

# Evaluatie en optimalisatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2022/31, Den Haag, 14 december 2022

---

Gezondheidsraad



# inhoud

|                                                         |           |                                  |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
| <b>Samenvatting</b>                                     | <b>3</b>  | <b>04 Verbetermogelijkheden</b>  | <b>20</b> |
| <b>01 Inleiding</b>                                     | <b>5</b>  | 4.1 Afkapwaarde                  | 21        |
| 1.1 Aanleiding                                          | 6         | 4.2 Interval                     | 22        |
| 1.2 Adviesaanvraag                                      | 6         | 4.3 Eindleeftijd                 | 23        |
| 1.3 Werkwijze                                           | 6         | 4.4 Startleeftijd                | 26        |
| 1.4 Leeswijzer                                          | 7         | 4.5 Risicostratificatie          | 27        |
| <b>02 Bevolkingsonderzoek naar darmkanker</b>           | <b>8</b>  | 4.6 Andere verbetermogelijkheden | 31        |
| 2.1 Cijfers over darmkanker                             | 9         | <b>05 Advies</b>                 | <b>34</b> |
| 2.2 Verloop darmkanker, vroege opsporing en behandeling | 9         | 5.1 Evaluatie                    | 35        |
| 2.3 Landelijk bevolkingsonderzoek                       | 10        | 5.2 Verbetermogelijkheden        | 36        |
| <b>03 Evaluatie</b>                                     | <b>13</b> | 5.3 Aanbevelingen                | 37        |
| 3.1 Verminderen van sterfte aan darmkanker              | 14        | <b>Literatuur</b>                | <b>39</b> |
| 3.2 Nut-risicoverhouding                                | 16        |                                  |           |
| 3.3 Kosteneffectiviteit                                 | 19        |                                  |           |
| 3.4 Internationale vergelijking                         | 19        |                                  |           |



# samenvatting

Op verzoek van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de Gezondheidsraad het bevolkingsonderzoek naar darmkanker geëvalueerd en bekeken welke verbeteringen daarin mogelijk zijn.

## **Sinds 2019 screening van alle 55-75-jarigen op darmkanker**

Darmkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker. In 2021 werd bij bijna 13.000 mensen de diagnose gesteld. Omdat darmkanker een duidelijk voorstadium kent en zich langzaam ontwikkelt, kan de ziekte vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. In 2014 is het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker geïntroduceerd. Omdat de doelgroep te groot was om iedereen tegelijk te laten starten, is het programma stapsgewijs ingevoerd. In 2019 is de invoering afgerond; sindsdien krijgt iedereen tussen 55 en 75 jaar elke twee jaar de mogelijkheid om zich te laten screenen. De screening

maakt gebruik van een ontlastingstest waarmee wordt gezocht naar bloed in de ontlasting.

Wijst de test op een hoger hemoglobinegehalte dan de afkapwaarde, dan volgt doorverwijzing voor een colonoscopie. Bij dit darmonderzoek worden adenomen (een voorstadium van darmkanker) en darmkanker opgespoord en verwijderd. In 2021 maakten ruim 1,6 miljoen mensen gebruik van de screening en werd bij ruim 2.700 deelnemers darmkanker ontdekt.

## **Bevolkingsonderzoek lijkt effectief**

Het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan darmkanker. Het is nog niet mogelijk om een dergelijke daling aan te tonen, omdat het bevolkingsonderzoek kort geleden volledig is ingevoerd en het jaren duurt voordat een effect van screening op sterfte aan te tonen is. Wel zijn er resultaten uit proefbevolkingsonderzoek, het huidige bevolkingsonderzoek en modellering

die indirect laten zien dat het programma darmkankersterfte voorkomt. Op basis van die gegevens verwacht de commissie dat op termijn het beoogde doel zal worden behaald.

De nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek beoordeelt de commissie als gunstig: het nut (voorkomen van sterfte) weegt op tegen de risico's (zoals onnodige doorverwijzingen naar colonoscopieën waarbij geen relevante afwijkingen worden gevonden en de daarmee gepaard gaande belasting en onrust).

## **Huidige programma nu niet aanpassen**

De commissie heeft beoordeeld of verdere verbetering van het bevolkingsonderzoek mogelijk is door aanpassing van de afkapwaarde, het interval of de leeftijdsgrenzen van de doelgroep, of door risicostratificatie toe te passen (onderscheid maken tussen subgroepen). Dat bleek in de huidige situatie niet het geval. Er zijn onvoldoende overtuigende



argumenten om het bevolkingsonderzoek op dit moment aan te passen, gegeven dat de nut-risicoverhouding in de huidige opzet gunstig is en dat het bevolkingsonderzoek nog in ontwikkeling is. Dat neemt niet weg dat in de toekomst verbeteringen denkbaar zijn. Met het oog daarop doet de commissie een aantal aanbevelingen.

### **Onderzoek doen naar mogelijke verbeteringen in de toekomst**

De commissie adviseert een onderzoek te doen naar het aanbieden van een eenmalige ontlastingstest (FIT) rond de leeftijd van 50 jaar, voorafgaand aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie kan dit mogelijk gezondheidswinst opleveren voor deelnemers met (een voorstadium van) darmkanker. Een proefbevolkingsonderzoek kan uitwijzen in welke mate er inderdaad gezondheidswinst wordt behaald en hoe groot de nadelen zijn. De commissie adviseert om het proefbevolkingsonderzoek regionaal uit te voeren en de resultaten af te wachten, voordat het landelijk

wordt aangeboden. Het is immers goed mogelijk dat een eenmalige test rond 50-jarige leeftijd onvoldoende gezondheidswinst oplevert, te veel nadelen met zich meebrengt en een ongunstige nut-risicoverhouding heeft.

Verder adviseert de commissie onderzoek te doen naar risicostratificatie, zodat de voor- en nadelen, de deelname, de kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid bepaald kunnen worden. Deels loopt hiernaar al onderzoek; het Erasmus MC onderzoekt verschillende screeningsintervallen afhankelijk van het gevonden hemoglobinegehalte in de ontlasting. In de toekomst kan risicostratificatie toegevoegde waarde hebben, verwacht de commissie. Van belang is wel dat vooraf een brede discussie wordt gevoerd om te bepalen waarop gestuurd moet worden en wat als een verbetering van de nut-risicoverhouding wordt beschouwd.

Tot slot beveelt de commissie aan blijvend te investeren in verhoging van de deelnamegraad

onder de jongste doelgroepen en bij mensen met een lage sociaaleconomische status.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

In 2009 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om mannen en vrouwen van 55 tot en met 75 jaar elke twee jaar te screenen op darmkanker.<sup>1</sup>

In 2014 is dit bevolkingsonderzoek van start gegaan. Het kabinet vindt het belangrijk om met enige regelmaat de bevolkingsonderzoeken naar kanker te evalueren.

## 1.2 Adviesaanvraag

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd de eerste zes jaar van het bevolkingsonderzoek darmkanker te evalueren en het nut, de risico's, de effectiviteit en doelmatigheid te beoordelen. Daarnaast heeft de staatssecretaris gevraagd om te kijken hoe de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek darmkanker verder verbeterd zouden kunnen worden.

De Gezondheidsraad werd specifiek gevraagd om over de volgende aspecten van het bevolkingsonderzoek te adviseren:

- een verlaging van de deelnameleeftijd van 55 jaar naar 50 jaar;
- het nut en de wenselijkheid van risicostratificatie met als doel de nut-risicoverhouding voor specifieke groepen te verbeteren;
- een schets van beloftevolle medisch-technische ontwikkelingen voor de middellange en langere termijn.

De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op

[www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft zich

over de vragen van de staatssecretaris gebogen. De samenstelling van commissie staat achter in dit advies.

## 1.3 Werkwijze

De commissie heeft zich bij de advisering gebaseerd op gegevens en rapportages van het landelijke bevolkingsonderzoek darmkanker, en modelleringsonderzoek dat uitgevoerd werd door het Erasmus MC. Daarnaast is gebruik gemaakt van *peer-reviewed* publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften. Voor specifieke informatie over darmkanker en het bevolkingsonderzoek is een aantal deskundigen geraadpleegd (een overzicht staat achter in dit advies). Ook heeft de commissie een hoorzitting georganiseerd met vertegenwoordigers van 12 organisaties: KWF Kankerbestrijding, Maag Lever Darm Stichting, Nederlandse Vereniging Maag Darm Leverartsen, Stichting Darmkanker Nederland, Vereniging zonder winstoogmerk Stop Darmkanker (België), Bevolkingsonderzoek Nederland, FIT-laboratoria, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland en Vereniging Klinische Genetica Nederland. Tijdens deze hoorzitting hebben de aanwezige vertegenwoordigers hun standpunten met de commissie gedeeld en de commissie heeft deze betrokken in haar advies. Het verslag van de hoorzitting is te vinden op de website van de Gezondheidsraad.



