; 346(5): 311-320.
- 317 Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K e.a. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11): 858-865.
- 318 Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128(1): 192-206.
- 319 Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, Gage R, Orr T, Shuber AP e.a. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3(1): 47-53.
- 320 Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(5): 377-383.
- 321 Brand RE, Ross ME, Shuber AP. Reproducibility of a multitarget stool-based DNA assay for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7): 1338-1341.
- 322 Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, Moore KJ, Goodman SN, Shuber AP e.a. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2008; 135(2): 489-498.
- 323 Schuebel KE, Chen W, Cope L, Glockner SC, Suzuki H, Yi JM e.a. Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer. *PLoS Genet* 2007; 3(9): 1709-1723.
- 324 Lenhard K, Bommer GT, Asutay S, Schauer R, Brabletz T, Goke B e.a. Analysis of promoter methylation in stool: a novel method for the detection of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(2): 142-149.
-

- 325 Chen WD, Han ZJ, Skoletsy J, Olson J, Sah J, Myeroff L e.a. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(15): 1124-1132.
- 326 Huang Z, Li L, Wang J. Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 2007; 52(9): 2287-2291.
- 327 Zhang W, Bauer M, Croner RS, Pelz JO, Lodygin D, Hermeking H e.a. DNA stool test for colorectal cancer: hypermethylation of the secreted frizzled-related protein-1 gene. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10): 1618-1626.
- 328 Oberwalder M, Zitt M, Wontner C, Fiegl H, Goebel G, Zitt M e.a. SFRP2 methylation in fecal DNA - a marker for colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(1): 15-19.
- 329 Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening. *World J Gastroenterol* 2008; 14(4): 524-531.
- 330 Huang ZH, Li LH, Yang F, Wang JF. Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2007; 13(6): 950-954.
- 331 Petko Z, Ghiassi M, Shuber A, Gorham J, Smalley W, Washington MK e.a. Aberrantly methylated CDKN2A, MGMT, and MLH1 in colon polyps and in fecal DNA from patients with colorectal polyps. *Clin Cancer Res* 2005; 11(3): 1203-1209.
- 332 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Hui AJ, Ng SS e.a. Detection of hypermethylated DNA or cyclooxygenase-2 messenger RNA in fecal samples of patients with colorectal cancer or polyps. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(5): 1070-1076.
- 333 Hellebrekers D, Lentjes M, Van den Bosch S, Daenen K, Akiyama Y, Yuasa Y e.a. GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12): 3990-3997.
- 334 Melotte V, Lentjes M, Van den Bosch S, Hellebrekers D, Den Hoon J, Wouters K e.a. N-Myc downstream regulated gene 4 (NDRG4) promoter methylation is a sensitive and specific biomarker for colorectal cancer. *AACR Special Conference Advances in ColonCancer Research Boston, 2007*.
- 335 Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, Terhaar sive Droste JS, Park HL, Chae YK e.a. Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One* 2009; 4(8): e6555.
- 336 Hellebrekers DM, Lentjes MH, van den Bosch SM, Melotte V, Wouters KA, Daenen KL e.a. GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12): 3990-3997.
- 337 Glöckner SC, Dhir M, Yi JM, McGarvey KE, van Neste L., Louwagie J e.a. Methylation of TFPI2 in stool DNA: a potential novel biomarker for the detection of colorectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69(11): 4691-4699.
- 338 Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, Hellebrekers DM, de Hoon JP, Wouters KA e.a. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(13): 916-927.
-

- 339 Louwagie J, Bosch L, Van den Bosch S, Opdam M, Straub J, Otto G e.a. Feasibility of a DNA methylation-based assay for non-invasive CRC screening using stool. AACR Special Conference Advances in ColonCancer Research Boston, 2007;
- 340 Kanaoka S, Yoshida K, Miura N, Sugimura H, Kajimura M. Potential usefulness of detecting cyclooxygenase 2 messenger RNA in feces for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2004; 127(2): 422-427.
- 341 Lagerholm S, Lagerholm S, Dutta S, Nair P. Non-invasive detection of c-myc p64, c-myc p67 and c-erbB-2 in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(11): 1343-1350.
- 342 Myung SJ, Yang SK, Chang HS, Byeon JS, Kim KJ, Hong SS e.a. Clinical usefulness of telomerase for the detection of colon cancer in ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(10): 1578-1583.
- 343 Yamao T, Matsumura Y, Shimada Y, Moriya Y, Sugihara K, Akasu T e.a. Abnormal expression of CD44 variants in the exfoliated cells in the feces of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114(6): 1196-1205.
- 344 Ahmed FE, Vos P, Ijames S, Lysle DT, Allison RR, Flake G e.a. Transcriptomic molecular markers for screening human colon cancer in stool and tissue. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4(1): 1-20.
- 345 Chien CC, Chang CC, Yang SH, Chen SH, Huang CJ. A homologue of the Drosophila headcase protein is a novel tumor marker for early-stage colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15(4): 919-926.
- 346 Yajima S, Ishii M, Matsushita H, Aoyagi K, Yoshimatsu K, Kaneko H e.a. Expression profiling of fecal colonocytes for RNA-based screening of colorectal cancer. *Int J Oncol* 2007; 31(5): 1029-1037.
- 347 Roon AC von, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP e.a. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(4): 803-813.
- 348 Davies RJ, Freeman A, Morris LS, Bingham S, Dilworth S, Scott I e.a. Analysis of minichromosome maintenance proteins as a novel method for detection of colorectal cancer in stool. *Lancet* 2002; 359(9321): 1917-1919.
- 349 Karl J, Wild N, Tacke M, Andres H, Garczarek U, Rollinger W e.a. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(10): 1122-1128.
- 350 Grutzmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD e.a. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS ONE* 2008; 3(11): e3759.
- 351 Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M e.a. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54(2): 414-423.
- 352 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Bai AH, Hui AJ e.a. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10): 2274-2279.
-