## 1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de opzet van het huidige bevolkingsonderzoek darmkanker. In hoofdstuk 3 evalueert de commissie de prestaties van het bevolkingsonderzoek en bespreekt zij het nut, de risico's en kosten-effectiviteit van het huidige programma. Hoofdstuk 4 gaat over verbetermogelijkheden, zoals mogelijke aanpassingen van de afkapwaarde en leeftijdsgrenzen, en het toepassen van risicostratificatie. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.



# 02 bevolkingsonderzoek naar darmkanker



Darmkanker komt vaak voor. In 2021 werd bij bijna 13.000 mensen de diagnose gesteld. Omdat darmkanker een duidelijk voorstadium kent en zich langzaam ontwikkelt, kan de ziekte vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. In 2014 is het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker geïntroduceerd en sinds 2019 is het volledig ingevoerd. Alle mannen en vrouwen tussen 55 en 75 jaar krijgen elke twee jaar de mogelijkheid om zich te laten screenen. In 2021 maakten ruim 1,6 miljoen mensen hier gebruik van en werd bij ruim 2.700 deelnemers darmkanker ontdekt.

## 2.1 Cijfers over darmkanker

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

Darmkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker. In 2021 werd bij bijna 13.000 mensen de diagnose gesteld en overleden ruim 4.500 mensen aan darmkanker.<sup>2,3</sup> De 10-jaarsprevalentie (alle mensen bij wie in de afgelopen 10 jaar darmkanker is vastgesteld en die nog in leven zijn) bedroeg begin 2021 ruim 82.000 mensen.<sup>3</sup> Gemiddeld is 67% van de patiënten na 5 jaar nog in leven (vijfjaarsoverleving).<sup>3</sup> Darmkanker komt het meest voor bij ouderen: meer dan de helft van de patiënten is 70 jaar of ouder.<sup>3</sup> Ten opzichte van andere kankersoorten was in 2021 het aantal nieuwe patiënten met darmkanker (12.900) iets kleiner dan het aantal

nieuwe patiënten met borstkanker (15.700), huidkanker (14.900), longkanker (14.700) en prostaatkanker (13.700).<sup>4</sup>

## 2.2 Verloop darmkanker, vroege opsporing en behandeling

Het ontstaan van darmkanker duurt vele jaren en begint meestal met de ontwikkeling van een goedaardige tumor. Dergelijke tumoren worden adenomen genoemd en komen regelmatig voor. Gemiddeld heeft ongeveer 30% van de ouderen één of meerdere adenomen; dit percentage neemt toe met de leeftijd.<sup>5</sup> In de meeste gevallen zal een adenoom geen progressie vertonen. Gebeurt dat wel, dan ontstaat een voortgeschreden adenoom (*advanced* adenoom). Hieruit kan uiteindelijk darmkanker ontstaan.

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

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



## 2.3 Landelijk bevolkingsonderzoek

In 2014 is, na advies van de Gezondheidsraad,<sup>1</sup> het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker geïntroduceerd voor mensen tussen 55 en 75 jaar. Het bevolkingsonderzoek werd gefaseerd ingevoerd, omdat het vanwege het grote aantal mensen dat voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komt niet mogelijk was om alle leeftijdsgroepen in één keer te laten beginnen. Over een periode van vijf jaar werden elk jaar nieuwe leeftijdsgroepen aan het bevolkingsonderzoek toegevoegd tot het eind 2019 de gehele doelgroep omvatte. Dat betekent dat sindsdien alle mensen tussen 55 en 75 jaar elke twee jaar worden uitgenodigd voor deelname aan het bevolkingsonderzoek om darmkanker of een voorstadium daarvan op te sporen. Deelnemers ontvangen een ontlastingstest waarmee gekeken wordt of er bloed in hun ontlasting zit. Als er meer bloed in de ontlasting zit dan een vooraf bepaalde grens (afkapwaarde), wordt er vervolgonderzoek gedaan om vast te stellen of er sprake is van (een voorstadium van) darmkanker.

### 2.3.1 Ontlastingstest

Omdat adenomen of darmkanker kunnen leiden tot bloedverlies, is de aanwezigheid van bloed in de ontlasting (feces) een aanwijzing voor de aanwezigheid van adenomen of darmkanker. In het bevolkingsonderzoek wordt gebruik gemaakt van een feces immunochemische test (FIT). Deelnemers ontvangen thuis per post een testbuisje waarin ze een klein beetje ontlasting (een monster) kunnen verzamelen, om op te sturen voor

onderzoek. In een laboratorium wordt vervolgens bepaald of er hemoglobine, een eiwit dat voorkomt in bloed, aanwezig is in het monster. Dit gebeurt met behulp van een testvloeistof. In de testvloeistof zitten antistoffen die binden aan hemoglobine, waardoor de vloeistof troebel wordt. Hoe troebeler de vloeistof, hoe meer hemoglobine er aanwezig is. Er wordt binnen het bevolkingsonderzoek gesproken over een 'positieve' testuitslag (een ongunstige uitslag) wanneer de concentratie hemoglobine (Hb) hoger is dan 47 microgram per gram feces ( $\mu\text{g Hb/g feces}$ ). Deze waarde wordt de afkapwaarde genoemd.

### 2.3.2 Vervolgonderzoek

Als de ontlastingstest een positieve uitslag geeft, wordt de deelnemer doorverwezen voor een colonoscopie. Een colonoscopie is een kijkonderzoek in de gehele dikke darm. Het is een belastende medische handeling, omdat voorafgaand aan het onderzoek de darm gelegeerd moet worden met een sterk laxermiddel en er enige tijd niet gegeten mag worden. Ook wordt de ingreep vaak als pijnlijk en (zeer) vervelend ervaren. Daarnaast is er een (heel) kleine kans op complicaties (zoals een bloeding of perforatie) en in een zeldzaam geval kan een colonoscopie fataal aflopen. Het doel van de ingreep is het opsporen van adenomen en darmkanker. Wanneer er één of meer adenomen worden ontdekt, zullen deze in de meeste gevallen meteen verwijderd worden. Na een aantal jaar volgt opnieuw een colonoscopie om te kijken of er nieuwe adenomen zijn ontstaan. Sommige grote adenomen en de meeste tumoren kunnen niet