- 353 Engeland M van, Brichard G, Louwagie J, Stockbrügger R, Di Stefano I, Khalid C e.a. Promising DNA methylation markers for specific and sensitive detection of colon cancer in blood. AACR Special Conference Advances in ColonCancer Research Boston, 2007;
- 354 Khair G, Monson JR, Greenman J. Epithelial molecular markers in the peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(8): 1188-1203.
- 355 Guo J, Xiao B, Zhang X, Jin Z, Chen J, Qin L e.a. Combined use of positive and negative immunomagnetic isolation followed by real-time RT-PCR for detection of the circulating tumor cells in patients with colorectal cancers. *J Mol Med* 2004; 82(11): 768-774.
- 356 Hardingham JE, Kotasek D, Farmer B, Butler RN, Mi JX, Sage RE e.a. Immunobead-PCR: a technique for the detection of circulating tumor cells using immunomagnetic beads and the polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1993; 53(15): 3455-3458.
- 357 Shen C, Hu L, Xia L, Li Y. Quantitative real-time RT-PCR detection for survivin, CK20 and CEA in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(11): 770-776.
- 358 Yeh CS, Wang JY, Wu CH, Chong IW, Chung FY, Wang YH e.a. Molecular detection of circulating cancer cells in the peripheral blood of patients with colorectal cancer by using membrane array with a multiple mRNA marker panel. *Int J Oncol* 2006; 28(2): 411-420.
- 359 Collado M, Garcia V, Garcia JM, Alonso I, Lombardia L, az-Uriarte R e.a. Genomic profiling of circulating plasma RNA for the analysis of cancer. *Clin Chem* 2007; 53(10): 1860-1863.
- 360 Findeisen P, Rockel M, Nees M, Roder C, Kienle P, Von Knebel DM e.a. Systematic identification and validation of candidate genes for detection of circulating tumor cells in peripheral blood specimens of colorectal cancer patients. *Int J Oncol* 2008; 33(5): 1001-1010.
- 361 Han M, Liew CT, Zhang HW, Chao S, Zheng R, Yip KT e.a. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(2): 455-460.
- 362 Smirnov DA, Zweitzig DR, Foulk BW, Miller MC, Doyle GV, Pienta KJ e.a. Global gene expression profiling of circulating tumor cells. *Cancer Res* 2005; 65(12): 4993-4997.
- 363 Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(10): 1935-1953.
- 364 Cordero OJ, Ayude D, Nogueira M, Rodriguez-Berrocal FJ, de la Cadena MP. Preoperative serum CD26 levels: diagnostic efficiency and predictive value for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000; 83(9): 1139-1146.
- 365 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R e.a. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 66-73.
- 366 Saito N, Kameoka S. Serum laminin is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20(3): 238-244.
- 367 Waas ET, Hendriks T, Lomme RM, Wobbles T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(4): 700-710.
-

- 368 Nielsen HJ, Brunner N, Frederiksen C, Lomholt AF, King D, Jorgensen LN e.a. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1): a novel biological marker in the detection of primary colorectal cancer. Protocol outlines of the Danish-Australian endoscopy study group on colorectal cancer detection. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(2): 242-248.
- 369 Alexandrov T, Decker J, Mertens B, Deelder AM, Tollenaar RA, Maass P e.a. Biomarker discovery in MALDI-TOF serum protein profiles using discrete wavelet transformation. *Bioinformatics* 2009; 25(5): 643-649.
- 370 Chen YD, Zheng S, Yu JK, Hu X. [Application of serum protein pattern model in diagnosis of colorectal cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26(7): 417-420.
- 371 Noo ME de, Mertens BJ, Ozalp A, Bladergroen MR, van der Werff MP, van deVelde CJ e.a. Detection of colorectal cancer using MALDI-TOF serum protein profiling. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1068-1076.
- 372 Ward DG, Suggett N, Cheng Y, Wei W, Johnson H, Billingham LJ e.a. Identification of serum biomarkers for colon cancer by proteomic analysis. *Br J Cancer* 2006; 94(12): 1898-1905.
- 373 Ransohoff DF, Martin C, Wiggins WS, Hitt BA, Keku TO, Galanko JA e.a. Assessment of serum proteomics to detect large colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2188-2193.
- 374 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijssen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 868-878.
- 375 Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RHM, Snijders PJF, Voorhorst FJ e.a. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1505-1510.
- 376 Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ, van Ballegooijen M., Habbema JD. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res* 1999; 32(1): 13-33.
- 377 Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JDF, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;
- 378 Brouwer WB, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FF. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ* 2005; 331(7514): 446-448.
- 379 Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP e.a. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2008; 113(4): 879-886.
- 380 Clerc L, Jooste V, Lejeune C, Schmitt B, Arveux P, Quantin C e.a. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ* 2008; 9: 361-367.
- 381 Kok I de, Polder JJ, Habbema JDF, Berkers L-M, Meerding WJ, Rebolj M e.a. The impact of healthcare costs in the last year of life and in all life years gained on the cost-effectiveness of cancer screening. *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1240-1244.
-