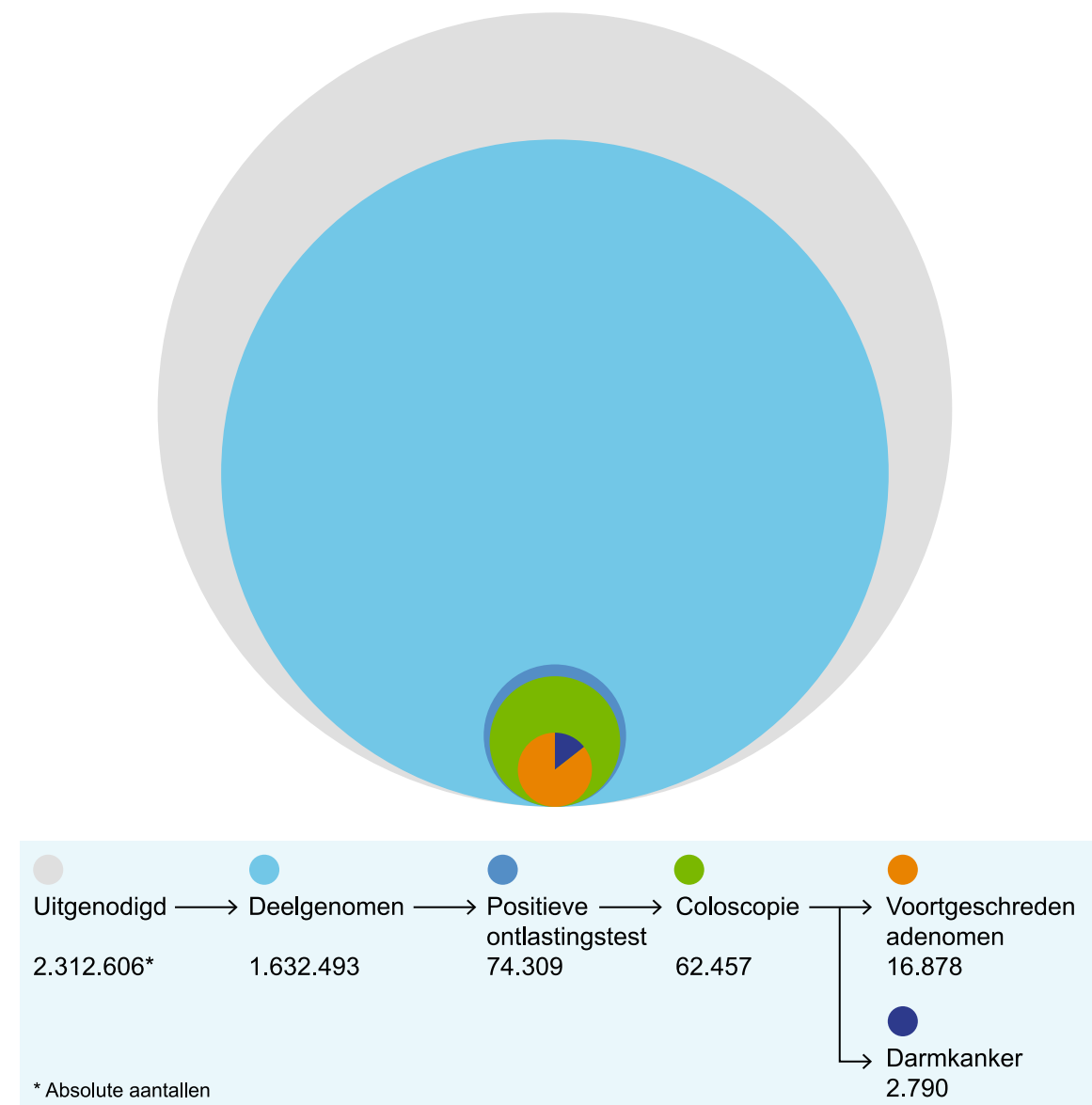
direct verwijderd worden. Daarvan wordt een biopt genomen dat wordt onderzocht. Afhankelijk van de uitkomst wordt er vervolgonderzoek gedaan (bijvoorbeeld een CT-scan) of wordt er een behandelplan gemaakt. Wanneer er bij de colonoscopie geen adenomen of darm-tumoren worden ontdekt, hoeft de deelnemer de komende tien jaar niet aan het bevolkingsonderzoek deel te nemen, omdat het vele jaren duurt voordat darmkanker ontstaat. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de optimale duur van deze termijn.

### 2.3.3 Omvang van het bevolkingsonderzoek

Aan het bevolkingsonderzoek darmkanker doen elk jaar ruim een miljoen mensen mee en er wordt dan bij een paar duizend mensen darmkanker ontdekt. Zo werden er in 2021 ruim 2,3 miljoen mensen uitgenodigd en deden er ruim 1,6 miljoen mee (zie figuur 1).<sup>6</sup> Van die 1,6 miljoen mensen kregen er ruim 74.000 (ruim 4%) een positieve (ongunstige) testuitslag (de concentratie Hb in de ontlasting was hoger dan de afkapwaarde). Zij werden doorverwezen voor een colonoscopie, die in bijna 85% van de gevallen werd uitgevoerd. Niet iedereen die op basis van de ontlastings-test in aanmerking komt voor colonoscopie ondergaat deze ingreep. Deels komt dit doordat mensen er zelf vanaf zien, maar er zijn ook medische redenen om de ingreep niet te verrichten. Er werd bij 4,5% van de mensen die een colonoscopie ondergingen darmkanker ontdekt (ruim 2.700 gevallen), bij 27% werden *advanced* adenomen gevonden (bijna 17.000 gevallen). Dat betekent dat bij 1,2% van alle deelnemers een

bevinding wordt gedaan die als relevant wordt beschouwd (darmkanker of een voorstadium daarvan).

**Bij 1,2% van de deelnemers wordt (een voorstadium van) darmkanker gevonden**



**Figuur 1:** Omvang van het bevolkingsonderzoek darmkanker in 2021.<sup>6</sup> Weergegeven is het aantal deelnemers in de verschillende fases van het bevolkingsonderzoek.

### 2.3.4 Erfelijke en familiale darmkanker

Er zijn bepaalde groepen die een hoger risico op darmkanker hebben dan gemiddeld. Dit zijn mensen met Lynchsyndroom (een erfelijke aandoening die het risico op darmkanker sterk vergroot) en met Familiaire Adenomateuze Polyposis (een erfelijke aandoening waarbij vanaf jonge leeftijd honderden poliepen in de dikke darm voorkomen waardoor het risico op darmkanker ook sterk vergroot is).<sup>7,8</sup> Daarnaast kan het risico op darmkanker verhoogd zijn bij mensen met een eerste- of tweedegraads familielid dat (op jongere leeftijd) darmkanker heeft (gehad). Vroege opsporing van darmkanker in deze groepen is standaardzorg, en valt daarom buiten de reikwijdte van het bevolkingsonderzoek en dit advies.



# 03 evaluatie



Het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan darmkanker. Het is nog niet mogelijk om een dergelijke daling aan te tonen, omdat het bevolkingsonderzoek kort geleden volledig is ingevoerd en het jaren duurt voordat een effect van screening op sterfte aan te tonen is. Wel zijn er resultaten uit proefbevolkingsonderzoek, het huidige bevolkingsonderzoek en modellering die indirect laten zien dat het programma darmkankersterfte voorkomt. Op basis van die gegevens verwacht de commissie dat op termijn het beoogde doel zal worden behaald. De nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek beoordeelt zij in de huidige situatie als gunstig.

### 3.1 Verminderen van sterfte aan darmkanker

Het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek darmkanker is het verminderen van sterfte aan die ziekte. Dit doel kan worden bereikt door enerzijds darmkankers in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen, en anderzijds door te voorkomen dat darmkanker ontstaat. De kans op overleving is groter als darmkanker in een vroeg stadium wordt ontdekt, en door het opsporen en verwijderen van adenomen wordt voorkomen dat darmkanker ontstaat. Het duurt minimaal 7 jaar voordat een effect van screening op de darmkankersterfte aan te tonen is.<sup>9</sup>

Omdat het bevolkingsonderzoek in 2014 is geïntroduceerd en pas in 2019 volledig is ingevoerd, is het nu nog niet mogelijk om aan te tonen of het doel wordt behaald. Er zijn echter wel drie indicatoren die indirect laten

zien dat het bevolkingsonderzoek darmkanker en sterfte daaraan voorkomt.

De eerste indicator zijn de uitkomsten van het proefbevolkingsonderzoek naar darmkankerscreening, dat in de periode 2006-2014 is uitgevoerd. De resultaten daarvan zijn nog niet gepubliceerd. In het onderzoek zijn gegevens van ruim 15.000 gescreende mensen vergeleken met die van ruim 4 miljoen niet-gescreende mensen gedurende een follow-up periode van bijna 13 jaar. In de eerste jaren van de screening was een toename te zien van het aantal gevallen van darmkanker. Dit komt omdat bij de eerste keer screenen bij alle deelnemers de reeds aanwezige adenomen en darmkankers werden ontdekt (prevalentieronde). In de jaren daarna nam het aantal gevallen af en bleek dat screening het ontstaan van darmkanker kan voorkomen (*hazard* ratio (HR) 0,78; betrouwbaarheidsinterval 0,68-0,90) en de sterfte aan darmkanker met een factor 2,5 kan verminderen (HR 0,39; betrouwbaarheidsinterval 0,29-0,53). Hoewel deze resultaten veelbelovend zijn, is er een belangrijke kanttekening te plaatsen: in de studie is sprake van vertekening, omdat de gescreende populatie gezonder was dan de controlegroep. De grootte van de effecten van screening kunnen daarom enigszins zijn overschat. Daarnaast waren de gebruikte FIT en afkapwaarde in het proefbevolkingsonderzoek anders dan in het huidige bevolkingsonderzoek, en was de screeningsleeftijd 50-75 jaar. Er zijn twee andere observationele studies beschikbaar, uitgevoerd in Italië, naar het effect van screening met de FIT en



darmkankersterfte.<sup>10,11</sup> In deze studies werd ook een gunstig effect gezien (sterftereductie 36% en 41%), maar deze waren kleiner dan het effect in de Nederlandse studie (61%). Dit kan mogelijk verklaard worden door de verschillen tussen de studies. In de Italiaanse studies was het aantal deelnemers kleiner, de deelnamegraad was lager, er was een kortere follow-up periode en er werden hogere afkapwaardes gebruikt.

#### Hazard ratio en betrouwbaarheidsinterval

De *hazard* ratio geeft de verhouding weer van het risico op een bepaalde uitkomst (in dit geval op ontstaan van of sterfte aan darmkanker) tussen twee groepen (hier de gescreende versus de niet-gescreende groep). Daarbij worden ook de betrouwbaarheidsintervallen genoemd. Een betrouwbaarheidsinterval (BI) is een statistische maat die aangeeft hoe waarschijnlijk een bepaalde onderzoeksuitkomst is. In dit advies wordt telkens het 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt, wat betekent dat met 95% zekerheid de uitkomst in werkelijkheid tussen de waarden van het betrouwbaarheidsinterval ligt.

Naast het proefbevolkingsonderzoek, zijn er ook aanwijzingen uit het huidige bevolkingsonderzoek die suggereren dat screening op termijn sterfte aan darmkanker kan verminderen. Uit het huidige bevolkingsonderzoek blijkt dat door screening darmkanker meestal in een vroeg stadium wordt ontdekt.<sup>12</sup> De kans op genezing en overleving is bij vroege detectie groter dan wanneer darmkanker in een laat stadium wordt ontdekt. Daarnaast is aangetoond dat het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van darmkanker (incidentie) is afgenomen sinds de introductie van het

bevolkingsonderzoek. Deze afname in incidentie is ook te zien bij laat-stadium darmkankers, en bovendien was de incidentie lager dan de verwachte incidentie als er niet gescreeend zou worden.<sup>9,13</sup> Een derde aanwijzing komt van modelleringsonderzoek (kosteneffectiviteitsanalyse), waarin de effecten van darmkankerscreening zijn geschat. De resultaten suggereren dat het bevolkingsonderzoek darmkanker voorkomt (mogelijk tot ongeveer 4.500 gevallen in 2044) en sterfte daaraan vermindert (mogelijk tot ongeveer 3.000 gevallen in 2044).<sup>14</sup> Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat er in het model aannames zijn gedaan en de uitkomsten ruime onzekerheidsmarges zullen hebben vanwege de lange tijdsperiode die gemodelleerd is.

#### Stadiumverdeling darmkanker

Het stadium is een maat voor de ernst van de ziekte, die wordt bepaald door de grootte van de tumor en de aanwezigheid van uitzaaiingen. Bij stadium I beperkt de darmtumor zich tot de darmwand. Bij stadium II is de tumor door de darmwand heen gegroeid, maar niet uitgezaaid naar de lymfeklieren. Stadium III betreft een tumor met doorgroei door de darmwand heen en lokale lymfeklieruitzaaiingen en stadium IV betreft een tumor met doorgroei door de darmwand heen en uitzaaiingen naar andere organen en/of weefsel. Stadium III en IV darmkankers zijn doorgaans minder goed te behandelen en geven een hogere ziektelast en sterfte, dan darmkanker in stadium I en II (vroeg-stadium darmkanker). Darmkankers in stadium III en IV worden als laat-stadium kankers beschouwd.



### 3.2 Nut-risicoverhouding

Aan het bevolkingsonderzoek zijn voordelen (nut) en nadelen (risico's) verbonden. Het is van belang dat de verhouding tussen nut en risico's gunstig is: deelnemers aan het bevolkingsonderzoek zouden niet meer nadeel dan voordeel moeten hebben van deelname. Het belangrijkste voordeel is dat het bevolkingsonderzoek darmkanker en sterfte daaraan voorkomt (zie 3.1). Om de nut-risicoverhouding te beoordelen heeft de commissie daarnaast gekeken naar verschillende uitkomsten (zie kader uitkomstmaten) en nadelen van het bevolkingsonderzoek.

Ongeveer 70% van de mensen die voor de eerste keer worden uitgenodigd, besluit om aan het bevolkingsonderzoek mee te doen.<sup>6</sup> Dat is vergelijkbaar met het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.<sup>15</sup> Als mensen eenmaal besloten hebben om deel te nemen, doen zij over het algemeen ook mee aan volgende screeningsrondes. De deelname bij vervolgrondes (herhaalde deelname) is dan ook hoog, rond 90%. Ook bij andere uitkomsten is een duidelijk verschil te zien tussen de eerste screeningsronde en vervolgrondes (zie tabel 1). Dat komt omdat de eerste ronde een prevalentieronde is, waarbij reeds aanwezige adenomen en darmkankers worden opgespoord.

**Tabel 1** Uitkomsten van het bevolkingsonderzoek van deelnemers die een of meerdere screeningsrondes hebben doorlopen, uitgesplitst naar geslacht, periode 2014-2020<sup>18</sup>

| Mannen                                                       | 1 <sup>e</sup> ronde | 2 <sup>e</sup> ronde | 3 <sup>e</sup> ronde | 4 <sup>e</sup> ronde | Vrouwen                                                      | 1 <sup>e</sup> ronde | 2 <sup>e</sup> ronde | 3 <sup>e</sup> ronde | 4 <sup>e</sup> ronde |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Gemiddelde leeftijd (jaar)                                   | 64,2                 | 64,6                 | 68,5                 | 71,1                 | Gemiddelde leeftijd (jaar)                                   | 64,1                 | 64,6                 | 68,5                 | 71,2                 |
| Deelname*                                                    | 100%                 | 90,9%                | 91,4%                | 91,5%                | Deelname*                                                    | 100%                 | 91,8%                | 91,2%                | 90,5%                |
| Verwijscijfer                                                | 7,6%                 | 5,0%                 | 5,0%                 | 5,3%                 | Verwijscijfer                                                | 4,8%                 | 3,4%                 | 3,5%                 | 3,8%                 |
| Detectiecijfer darmkanker per 1.000 deelnemers               | 5,2                  | 2,2                  | 2,4                  | 2,6                  | Detectiecijfer darmkanker per 1.000 deelnemers               | 3,0                  | 1,5                  | 1,7                  | 1,9                  |
| Detectiecijfer <i>advanced</i> adenomen per 1.000 deelnemers | 29,8                 | 14,7                 | 13,5                 | 12,7                 | Detectiecijfer <i>advanced</i> adenomen per 1.000 deelnemers | 14,8                 | 8,0                  | 7,9                  | 8,7                  |
| PVW <sup>#</sup> darmkanker                                  | 8,6%                 | 5,2%                 | 5,5%                 | 5,8%                 | PVW <sup>#</sup> darmkanker                                  | 7,9%                 | 5,3%                 | 5,8%                 | 5,9%                 |
| PVW <sup>#</sup> <i>advanced</i> adenomen                    | 49,0%                | 34,5%                | 31,4%                | 30,8%                | PVW <sup>#</sup> <i>advanced</i> adenomen                    | 39,5%                | 27,7%                | 26,4%                | 27,6%                |
| NN to scope darmkanker <sup>†</sup>                          | 11,6                 | 19,2                 | 18,2                 | 17,2                 | NN to scope darmkanker <sup>†</sup>                          | 12,7                 | 18,9                 | 17,2                 | 17,0                 |
| NN to scope <i>advanced</i> adenomen <sup>§</sup>            | 2,0                  | 2,9                  | 3,2                  | 3,2                  | NN to scope <i>advanced</i> adenomen <sup>§</sup>            | 2,5                  | 3,6                  | 3,8                  | 3,6                  |
| Sensitiviteit darmkanker <sup>§</sup>                        | 86,7%                | 74,3%                | 77,1%                | -                    | Sensitiviteit darmkanker <sup>§</sup>                        | 80,9%                | 71,4%                | 71,3%                | -                    |

\* Omdat in deze tabel alleen deelnemers zijn opgenomen die daadwerkelijk één of meerdere screeningsrondes hebben meegedaan, is in dit geval de deelname in de eerste ronde per definitie 100%.

# PVW: positief voorspellende waarde van de FIT

† *number needed to scope* om 1 geval met darmkanker te detecteren

§ *number needed to scope* om 1 geval met *advanced* adenomen te detecteren

§ de sensitiviteit is berekend tot en met de 3e ronde (tot 1 januari 2019), van de 4e ronde zijn nog geen data beschikbaar.