- 382 Kok IMCM de, Van Rosmalen J, Habbema JDF, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical
cancer screening in the Netherlands: comparison of different policies. Rotterdam: Erasmus MC; 2009.
- 383 NPK Werkgroep 2. Bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker: scenario's voor een goede invoering.
Den Haag: Nationaal Programma Kankerbestrijding; 2009.
- 384 Rossum LG van, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Verbeek AL e.a. Cutoff value
determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a
colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009; 101: 1274-1281.
- 385 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S e.a. Comparison of a guaiac based
and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general
average risk population. *Gut* 2007; 56(2): 210-214.
- 386 Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG e.a. Immunochemical faecal
occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal
cancer screening? *Br J Cancer* 2009; 100(2): 259-265.
- 387 Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood
screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3(2): 63-65.
- 388 Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of
colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1218-1224.
- 389 The guide to clinical preventive services 2005. Recommendations of the US Preventive Services
Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- 390 Salkeld GP, Young JM, Solomon MJ. Consumer choice and the National Bowel Cancer Screening
Program. The opportunity for informed choice in screening is limited. *Med J Aust* 2006; 184(11):
541-542.
- 391 Stone CA, Carter RC, Vos T, John JS. Colorectal cancer screening in Australia: an economic
evaluation of a potential biennial screening program using faecal occult blood tests. *Aust N Z J
Public Health* 2004; 28(3): 273-282.
- 392 Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications
for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007; 96(5): 828-831.
- 393 Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M., Zaubler AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ e.a.
Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(1): 96-108.
- 394 Pabby A, Suneja A, Heeren T, Farraye FA. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening in
the elderly. *Dig Dis Sci* 2005; 50(11): 2147-2152.
- 395 Kim WH, Cho YJ, Park JY, Min PK, Kang JK, Park IS. Factors affecting insertion time and patient
discomfort during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(5): 600-605.
- 396 Ristikankare M, Hartikainen J, Heikkinen M, Janatuinen E, Julkunen R. The effects of gender and
age on the colonoscopic examination. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(1): 69-75.
- 397 Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G e.a. Factors predictive of
difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(5): 558-562.
- 398 Bernstein C, Thorn M, Monsees K, Spell R, O'Connor JB. A prospective study of factors that
determine cecal intubation time at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(1): 72-75.
-

- 399 Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M e.a. A randomized controlled trial
evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J*
Gastroenterol 2007; 102(1): 75-81.
- 400 Grol R. Implementatie: Effectieve verbetering van de patiëntenzorg. Maarssen: 2006.
- 401 Raffle AE. Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice?
Health Expect 2001; 4(2): 92-98.
- 402 Entwistle V. Communicating about screening. Informed choice is important for screening, but not
everyone wants or is able to analyse research data. Vikki Entwistle and colleagues propose a new
approach to communication. *BMJ* 2008; 337: 789-791.
- 403 Irwig L, McCaffery K, Salkeld G, Bossuyt P. Informed choice for screening: implications for
evaluation. *BMJ* 2006; 332(7550): 1148-1150.
- 404 Jepson RG, Hewison J, Thompson AG, Weller D. How should we measure informed choice? The case
of cancer screening. *J Med Ethics* 2005; 31(4): 192-196.
- 405 Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4(2): 99-
108.
- 406 Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema JDF. Monitoring a national cancer prevention
programme: Successful changes in cervical cancer screening in The Netherlands. *Int J Cancer* 2007;
120(4): 806-812.
- 407 Berkers LM, Ballegooijen van M, Kemenade van F, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst TJ e.a.
Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkinggraad, minder
herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1288-
1294.
- 408 McCaffery K, Borril J, Williamson S, Taylor T, Sutton S, Atkin W e.a. Declining the offer of flexible
sigmoidoscopy screening for bowel cancer: a qualitative investigation of the decision-making
process. *Soc Sci Med* 2001; 53(5): 679-691.
- 409 Harewood GC, Wiersema MJ, Melton LJ, III. A prospective, controlled assessment of factors
influencing acceptance of screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12): 3186-3194.
- 410 Voorde M ten. Onderzoek naar de non-respons bij het bevolkingsonderzoek borstkanker. *Gamma*
2008; 58(7): 7-9.
- 411 Rossum LGM van, van Oijen MGH, Bours A, Laheij RJF, Jansen JBMJ, Verbeek ALM. Previous
unresponsiveness or reported unwillingness-to-be-screened and the paradox of subsequent
participation in population-based colorectal cancer screening (submitted). submitted 2009;
- 412 Rijn AF van, van Rossum LGM, Deutekom M, Laheij RJF, Fockens P, Bossuyt PMM e.a. Low
priority main reason not to participate in a colorectal cancer screening program with a faecal occult
blood test. *Journal of Public Health* 2008; 30: 461-465.
- 413 Keighley MR, O'Morain C, Giacosa A, Ashorn M, Burroughs A, Crespi M e.a. Public awareness of
risk factors and screening for colorectal cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(4): 257-262.
- 414 Molenaar S, Sprangers MA, Postma-Schuit FC, Rutgers EJ, Noorlander J, Hendriks J e.a. Feasibility
and effects of decision aids. *Med Decis Making* 2000; 20(1): 112-127.
-

- 415 Kim J, Whitney A, Hayter S, Lewis C, Campbell M, Sutherland L e.a. Development and initial testing of a computer-based patient decision aid to promote colorectal cancer screening for primary care practice. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005; 5: 36.
- 416 Trevena LJ, Irwig L, Barratt A. Randomized trial of a self-administered decision aid for colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2008; 15(2): 76-82.
- 417 Agt HME van, Fracheboud J, Rebolj M, Korfage IJ, de Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Rotterdam: Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2008.
- 418 Roon AHC van, Hol L, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Reijerink-Verheij JC, Habbema JDF e.a. An advance notification letter increases attendance rate in colorectal cancer screening; a population-based randomized trial. Submitted.
- 419 Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ e.a. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(3): 209-213.
- 420 Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005; 142(2): 81-85.
- 421 Palm I, Kant A. General practice-based call system for cervical cancer screening: Attendance rate, participation of women with higher risk and quality assurance [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen; 1997.
- 422 Tacken MA, Braspenning JC, Hermens RP, Spreeuwenberg PM, van den Hoogen HJ, de Bakker DH e.a. Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization (Epub ahead of print). *Eur J Public Health* 2007; 17(2): 175-185.
- 423 Pye G, Christie M, Chamberlain JO, Moss SM, Hardcastle JD. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42(1): 66-71.
- 424 Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Mulder CJJ, Heine GDN, Boot H. Een duidelijk signaal. Helft van de huisartsen vindt screening op colorectalkanker nodig. *Medisch Contact* 2005; 60(36): 1420-1423.
- 425 Terhaar sive Droste JS, Heine GD, Craanen ME, Boot H, Mulder CJ. On attitudes about colorectal cancer screening among gastrointestinal specialists and general practitioners in the Netherlands. *World J Gastroenterol* 2006; 12(32): 5201-5204.
- 426 Wardle J, Miles A, Atkin W. Gender differences in utilization of colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2005; 12(1): 20-27.
- 427 Deutekom M, van Rijn AF, Dekker E, Blaauwgeers H, Stronks K, Fockens P e.a. Uptake of faecal occult blood test colorectal cancer screening by different ethnic groups in the Netherlands. *Eur J Public Health* 2009;
-

- 428 The UK CRC Screening Pilot Evaluation Team. Evaluation of the UK Colorectal Cancer Screening
Pilot. Edinburgh: Department of Community Health Sciences, University of Edinburgh; 2003.
- 429 Rodger J, Steele RJ. Telephone assessment increases uptake of colonoscopy in a FOBT colorectal
cancer-screening programme. *J Med Screen* 2008; 15(2): 105-107.
- 430 Tweede Kamer 1988-1989, 21 264 3. Regels betreffende bevolkingsonderzoek. memorie van
Toelichting. Den Haag: SDU, 1989.
- 431 Beemsterboer PM, de Koning HJ, Warmerdam PG, Boer R, Swart E, Dierks ML e.a. Prediction of the
effects and costs of breast-cancer screening in Germany. *Int J Cancer* 1994; 58(5): 623-628.
- 432 Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening
programs. *Cancer* 2004; 101(5 Suppl): 1201-1213.
- 433 Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbema JD. Organised cervical cancer
screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands. *Eur J Cancer*
1998; 34(10): 1598-1601.
- 434 Lyng E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer
screening is delayed or stopped? *J Med Screen* 2006; 13(1): 41-46.
- 435 World Health Organization. International agency for research on cancer. IARC Handbooks of cancer
prevention. Volume 10. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.
- 436 Gelder R de, Bulliard JL, de Wolf C, Fracheboud J, Draisma G, Schopper D e.a. Cost-effectiveness of
opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009; 45(1):
127-138.
- 437 Karssemeijer N, Roelofs AAJ, den Heeten GJ, Bijkerk KR, van Engen RE, Visser R e.a. Digitale
mammografie in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Nijmegen: Landelijk Referentiecentrum
voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB), UMC St Radboud; 2005.
- 438 Landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Optimalisatiestudie 1999-2001.
Rotterdam/ Nijmegen: Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker en
Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker; 2002.
- 439 Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL e.a. Seventy-five
years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer*
2005;
- 440 Holland R. Met vroege ontdekking zijn wij er nog niet. Oratie. Nijmegen: KU Nijmegen; 2000.
- 441 Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL e.a. Effect of
recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J
Natl Cancer Inst* 2005; 97(10): 748-754.
- 442 Wolf CJM de, Perry NM, (editors). European guidelines for quality assurance in mammography
screening. Brussels: 1996. Internet: (<http://europa.eu.int>).
- 443 LETB. Belangrijkste resultaten 2001 en 2002 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: Erasmus
MC; 2004.
-

- 444 Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R e.a. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(2): 211-218.
- 445 Duijm LE, Groenewoud JH, de Koning HJ, Coebergh JW, van Beek M, Hooijen MJ e.a. Delayed diagnosis of breast cancer in women recalled for suspicious screening mammography. *Eur J Cancer* 2009; 45(5): 774-781.
- 446 Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998; 5(2): 81-87.
- 447 Berkers M, Rebolj M, van Ballegooijen M. Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland: een vergelijking van de jaren 1994, 2002 en 2003. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC; 2005.
- 448 Berkers L, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Meerding W. De effecten en kosten van verschillende wijzen van uitnodigen bij het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Rotterdam: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC; 2004.
- 449 Bos A, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Non-attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; 119 (10): 2372-2375.
- 450 Koning HJ de, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH e.a. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991; 49(4): 531-537.
- 451 Koning HJ de, Draisma G, Fracheboud J, de BA. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006; 8(1): 202.
- 452 Ballegooijen M van, Rebolj M, Meerding WJ, van den Akker-van Marle ME, Berkers LM, Habbema JDF. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 2001. Rapport in het kader van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA): Deel 3. Rotterdam: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC ; 2003.
- 453 Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH e.a. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9367): 1411-1417.
- 454 Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rotterdam: Landelijke Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker; 2005.
- 455 Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008; 122(6): 1357-1367.
- 456 Khuri SF, Daley J, Henderson WG. The comparative assessment and improvement of quality of surgical care in the Department of Veterans Affairs. *Arch Surg* 2002; 137(1): 20-27.
- 457 Dove-Edwin I, Sasienu P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005; 331: 1047-1052.
-

- 458 Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ e.a. A pooled analysis
of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;
136(3): 832-841.
- 459 Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous ME, Wyllie AH, Bird CC e.a. Accuracy of reporting
of family history of colorectal cancer. *Gut* 2004; 53(2): 291-295.
- 460 Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S e.a. Low compliance with
colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with large adenomas. *Aliment Pharmacol
Ther* 2006; 24(1): 101-109.
- 461 Schroy Iii PC, Glick JT, Robinson PA, Heeren T. Screening preferences of patients at familial risk of
colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10): 2788-2795.
- 462 Rubeca T, Rapi S, Confortini M, Brogioni M, Grazzini G, Zappa M e.a. Evaluation of diagnostic
accuracy of screening by fecal occult blood testing (FOBT). Comparison of FOB Gold and OC
Sensor assays in a consecutive prospective screening series. *Int J Biol Markers* 2006; 21(3): 157-161.
- 463 Rozen P, Waked A, Vilkin A, Levi Z, Niv Y. Evaluation of a desk top instrument for the automated
development and immunochemical quantification of fecal occult blood. *Med Sci Monit* 2006; 12(6):
MT27-MT32.
- 464 Rossum LG van, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL e.a. False negative
faecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*
2009;(I) [Epub ahead of print].
- 465 Singh H, Kadiyala H, Bhagwath G, Shethia A, El-Serag H, Walder A e.a. Using a multifaceted
approach to improve the follow-up of positive fecal occult blood test results. *Am J Gastroenterol*
2009; 104(4): 942-952.
- 466 Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348(9023): 313-
318.
- 467 Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and
operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2117-2127.
- 468 Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786
patients in the west of Scotland. *BMJ* 1996; 312(7024): 145-148.
- 469 Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C. Specialisation and breast cancer survival in the
screening era. *Br J Cancer* 2003; 88(11): 1708-1712.
- 470 Kingsmore D, Hole D, Gillis C. Why does specialist treatment of breast cancer improve survival?
The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90(10): 1920-1925.
- 471 Nationaal Programma Kankerbestrijding. Aansluiting van screening naar curatieve zorg. Praktische
problemen en mogelijke oplossingen. Werkgroep 3. Den Haag; 2009.
- 472 Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P e.a. Analysis of colorectal cancer
occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest
Endosc* 2005; 61(3): 385-391.
- 473 Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a
complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10): 1259-1264.
-