Bij de vervolgrondes worden in principe alleen de adenomen en darmkankers opgespoord die ontstaan zijn na de eerste screeningsronde. Daarom zijn het verwijscijfer, het detectiecijfer, de positief voorspellende waarde (PVW) en de sensitiviteit hoger in de eerste ronde dan in vervolgrondes. Deze uitkomsten lopen in latere vervolgrondes weer enigszins op, omdat de incidentie van darmkanker toeneemt bij hogere leeftijd. Het *number needed to scope* (NNscope) is hoger in vervolgrondes dan in de eerste ronde, omdat er bij succesvolle screening steeds meer mensen een colonoscopie moeten ondergaan om nog een adenoom of darmkanker te detecteren. In de tabel is ook te zien dat sommige uitkomsten voor mannen en vrouwen verschillen. Dat kan deels worden verklaard doordat darmkanker vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen.

Wanneer de uitkomsten van het huidige bevolkingsonderzoek worden vergeleken met de verwachtingen bij de introductie van het bevolkingsonderzoek,<sup>1</sup> blijken deze goed overeen te komen. De PVW voor darmkanker, het detectiecijfer voor darmkanker en het NNscope voor darmkanker zijn vergelijkbaar met de waardes die verwacht werden. De deelnamegraad is hoger en het complicatierisico is lager dan verwacht, wat gunstig is. De sensitiviteit is daarentegen minder gunstig (lager) dan verwacht. Er zijn bij deze vergelijkingen echter een aantal kanttekeningen te plaatsen.

#### Uitkomstmaten van het bevolkingsonderzoek darmkanker

**Deelname:** het aantal mensen dat besluit gehoor te geven aan de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek en een ontlastingstest instuurt.

**Verwijspercentage:** percentage deelnemers dat een positieve testuitslag heeft en wordt doorverwezen voor vervolgonderzoek.

**Detectiecijfer:** het aantal deelnemers met darmkanker per 1.000 deelnemers. Het detectiecijfer wordt ook berekend voor *advanced* adenomen.

**Positief voorspellende waarde (PVW):** percentage deelnemers waarbij darmkanker gevonden wordt ten opzichte van het totaal aantal deelnemers met een positieve testuitslag die een colonoscopie ondergaan. De PVW wordt ook berekend voor *advanced* adenomen.

**Number needed to scope (NNscope):** het aantal deelnemers dat een colonoscopie moet ondergaan om één geval van darmkanker op te sporen. Deze uitkomst wordt ook berekend voor *advanced* adenomen.

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

**Complicatierisico:** het risico op een complicatie als gevolg van colonoscopie. In de registratie zijn er vier categorieën: milde complicaties (ziekenhuisopname <4 dagen), matige complicaties (opname 4-10 dagen), ernstige complicaties (opname >10 dagen) en fatale complicaties. Complicaties die binnen 30 dagen na de colonoscopie optreden worden meegeteld.

De verwachtingen werden gebaseerd op bevindingen van proefbevolkingsonderzoeken, maar er zijn relevante verschillen tussen die proefbevolkingsonderzoeken en het huidige bevolkingsonderzoek. De populatie die deelnam aan de proefbevolkingsonderzoeken was jonger



(deelnemen kon vanaf 50 jaar) en er deden meer vrouwen dan mannen mee. Ook werd een lagere afkapwaarde gehanteerd en werd een andere methode gebruikt voor het analyseren van de ontlastingstest. Daarnaast werden de verwachtingen gebaseerd op gegevens van alleen een eerste screeningsronde. Hieruit concludeert de commissie dat de verschillen tussen de verwachtingen vooraf en de huidige uitkomsten van het bevolkingsonderzoek goed te verklaren zijn, en dat de uitkomsten passen bij een gunstige nut-risicoverhouding.

Het grootste nadeel van het bevolkingsonderzoek is het hoge percentage onnodige doorverwijzingen. Het blijkt dat bij ruim 60% van colonoscopieën geen relevante bevinding (*advanced* adenomen of darmkanker) wordt gedaan.<sup>6</sup> Dit betekent dat in veel gevallen sprake is van een fout-positieve testuitslag. Een fout-positieve uitslag kan onrust en stress geven die achteraf onnodig blijkt te zijn. Daarnaast is de belasting van een colonoscopie hoog en worden deelnemers onnodig gemedicaliseerd. Ook kan er bij colonoscopie een complicatie ontstaan, zoals een darm-perforatie of bloeding, maar het risico daarop is zeer klein (<1%).<sup>6</sup>

Een ander belangrijk nadeel is dat het bevolkingsonderzoek leidt tot een zekere mate van overdiagnose en overbehandeling. Met overdiagnose wordt bedoeld dat er *advanced* adenomen of darmkankers worden opgespoord die zonder screening niet gevonden zouden zijn en ook geen klachten zouden hebben gegeven. De mate van overdiagnose is niet te bepalen, omdat niet duidelijk is welke darmkankers klachten zullen geven

en welke adenomen doorgroeien tot darmkanker en klachten zullen geven. Bekend is wel dat de meeste adenomen niet doorgroeien tot darmkanker. Ook is aangetoond dat overdiagnose toeneemt met de leeftijd en met afnemende gezondheid.<sup>16</sup> Naast overdiagnose is er sprake van overbehandeling. De meeste adenomen ontwikkelen zich niet tot darmkanker, maar tijdens de colonoscopie worden wel alle adenomen verwijderd, omdat (vooraf) niet is vast te stellen welke adenomen onschuldig zijn en welke niet. Dit leidt tot overbehandeling, omdat het overgrote deel van de adenomen onnodig wordt verwijderd. Een laatste nadeel van het bevolkingsonderzoek zijn de fout-negatieve testuitslagen. Hiervan is sprake als de testuitslag negatief was, maar er vóór de volgende screeningsronde toch darmkanker wordt gediagnosticeerd. Er wordt dan gesproken van een intervalekanker. Fout-negatieve uitslagen en intervalekankers kunnen gepaard gaan met onterechte geruststelling of verminderd vertrouwen in het bevolkingsonderzoek. Intervalekankers komen niet vaak voor, het intervalekankercijfer is ongeveer 10 per 10.000 deelnemers.<sup>17</sup>

Hoewel volgens de commissie deze nadelen aanzienlijk zijn en niet mogen worden onderschat, wegen de voordelen van screening (voorkomen van darmkanker en sterfte daaraan) op tegen de nadelen. De commissie concludeert dat de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek in de huidige opzet gunstig is.



### 3.3 Kosteneffectiviteit

Om de kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek te bepalen, is een modelmatige kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd met het MISCAN (*microsimulation screening analysis*) Colon-model waarin kosten en effecten van het bevolkingsonderzoek kunnen worden voorspeld over een lange periode.<sup>19</sup> Uit deze analyse blijkt dat het bevolkingsonderzoek in de huidige opzet op lange termijn kostenbesparend is, vergeleken met een situatie zonder bevolkingsonderzoek.<sup>14</sup> Dit betekent niet dat het bevolkingsonderzoek geen geld kost, maar dat op termijn de kosten van het bevolkingsonderzoek terugverdiend worden door besparingen op behandelkosten, doordat er minder darmkanker optreedt.

### 3.4 Internationale vergelijking

Er zijn verschillende Europese landen waar ook programmatisch darmkankerscreening wordt aangeboden. Het vergelijken van de resultaten tussen deze landen en Nederland is niet goed mogelijk, omdat de epidemiologie van darmkanker verschilt en er veel verschillen zijn in de opzet van de bevolkingsonderzoeken en de inrichting van de gezondheidszorg. In de meeste landen wordt screening landelijk aangeboden (zoals in Frankrijk, Verenigd Koninkrijk (VK), Denemarken, Spanje, Italië), terwijl dat in andere landen (vooralsnog) alleen regionaal gedaan wordt (zoals in Zweden, Finland, België, Portugal, Duitsland).<sup>20-24</sup> Daarnaast wordt gebruik gemaakt van verschillende screeningstests en analysemethodes, verschillende afkapwaardes bij gebruik van de FIT (variërend

tussen 15 en 80 µg Hb/g feces), verschillende startleeftijden (variërend tussen 50 en 60 jaar), verschillende eindleeftijden (variërend tussen 69 en 75 jaar), en verschillende intervallen. Als gevolg hiervan verschillen onder andere de verwijscijfers en detectiecijfers en kan niet geconcludeerd worden dat het ene land beter presteert dan het andere. Om het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek te bereiken, is het van belang om een voldoende hoge deelnamegraad te realiseren. Het blijkt dat de huidige manier van uitnodigen en organisatie in Nederland tot een zeer hoge deelname (van ongeveer 70%) leidt, vergeleken met andere landen zoals bijvoorbeeld Frankrijk waar de deelname ongeveer 30% is.<sup>24</sup>



# 04 verbetermogelijkheden



De commissie heeft beoordeeld of aanpassing van de afkapwaarde, het interval of de leeftijdsgrenzen van de doelgroep, het bevolkingsonderzoek verder kan verbeteren. Dat bleek in de huidige situatie niet het geval. Er is onvoldoende aanleiding om het bevolkingsonderzoek op dit moment aan te passen, gegeven dat de nut-risicoverhouding in de huidige opzet gunstig is en dat het bevolkingsonderzoek nog in ontwikkeling is. Ook voor het toepassen van risicostratificatie is in de huidige situatie onvoldoende aanleiding. Er is onderzoek nodig om te bezien welke aanpassingen in de toekomst mogelijk tot verbetering van het bevolkingsonderzoek kunnen leiden. Daarnaast zou de discussie gevoerd moeten worden over wat als verbetering van de nut-risicoverhouding wordt beschouwd.

#### 4.1 Afkapwaarde

Sinds medio 2014 wordt in het bevolkingsonderzoek voor de FIT een afkapwaarde van 47µg/g feces gebruikt. In de eerste zes maanden van het programma werd een afkapwaarde van 15µg/g feces gehanteerd, maar dit leidde tot te veel doorverwijzingen en een ongunstige verhouding tussen terecht-positieve en fout-positieve testuitslagen. Dat maakte de nut-risicoverhouding ongunstig. Een verhoging van de afkapwaarde naar 47µg/g feces heeft de verhouding tussen terecht-positieve en fout-positieve testuitslagen in balans gebracht en daardoor werd de nut-risicoverhouding gunstig.<sup>25</sup>

De commissie heeft in 2019 opnieuw naar de afkapwaarde gekeken en geadviseerd om deze niet te veranderen.<sup>26</sup> De commissie oordeelde dat de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek met de huidige afkapwaarde gunstig was en dat de resultaten van het bevolkingsonderzoek voldoende overeenkwamen met de verwachtingen die er bij introductie waren. Een verlaging van de afkapwaarde zou leiden tot een toename in het aantal fout-positieve testuitslagen en onnodige doorverwijzingen. Een verhoging van de afkapwaarde zou leiden tot een toename in het aantal gemiste adenomen en darmkankers.

Modelleringsonderzoek laat zien dat een lagere afkapwaarde tot verbetering van het bevolkingsonderzoek leidt in termen van kosten-effectiviteit (zie kader kosteneffectiviteitsanalyse).<sup>27</sup> Met een lagere afkapwaarde wordt meer opgespoord en dat levert levensjaren op. Deze verbetering weegt volgens de commissie echter niet op tegen de nadelen van een lagere afkapwaarde: een verdere toename van het aantal onnodige doorverwijzingen en onnodige colonoscopieën, wat gepaard gaat met een hogere belasting, meer onrust en complicatierisico's. Ook zal er vaker sprake zijn van overdiagnose en overbehandeling. Andersom zou een hogere afkapwaarde leiden tot te veel gemiste kankers en een minder (kosten)effectief programma. Bij de huidige afkapwaarde is de verhouding tussen nut en risico's gunstig. Er is daarom volgens de commissie in de huidige situatie geen aanleiding om de afkapwaarde aan te passen. De capaciteit van



colonoscopiecentra speelt in deze afweging geen rol, omdat er naar verwachting voldoende colonoscopiecapaciteit beschikbaar zou kunnen zijn bij een eventuele verlaging van de afkapwaarde.

### Kosteneffectiviteitsanalyse

Een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) is een manier om de kosten en effecten van bepaalde screeningsstrategieën te modelleren (of simuleren) en te vergelijken. Hiermee kunnen ook schattingen gemaakt worden van de mogelijke lange-termijneffecten van screening op uitkomsten zoals gewonnen levensjaren, voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (*quality adjusted life years gained*, QALYs), voorkomen kankers en benodigde screeningstesten en diagnostische procedures.

Het Erasmus MC heeft een KEA gedaan met gebruik van MISCAN-Colon: een microsimulatiemodel dat specifiek aangepast is op de Nederlandse situatie.<sup>19</sup> Om de berekeningen te maken, gebruikt het model aannames over onder andere de deelnamegraad, het percentage positieve testuitslagen, de incidentie van *advanced* adenomen en darmkanker en de levensverwachting. In de analyse die verschillende alternatieve screeningsstrategieën vergelijkt, is een deelnamegraad van 100% voor zowel screening als colonoscopie gehanteerd. Dat is in praktijk onhaalbaar, maar hierdoor kunnen de screeningsstrategieën onder gelijke omstandigheden vergeleken worden. Bovendien zal de optimale strategie dan optimaal zijn voor degenen die deelnemen.

Net als met alle statistische schattingen, is er onzekerheid rondom de resultaten uit MISCAN-Colon. De modelvoorspellingen van darmkankerincidentie en -sterfte in Nederland laten een hoge mate van nauwkeurigheid zien met geobserveerde

data. Echter, de onzekerheid is waarschijnlijk groot rond de uitkomsten van screening die verder in de tijd liggen. Data ervan zijn niet beschikbaar.

Hoewel een KEA één vorm van bewijs is in het beslissen van de optimale screeningsstrategie, is het van belang om de resultaten ervan te interpreteren met de genoemde beperkingen in gedachten.

## 4.2 Interval

Sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek is het screeningsinterval 2 jaar. Een korter interval (1 jaar) leidt tot intensievere screening, wat zal resulteren in een daling van het aantal gevallen van kanker dat ontstaat tussen twee screeningsrondes in (intervalkankers) en een toename van het aantal gewonnen levensjaren en QALY's. Hier tegenover staan echter een verschillende nadelen. Zo zal de belasting van het bevolkingsonderzoek voor deelnemers toenemen door jaarlijkse screening. Er zal vaker dan nu het geval is sprake zijn van foutieve testuitslagen, overdiagnose en overbehandeling. Volgens de commissie zal de nut-risicoverhouding door jaarlijks screenen niet verbeteren. Ook zullen de kosten van het bevolkingsonderzoek stijgen.

Een verlenging van het interval betekent dat er minder screeningsrondes per deelnemer nodig zijn, waardoor de belasting afneemt en ook het aantal doorverwijzingen en de daaraan gekoppelde nadelen. Omdat darmkanker in het algemeen een ziekte is die langzaam ontwikkelt, zou



het interval waarschijnlijk verlengd kunnen worden zonder dat de risico's te veel toenemen, zoals het optreden van intervalkankers. Een eerste aanwijzing daarvoor werd gezien tijdens de COVID-19-pandemie.

Tijdens de eerste lockdown werd het screeningsinterval noodgedwongen verlengd vanwege de stopzetting van de bevolkingsonderzoeken.

Hierdoor was het interval voor een beperkt aantal deelnemers 2,5 jaar in plaats van 2 jaar. Over het algemeen lijkt de impact van deze verlenging beperkt te zijn. Er was geen verschil in het intervalkankercijfer voor, tijdens of na de eerste COVID-19 golf en de PVW en de detectiecijfers waren vergelijkbaar met die van deelnemers met een regulier interval.<sup>28</sup>

Deze analyse moet echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat de stadiumverdeling van opgespoorde darmkankers nog niet geanalyseerd is en het een beperkte groep betrof. Daardoor is nog niet bekend of het verlengde interval tot een vertraagde diagnose heeft geleid. Dat zou ongunstig zijn, omdat darmkanker die in een later stadium wordt ontdekt minder goed behandeld kan worden dan kanker die in een vroeg stadium wordt ontdekt.

De verwachting is dat voor bepaalde deelnemers de nut-risicoverhouding verbeterd kan worden door verlenging van het interval. Bij het Erasmus MC wordt momenteel onderzoek gedaan naar een langer interval voor de deelnemers met een zeer lage Hb-waarde in het eerste screeningsronde.<sup>29,30</sup> Hieruit zal duidelijk worden wat de effecten, voor- en nadelen

van een langer interval zijn. De commissie ziet de uitkomsten van dit onderzoek met belangstelling tegemoet.