- 474 Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ e.a. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1077-1085.
- 475 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Syllabus herziening richtlijn follow-up na poliepectomie. Utrecht: 2000.
- 476 Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE e.a. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4 Suppl): S16-S28.
- 477 Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA e.a. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1296-1308.
- 478 Imperiali G, Minoli G. Colonic neoplasm in asymptomatic patients with family history of colon cancer: results of a colonoscopic prospective and controlled study. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 132-133.
- 479 Ball JE, Osbourne J, Jowett S, Pellen M, Welfare MR. Quality improvement programme to achieve acceptable colonoscopy completion rates: prospective before and after study. *BMJ* 2004; 329(7467): 665-667.
- 480 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2533-2541.
- 481 Garvican L. Planning for a possible national colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1998; 5(4): 187-194.
- 482 Taylor KM, Arais K, Rouse T, Harris AW. Prospective audit of colonoscopy quality in Kent and Medway, UK. *Endoscopy* 2008; 40(4): 291-295.
- 483 Hackmann RJ, van der Putten AB, Loffeld RJ. De opbrengst van endoscopische follow-up na het verwijderen van adenomateuze poliepen uit het colon. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(30): 1720-1723.
- 484 Sawhney MS, Cury MS, Neeman N, Ngo LH, Lewis JM, Chuttani R e.a. Effect of institution-wide policy of colonoscopy withdrawal time \geq 7 minutes on polyp detection. *Gastroenterology* 2008; 135(6): 1892-1898.
- 485 Inadomi JM. In search of quality colonoscopy. *Gastroenterology* 2008; 135(6): 1845-1847.
- 486 Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326(10): 658-662.
- 487 Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW e.a. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 34-41.
- 488 Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, Blauwgeers H, van de PA, van Krieken JH e.a. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol* 2007; 29(1): 19-24.
-

- 489 Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C, Rasmussen M. Influence of long-term colonoscopic surveillance on incidence of colorectal cancer and death from the disease in patients with precursors (adenomas). *Acta Oncol* 2007; 46(3): 355-360.
- 490 Imperiale TF. Toward risk stratification for screening and surveillance of colorectal neoplasia: one small step for the colonoscopist. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1364-1367.
- 491 Mulder SA, Ouwendijk RJ, van Leerdam ME, Nagengast FM, Kuipers EJ. A nationwide survey evaluating adherence to guidelines for follow-up after polypectomy or treatment for colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 487-492.
- 492 Bampton PA, Sandford JJ, Young GP. Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with a moderate risk of colorectal neoplasia. *Med J Aust* 2002; 176(4): 155-157.
- 493 Mysliwiec PA, Brown ML, Klabunde CN, Ransohoff DF. Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy. *Ann Intern Med* 2004; 141(4): 264-271.
- 494 Boolchand V, Olds G, Singh J, Singh P, Chak A, Cooper GS. Colorectal screening after polypectomy: a national survey study of primary care physicians. *Ann Intern Med* 2006; 145(9): 654-659.
- 495 Seow CH, Ee HC, Willson AB, Yusoff IF. Repeat colonoscopy has a low yield even in symptomatic patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6): 941-947.
- 496 Bond JH. Should the quality of preparation impact postcolonoscopy follow-up recommendations? *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12): 2686-2687.
- 497 Jansen JBMJ, van Rossum LGM, Laheij RJF. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Bij voorkeur met een immunologische test op fecaal occult bloed. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(28): 1361-1365.
- 498 Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(6): 875-883.
- 499 Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B e.a. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(3): 143-159.
- 500 Cafferty FH, Sasieni PD, Duffy SW. A deterministic model for estimating the reduction in colorectal cancer incidence due to endoscopic surveillance. *Stat Methods Med Res* 2009; 18(2): 163-182.
- 501 Nusko G, Hahn EG, Mansmann U. Risk of advanced metachronous colorectal adenoma during long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(11): 1065-1071.
- 502 Brooks DD, Winawer SJ, Rex DK, Zauber AG, Kahi CJ, Smith RA e.a. Colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer resection. *Am Fam Physician* 2008; 77(7): 995-1002.
- 503 Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med* 1993; 119(8): 836-843.
- 504 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD e.a. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 594-642.
-

- 505 Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Case-control study supports extension of surveillance interval after colonoscopic polypectomy to at least 5 yr. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8): 1739-1744.
- 506 Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Kolkman JJ, Mulder CJJ. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. *Neth J Med* 2006; 64(10): 371-373.
- 507 Crommentuyn R. Artsentekort soms nijpend. *Medisch Contact* 2009; 64(29-30): 1285-1287.
- 508 Pronk E. Darmkanker gestroomlijnd. Patiënten met coloncarcinoom kunnen veel sneller geholpen. *Med Contact* 2006; 61(4): 150-152.
- 509 Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meerding WJ, Polder JJ. Kosten van Ziekten in Nederland 2003. *Zorg voor euro's - 1*. Bilthoven: RIVM; 2006: 270751010.
- 510 Dam L van, van der Togt-van Leeuwen ACM, Hol L, van Roon AHC, Vos CJ, van Ballegooijen M e.a. Experiences of Dutch general practitioners regarding their role in the referral process for colonoscopy after a positive colorectal cancer screening test (submitted).
- 511 Oort FA, van der Hulst RWM, Terhaar sive Droste JS, van Heukelem HA, Loffeld RJLF, Wesdorp ICE e.a. Advanced neoplasia of the left hemicolon are better detected by FIT than right sided lesions (submitted).
- 512 Oort FA, van der Hulst RWM, Terhaar sive Droste JS, van Heukelem HA, Loffeld RJLF, Wesdorp ICE e.a. Colonoscopy controlled intraindividual comparisons to screen relevant neoplasia - Fecal immunochemical test versus guajac based fecal occult blood test. *Aliment pharmacol Therapeutics* (accepted).
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Afkortingen, begrippen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Brief van 27 november 2008 (kenmerk PG/ZP 2.895.635) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Hierbij verzoek ik u mij te adviseren over de mogelijkheid en wenselijkheid van invoering van een bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker.

Historie

Op 15 mei 2006 heeft mijn voorganger een voorlopige standpuntbepaling over darmkankerscreening aan de Tweede Kamer (Kamerstukken 2005-2006, 22 894, nr. 85) gestuurd. De brief geeft de koers aan om tot uiteindelijke besluitvorming over bevolkingsonderzoek naar darmkanker te komen. Kernboodschap van de brief is dat de invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker serieuze overweging verdient. Echter, er waren op dat moment nog te veel onzekerheden en vragen om een weloverwogen en verantwoord definitief besluit (over de invoering van een bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker) te kunnen nemen. Besluitvorming werd verder gecompliceerd door de snelheid waarmee de screeningsmogelijkheden zich ontwikkelen en verbeterd worden.

De brief omvat een overzicht van de belangrijkste vraagstukken waar nog een antwoord op moet komen middels proefprojecten en haalbaarheidsonderzoek in eigen land. Ook bevat de brief een overzicht van de stappen die daarvoor gezet moeten worden met de bijbehorende termijnen en een rolverdeling voor verschillende betrokken partijen.

Een belangrijk onderdeel van dit stappenplan is het vragen van uw advies over mogelijkheid en wenselijkheid van de invoering van een bevolkingsonderzoek, mede op basis van de uitgevoerde onderzoeken. Uw Raad heeft al eerder advies uitgebracht omtrent de vergunningverlening in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) voor deze proefbevolkingsonderzoeken.

Huidige ontwikkelingen

De uitkomsten van de relevante proefbevolkingsonderzoeken zijn reeds of komen binnenkort beschikbaar. Daarnaast wijs ik u op het rapport dat de werkgroep 'invoering screening dikke darmkanker' van het Nationaal Programma Kankerbestrijding (NPK) in voorbereiding heeft. Zodra dit rapport beschikbaar is zal ik het u toesturen.

Ik beschouw het NPK als een platform waar rondom de mogelijke invoering en uitrol van een bevolkingsonderzoek darmkanker relevante informatie, signalen, en ontwikkelingen vanuit met name de praktijk bijeengebracht kunnen worden. Immers, niet alleen de besluitvorming over invoering zelf is complex en vereist zeer zorgvuldige afwegingen en keuzes, maar ook de voorbereiding van de invoering is heel ingewikkeld en verloopt alleen succesvol wanneer betrokken partijen daarin landelijk, regionaal en lokaal samenwerken en hun verantwoordelijkheid nemen.

Ook de expertise die het RIVM de afgelopen jaren heeft opgebouwd vanuit zijn verantwoordelijkheid bij de regie op de uitvoering van het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek is daarbij onontbeerlijk. Het gaat bijvoorbeeld om de opbouw van een infrastructuur en organisatie afhankelijk van de gekozen test, deskundigheidsbevordering, de beschikbaarheid van capaciteit in de zorg, ketenafspraken in verband met de aansluiting van screening en zorg, ontwikkeling van protocollen en richtlijnen, tarieven, evaluatie en monitoring van het programma en het maken van afspraken over de daarvoor benodigde dataverzameling, de ontwikkeling van de laboratoriumfunctie en landelijke kwaliteitsbewaking daarvan, investeringen in (eventueel benodigde) apparatuur, etc.

Adviesvraag

Ik vraag u mij te adviseren over de mogelijkheid en wenselijkheid van de invoering van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Vanzelfsprekend vormen de criteria van Wilson en Jungner, waarover u in uw advies 'Screening: tussen hoop en hype' van 1 april 2008 heeft geoordeeld dat deze nog actueel zijn, hiervoor het uitgangspunt. Daarnaast verwacht ik dat u de internationale ontwikkelingen voor zover van betekenis voor de Nederlandse situatie betreft, evenals het eerder genoemde rapport van het NPK.

In de proefbevolkingsonderzoeken worden verschillende screeningsmethoden onderzocht en vergeleken. Ik vraag u in uw advies deze verschillende methoden, naar de laatste stand van de wetenschap, te beoordelen. Van belang zijn hierbij vooral:

- de resultaten (gezondheidswinst), de kosten en de kosten per gewonnen levensjaar;
- de te screenen doelgroep;
- de acceptatie en deelname;
- het optimale screeningsinterval;
- de benodigde capaciteit (mensen, middelen) in de zorg.