### 4.3 Eindleeftijd

De huidige doelgroep van het bevolkingsonderzoek zijn mensen in de leeftijd van 55 tot en met 75 jaar. Een verhoging van de eindleeftijd naar bijvoorbeeld 80 jaar kan mogelijk het bevolkingsonderzoek verbeteren, vanwege de toenemende levensverwachting en de hogere incidentie van darmkanker onder mensen van 75 jaar en ouder.<sup>3,31</sup>

Modelleringsonderzoek laat zien dat een eindleeftijd hoger dan 75 jaar, gewonnen levensjaren en QALY's oplevert en efficiënt kan zijn in termen van kosteneffectiviteit (zie figuur 2).<sup>27</sup> Er zitten echter ook nadelen aan het verhogen van de eindleeftijd. Bij screening op hoge leeftijd is de individuele nut-risicoverhouding sterk afhankelijk van de eigen levensverwachting. Alleen als de levensverwachting hoog genoeg is, kan worden aangenomen dat de voordelen van screening op hogere leeftijd opwegen tegen de nadelen. Een systematische review van trials naar darmkanker-screening laat zien dat mensen met een levensverwachting van 5 jaar of minder geen voordeel hebben van darmkankerscreening, en dat een gunstige nut-risicoverhouding waarschijnlijk alleen gerealiseerd kan worden voor mensen met een levensverwachting van 10 jaar of meer.<sup>32</sup> In 2021 was de levensverwachting van een 75-jarige 12,3 jaar.<sup>33</sup> Het bepalen van de individuele levensverwachting is echter zeer moeilijk.

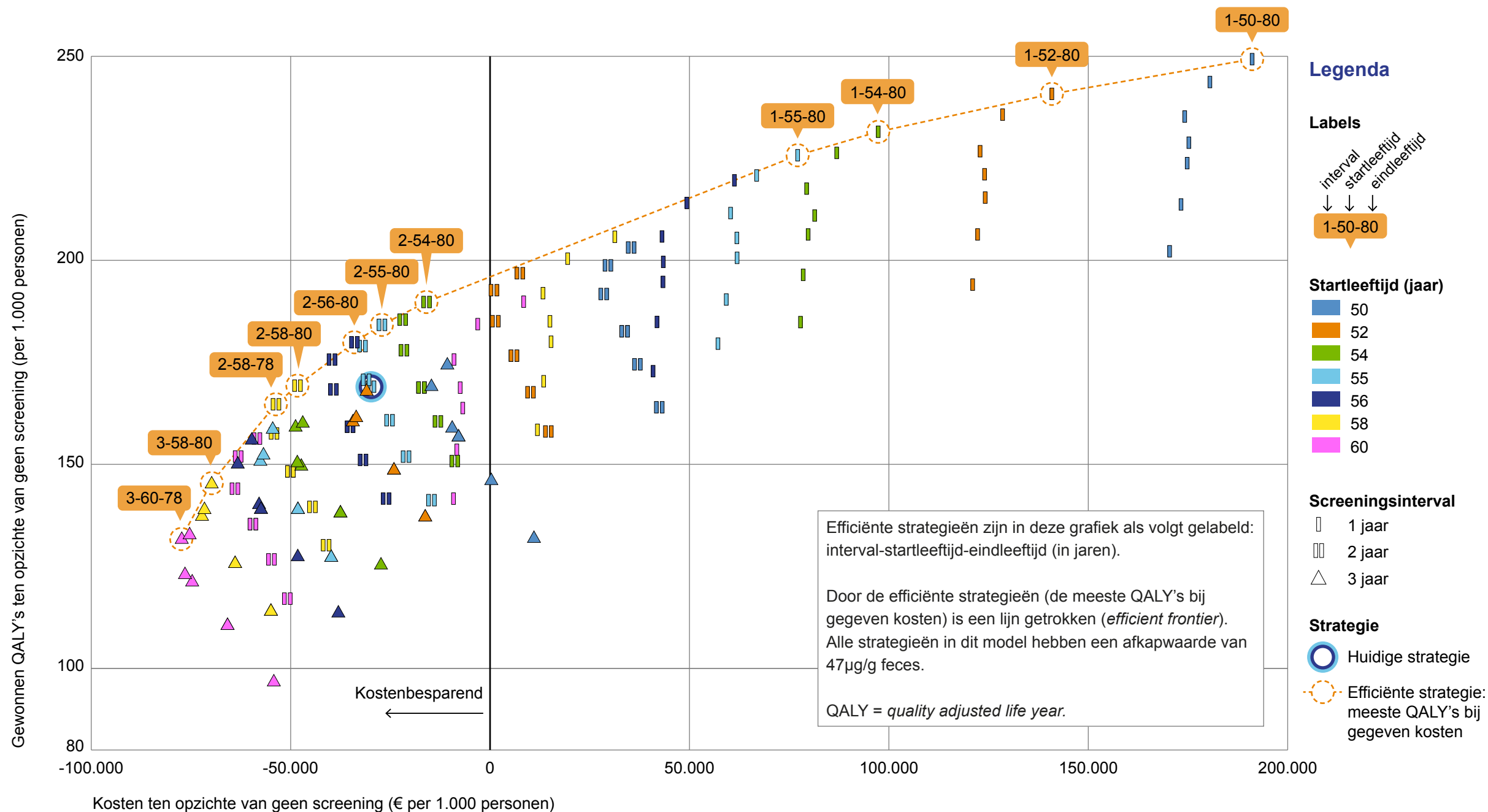


Daarnaast geldt ook op hogere leeftijd, dat er nadelen aan het bevolkingsonderzoek verbonden zijn, zoals foutieve testuitslagen, overdiagnose en overbehandeling, en de belasting en risico's van colonoscopie. De risico's van colonoscopie nemen bovendien toe met de leeftijd,<sup>34</sup> wat vaker dan op jongere leeftijd zal leiden tot een ongunstige nut-risicoverhouding voor individuen. Ten slotte is onduidelijk in welke mate screening op hogere leeftijd nog toegevoegde waarde heeft voor de groep mensen die al jarenlang aan het bevolkingsonderzoek hebben meegedaan. Uiteindelijk zullen mensen van 75 jaar 20 jaar gescreend zijn. Bij deelnemers met (een voorstadium van) darmkanker zullen in die periode de aanwezige adenomen en tumoren ontdekt en verwijderd zijn. Vaak blijven mensen ook na hun 75<sup>ste</sup> nog enige tijd onder controle in de reguliere zorg (surveillance). Bij deelnemers die in die gehele periode geen adenomen hebben ontwikkeld, verwacht de commissie dat de kans klein is dat zij alsnog darmkanker zullen krijgen en daaraan komen te overlijden.

Omdat de nut-risicoverhouding van screening boven de 75 jaar alleen voor een specifieke, moeilijk te identificeren doelgroep gunstig kan zijn en de meerwaarde van langer dan 20 jaar screenen naar verwachting beperkt is, ziet de commissie onvoldoende redenen om de eindleeftijd van het landelijke bevolkingsonderzoek te verhogen.



## Efficiënte screeningsstrategieën bij de huidige afkapwaarde



**Figuur 2:** Kosteneffectiviteit van verschillende screeningsstrategieën



#### 4.4 Startleeftijd

De commissie heeft ook gekeken of het verlagen van de startleeftijd het bevolkingsonderzoek zou kunnen verbeteren. Er zijn verschillende patiëntgroepen en maatschappelijke organisaties die al langer pleiten voor een leeftijdsverlaging naar 50 jaar. Ook richtlijnen van de Europese Unie wijzen op de mogelijkheid om op 50-jarige leeftijd te starten met screenen, als de epidemiologische situatie daartoe aanleiding geeft.<sup>35</sup> Er zijn verschillende Europese landen die, net als Nederland, een nationaal bevolkingsonderzoek met tweejaarlijks FIT aanbieden, maar waar de startleeftijd 50 jaar is. Voorbeelden zijn Denemarken, Frankrijk, Spanje, Italië, Slovenië en het VK (nog niet geïmplementeerd).<sup>20,24,36-38</sup> Er zijn ook landen waar de startleeftijd, net als in Nederland, hoger is (55-60 jaar; Noorwegen, Ierland), en landen waar alleen regionaal gescreend wordt op 50-jarige leeftijd (Vlaanderen) of waar geen programmatisch aanbod is, maar waar mensen op verzoek wel gescreend kunnen worden op 50-jarige leeftijd (Portugal, Duitsland (implementeert een programmatisch aanbod)).<sup>21,39-42</sup> In de Verenigde Staten wordt screening aanbevolen vanaf 45 jaar,<sup>43</sup> hoewel daar geen sprake is van een programmatisch landelijk bevolkingsonderzoek. De aanbeveling voor de screeningsmethode varieert er van jaarlijks met een FIT tot elke 10 jaar een colonoscopie. De onderbouwing voor de startleeftijd berust voornamelijk op modellering, die zou uitwijzen dat de voordelen groter zijn dan de nadelen. Echter, als nadelen werden alleen de complicaties van colonoscopie en het aantal colonoscopieën meegenomen. Daarnaast wordt er uitgegaan van een

toenemende incidentie van darmkanker onder jongere mensen. Deze trend wordt in verschillende landen met een hoog inkomen, waaronder Nederland, sinds enkele jaren waargenomen.<sup>44</sup>