Ik besef dat de verschillende methoden in verschillende fasen van wetenschappelijke onderbouwing verkeren, maar verzoek u in uw advisering in het bijzonder aandacht te geven aan het volgende:

- 1 Welke veelbelovende nieuwe testmethoden voor darmkankerscreening zijn op middellange (5 à 7 jaar) termijn te verwachten en welke innovaties van bestaande methoden zijn op deze termijn toepasbaar? De achterliggende vraag is of het te voorzien is of deze ontwikkelingen zullen leiden tot een wijziging in de infrastructuur van de uitvoering.
- 2 Het screenen van hoog risicogroepen op basis van andere risicofactoren dan leeftijd. In ons land bevordert en coördineert de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET) op landelijk niveau het periodieke onderzoek van familieleden die een verhoogd risico hebben op erfelijke vormen van onder meer darmkanker. Is het zinvol om in het bevolkingsonderzoek aandacht te geven aan de groep mensen die weliswaar buiten de doelgroep van de STOET vallen, maar op basis van andere risicofactoren dan leeftijd een hoger risico hebben op dikkedarmkanker? Betrek hierbij indien mogelijk de mogelijkheden van screening op darmkanker via individuele risicoprofielen.
- 3 De methode van invoeren van een eventueel bevolkingsonderzoek. Gelet op de eerder gesignaleerde capaciteitsproblemen kan een gefaseerde invoering de druk op de zorg verlichten. Wat zijn voor- en nadelen van een gefaseerde invoering? Is het mogelijk dan wel wenselijk om verschillende testmethoden naast elkaar te gebruiken in verschillende regio's?

Ik verzoek u mij te adviseren in het voorjaar van 2009.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr. A. Klink

De commissie

-
- prof. dr. W.P.Th.M. Mali, *voorzitter*
hoogleraar radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. M. van Ballegooijen, *adviseur*
arts-epidemioloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 - dr. G.H. de Bock
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - dr. J. Braspenning
psycholoog, Scientific Institute for Quality of Healthcare, Nijmegen
 - prof. dr. G.J. Dinant
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. R. Holland
emeritus hoogleraar oncologische pathologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
 - prof. dr. N. Hoogerbrugge
hoogleraar erfelijke kanker, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
 - prof. dr. J.B.M.J. Jansen, *adviseur*
hoogleraar maag-darm-leverziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
 - dr. J. Kleijnen
arts-epidemioloog, Kleijnen Systematic Reviews, York, Verenigd Koninkrijk
-

- prof. dr. E.J. Kuipers, *adviseur*
hoogleraar maag-darm-leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- A.J.J.Lock, *adviseur*
arts Maatschappij en Gezondheid, Centrum voor Bevolkingsonderzoek (RIVM), Bilthoven
- prof. dr. G.A. Meijer, *adviseur*
hoogleraar pathologie, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- prof. dr. J. Stoker, *adviseur*
hoogleraar abdominale beeldvormende diagnostiek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar
hoogleraar oncologische chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- W.A. van Veen, *secretaris*
arts, Gezondheidsraad, Den Haag.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, 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.

Afkortingen, begrippen

Adenoom

Een goedaardige tumor van de epitheelcellen van het darmslijmvlies. Vaak worden adenomen van de dikke darm ‘poliepen’ genoemd, omdat veel adenomen zich voordoen als een uitstulping van het darmslijmvlies. Deze terminologie is niet geheel juist; ook andere afwijkingen van de darmwand dan adenomen kunnen zich als poliep presenteren en niet alle adenomen zijn poliepeus, er bestaan ook vlakke en diepliggende adenomen.

Algemene sterfte

Totale sterfte, ongeacht doodsoorzaak.

Biomarker van kanker

Een kenmerk, vastgelegd op DNA-, RNA- of eiwitniveau, dat objectief te meten is in cellen of lichaamsvloeistoffen en onder meer gebruikt wordt als indicator van de kans op kanker en als screenings-test.

Chromoscopie

Coloscopie waarbij de darmwand aangekleurd wordt om poliepen en vlakke adenomen beter zichtbaar te maken.

Colon

Karteldarm. Bestaat uit colon ascendens, colon transversum, colon descendens en colon sigmoideum.

Coecum

Blindedarm.

CvB

Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM.

Dikke darm

Bestaat uit de blindedarm (coecum, appendix) de karteldarm (colon).

Discontering

Zowel kosten als effecten van een screeningsprogramma kunnen op verschillende momenten in de tijd plaatshebben. Over het algemeen is het prettiger om baten eerder in de tijd te hebben en investeringen later in de tijd te moeten plegen. Deze tijdsvoorkeur maakt dat kosten en effecten worden gediscoteerd bij een tijdshorizon van meer dan een jaar.

Distaal

Het verst van een bepaald centrum (bijvoorbeeld het hart) gelegen. Tegengestelde van proximaal.

DNA (deoxyribonucleic acid)

De drager van onze erfelijke informatie.

DNA-hypermethylering

Verandering van het DNA waarbij aan het startgebied (promoter) van een gen methylgroepen worden gekoppeld aan een van de basen in het DNA, te weten cytosine, waardoor de expressie van het betreffende gen wordt veranderd. DNA methylering is betrokken bij het ontstaan van darmkanker en methylering van specifieke genen wordt onderzocht als biomarker voor darmkanker in bloed en ontlasting.

Dominantie

Een interventie wordt qua kosteneffectiviteit gedomineerd door alternatieve strategieën wanneer andere strategieën of combinaties daarvan bij dezelfde kosten effectiever zijn of bij dezelfde effectiviteit meer kosten.

Dysplasie

Term voor cellen die al wel autonome groei tonen, maar nog geen invasieve groei.

Fecesmonster

De hoeveelheid ontlasting die nodig is voor een screeningstest.

Flexura lienalis

De linker bocht van het colon, ter hoogte van de milt.

FOBT

Feces occult bloed test.

Foutnegatief

De screeningstest heeft een negatief resultaat, terwijl de ziekte wel aanwezig is. Als de test veel foutnegatieve uitkomsten heeft, betekent dit dat de test weinig gevoelig is (een lage sensitiviteit heeft).

Foutpositief

De test heeft een positieve uitkomst, terwijl de ziekte afwezig is. Als de test veel foutpositieve uitkomsten heeft, betekent dit dat de test weinig specifiek is (een lage specificiteit heeft).

Gen

De DNA-sequentie (nucleotidenvolgorde) die de informatie bevat voor een eiwit en de regulatie van de expressie.

Genexpressie

Een geactiveerd gen maakt door transcriptie messenger RNA (mRNA). Ribosomen zetten het mRNA om in het uiteindelijke werkzame product 'eiwit'.

Genmutatie

Verandering in de nucleotidenvolgorde in een gen. Het eiwit dat door een gen met een mutatie gecodeerd wordt, is meestal abnormaal en kan zijn functie niet meer (goed) uitvoeren.

Gevoeligheid

Zie sensitiviteit.

Gevoeligheidsanalyse

Nagaan in hoeverre de uitkomsten van een kosteneffectiviteitsanalyse gevoelig zijn voor wijzigingen in belangrijke aannamen en schattingen.

ICRCSN

International Colorectal Cancer Screening Network.

Incidentie

De frequentie waarmee een bepaalde ziekte optreedt.

Intervalkanker

Kanker die na een negatieve of foutpositieve screeningstest wordt vastgesteld vóór de volgende screeningsronde.

KEA

Kosteneffectiviteitsanalyse.

Kiembaanmutatie

Genmutatie in het DNA van de geslachtscellen. Is erfelijk; komt bij de embryonale ontwikkeling in alle lichaamcellen terecht.

Lead time

De tijdsduur waarmee screening het moment van diagnosestelling vroegt.

Linkszijdige darmkanker

In het distaal gelegen deel van de dikke darm: colon descendens tot en met rectum.

Mdl-arts

Maag-darm-leverarts, gastro-enteroloog.

MISCAN

MIcrosimulation SCreening ANalysis, een wiskundig model om kosten en effecten van screeningsstrategieën te voorspellen.

Narrow band imaging (NBI)

Virtuele chromoscopie, een techniek waarbij wit licht zo gefilterd wordt dat vooral licht met korte golflengte wordt doorgelaten. Deze golflengte correspondeert met de piekabsorptie van hemoglobine.

NPK

Nationaal Programma Kankerbestrijding.

Occult bloed(verlies)

Bijvoorbeeld in ontlasting, alleen door chemische reacties aan te tonen.

Oncogenen

Genen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van een kankercel doordat hun functie geactiveerd wordt door een DNA-verandering. Een oncogen is een gemuteerd normaal gen (prot-oncogen).

Overdiagnose

Screening kan afwijkingen aan het licht brengen die anders nooit tot ziekte geleid zouden hebben. Dit kan door lead time het geval zijn, wanneer bij een persoon via screening darmkanker is vastgesteld, maar deze in een situatie zonder screening zou zijn overleden aan iets anders voordat darmkanker tot klachten geleid zou hebben. Een tweede mogelijkheid is dat een afwijking als een vroeg ziektestadium wordt beschouwd, maar dat niet is; bij vroege diagnostiek van kanker is de grens tussen goedaardig en kwaadaardig niet altijd scherp. Een derde mogelijkheid is dat de via screening vastgestelde afwijking (bijvoorbeeld een voortgeschreden adenoom) wel als een voorstadium mag worden beschouwd, maar niet tot ziekte geleid zou hebben zonder bevolkingsonderzoek.

Poliep

Zie adenoom.

Poliepectomie

Het verwijderen van poliepen.

Positieve testuitslag

De screeningstest heeft een ongunstige uitkomst en geeft aan dat de kans op het hebben of krijgen van de ziekte verhoogd is.

Prevalentie (ziektebestand)

De frequentie waarmee een ziekte of risicofactor voorkomt in een bepaalde bevolking.

Progressie

Voortgaande verandering in een kwaadaardige tumor.

Proximaal

Het dichtst bij een bepaald centrum. Tegengestelde van distaal.

PVW

Positief voorspellende waarde. De kans dat iemand met een positieve test inderdaad de aandoening heeft waarop getest werd, ofwel het percentage terecht positieve uitslagen onder alle testpositieven.

Rechtszijdige darmkanker

In het proximaal gelegen deel van de dikke darm (blinde darm tot en met flexura lienalis).

Rectum

Endeldarm.

Segmental unblinding

Techniek voor het vergelijken van de testprestaties van CT-colografie en coloscopie. Hierbij wordt tijdens de coloscopie na elk segment van de dikke darm bekeken wat voor dit segment de CT-colografie te zien gaf.

Sensitiviteit (gevoeligheid)

De frequentie waarmee een test een positieve uitkomst heeft als een bepaalde ziekte of risicofactor ook werkelijk aanwezig is, oftewel het aantal terecht positieve testuitslagen gedeeld door het totale aantal personen met de betrokken ziekte (terecht positieven plus foutnegatieven). Een gevoelige test heeft weinig foutnegatieve uitkomsten.

Sessiel

Adenoom met een brede basis.

Specificiteit

De frequentie waarmee een test een negatieve uitkomst heeft als een bepaalde ziekte of risicofactor ook werkelijk afwezig is.

Stadium

Uitbreidheid van een kankerproces. Hierbij worden over het algemeen drie kenmerken (TNM) betrokken: de grootte van de tumor (T); uitzaaiingen in de nabij gelegen lymfeklieren (N); en uitzaaiingen (metastasen) op afstand in andere organen (M).

Surveillance

Periodieke controle met coloscopie van personen uit hoogrisicogroepen.

Tandem coloscopie (back-to-back)

Hierbij ondergaan proefpersonen twee coloscopieën, uitgevoerd door verschillende ervaren endoscopisten.

Tumorsuppressorgen

Gen dat kan bijdragen aan het ontstaan van een kanker cel doordat zijn functie wordt geïnactiveerd door een DNA-verandering.

Voortgeschreden adenoom (advanced adenoma)

Een adenoom met een diameter ≥ 10 millimeter; met hooggradige dysplasie; met > 25 procent villeus weefsel; of een adenoom met een combinatie van deze kenmerken.

Voortgeschreden neoplasie

Verzamelterm voor voortgeschreden adenomen en darmkanker.