Screenen vanaf 50 jaar levert gezondheidswinst op, omdat er meer *advanced* adenomen en darmkanker gevonden zullen worden dan in de huidige situatie. Aan een lagere startleeftijd zijn echter ook nadelen verbonden. Omdat *advanced* adenomen en darmkanker in de leeftijdsgroep 50-55 jaar weinig voorkomen, zullen veel deelnemers onterecht worden doorverwezen en onnodig een colonoscopie ondergaan met de daarmee gepaard gaande belasting, onrust en complicatierisico's. Deze nadelen zullen toenemen, maar het is op voorhand niet in te schatten in welke omvang en mate, en evenmin of er ook vaker sprake zal zijn overdiagnose en overbehandeling. Ook is onzeker hoe groot de effecten van een lagere startleeftijd zijn voor andere belangrijke uitkomsten van het bevolkingsonderzoek als geheel zoals het verwijscijfer, het detectiecijfer, de PVW, het NNScope en de sensitiviteit. Gegevens hierover uit het buitenland zijn weinig beschikbaar en ook moeilijk vertaalbaar naar de Nederlandse situatie vanwege verschillen in de epidemiologie van darmkanker en verschillende afkapwaarden en analysemethodes van de FIT. Een andere grote onzekerheid is de bereidheid tot deelname. Over het algemeen geldt dat bij screening de deelname lager is bij jongere mensen, zoals in het huidige bevolkingsonderzoek ook het geval is.<sup>6</sup> Een lagere deelnamegraad zal de effectiviteit



en kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek verminderen.

Daarnaast blijkt uit modelleringsonderzoek dat screenen vanaf 50 jaar met de huidige afkapwaarde en het huidige interval, geen efficiënte strategie is in termen van kosteneffectiviteit (zie figuur 2).<sup>27</sup> Dit komt omdat er bij een lage startleeftijd vaker gescreend gaat worden dan in de huidige situatie, terwijl er veel minder relevante bevindingen gedaan zullen worden, omdat de incidentie in jongere mensen lager is. Doordat er vaker gescreend zal worden en de opbrengst beperkt is, zal de incrementele kosten-effectiviteitsratio ongunstiger worden, vergeleken met de huidige situatie. Ook met een lagere afkapwaarde of ander interval bleek dat screenen vanaf 50 jaar geen efficiënte strategie is.

Hoewel er dus geen overtuigende evidentie is die laat zien dat de voordelen van eerder screenen opwegen tegen de nadelen, is voor de commissie ook duidelijk dat er enige mate van gezondheidswinst blijft liggen. Dit geldt voor de mensen bij wie rond 50 jaar al darmkanker of een voorstadium daarvan aanwezig is. Door op jongere leeftijd aan de gehele doelgroep eenmalig screening met de FIT aan te bieden, zou een deel van deze mensen tijdig kunnen worden opgespoord en behandeld. Mensen met een negatieve testuitslag rond 50 jaar zouden dan op 55-jarige leeftijd het reguliere bevolkingsonderzoek kunnen instromen. Het voordeel van een dergelijke voormeting zou zijn dat er een zekere mate van gezondheidswinst wordt behaald, terwijl de belasting en nadelen beperkt blijven. Ook zullen de kosten minder hoog zijn dan een algehele

verlaging van de startleeftijd. Omdat niet duidelijk is wat de bereidheid tot deelname is, wat precies de opbrengst, resultaten en nadelen zullen zijn, en wat de gevolgen voor de uitvoering zijn, is een regionaal proef-bevolkingsonderzoek nodig alvorens te kunnen beslissen over het verlagen van de startleeftijd in het lopende bevolkingsonderzoek. Daarmee kunnen deze onzekerheden worden bepaald en kan ook inzicht verkregen worden in de effecten ervan op de resultaten van het bevolkingsonderzoek als geheel (zoals de PVW en sensitiviteit). De commissie adviseert dan ook een dergelijk regionaal proef-bevolkingsonderzoek uit te voeren.

#### 4.5 Risicostatificatie

Het bevolkingsonderzoek kan mogelijk verbeterd worden door toepassing van risicostatificatie (zie kader). Risicostatificatie op basis van geslacht, leeftijd en/of Hb-waarde zou mogelijk relatief eenvoudig in het bevolkingsonderzoek in te passen zijn, omdat er geen extra informatie of testen nodig zijn voordat deelnemers een specifieke screeningsstrategie toegewezen krijgen. De commissie heeft zich daarom op deze vormen van risicostatificatie gericht. Daarnaast zijn er in wetenschappelijk onderzoek vooralsnog ook geen andere biomarkers of risicofactoren geïdentificeerd die voldoende voorspellend zijn om op korte termijn toe te passen voor risicostatificatie in een screeningspopulatie.



**Risicostratificatie in screening**

Met risicostratificatie in screening wordt bedoeld dat het bevolkingsonderzoek anders wordt ingericht voor verschillende subgroepen van de doelgroep, afhankelijk van de kenmerken van de subgroep en het risico op darmkanker. Een voorbeeld hiervan is voor vrouwen een andere afkapwaarde of een ander screeningsinterval hanteren dan voor mannen, omdat darmkanker bij vrouwen minder vaak voorkomt dan bij mannen. Het doel van risicostratificatie is de nut-risicoverhouding voor de subgroep te verbeteren, en daardoor ook wde nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek als geheel.

**4.5.1 Geslacht**

Over het algemeen hebben mannen een hoger risico op darmkanker dan vrouwen. Cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) laten zien dat de incidentie van darmkanker voor mannen hoger is dan voor vrouwen.<sup>45</sup> Omdat de incidentie niet hetzelfde is, kunnen de optimale afkapwaarde, screeningsleeftijd en/of het optimale interval verschillend zijn voor mannen en vrouwen.

Met gegevens uit een Nederlandse pilot die gedaan is voorafgaand aan de invoering van het bevolkingsonderzoek, zijn de testkarakteristieken voor verschillende afkapwaardes berekend voor mannen en vrouwen. Door de hogere incidentie onder mannen waren het percentage positieve testuitslagen en de detectiecijfers (in de eerste ronde) hoger voor mannen dan voor vrouwen.<sup>46</sup> Na correctie voor leeftijd was er geen statistisch significant verschil in PVW voor *advanced* adenomen en darmkanker

tussen mannen en vrouwen. Op basis van deze gegevens is een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd om te bepalen of gestratificeerde screening naar geslacht kosteneffectief zou zijn. De modelanalyse laat zien dat tweejaarlijkse screening tussen 50 en 75 jaar voor vrouwen minder effectief is dan voor mannen: er is sprake van minder gewonnen levensjaren en QALYs, en hogere kosten.<sup>47</sup> In termen van kosten-effectiviteit is er echter weinig verschil tussen mannen en vrouwen in wat de meest efficiënte screeningsstrategie zou zijn. Geslacht-specifieke screening zou de kosteneffectiviteit van het programma als geheel niet verbeteren, omdat de opbrengsten (vroeg opsporing van adenomen en darmkanker) van het (initieel) screenen van vrouwen met dezelfde strategie hoger zijn dan de opbrengst bij intensiever screenen van mannen.

Recentere gegevens uit het bevolkingsonderzoek laten zien dat onder deelnemers die aan alle screeningsrondes hebben meegedaan, er na de eerste screeningsronde weinig verschil is in de PVW tussen mannen en vrouwen (zie tabel 1, hoofdstuk 3). Ook de NNScope om *advanced* adenomen en om darmkanker op te sporen waren vergelijkbaar na de eerste screeningsronde. De sensitiviteit is, ongeacht de screeningsronde, hoger voor mannen dan voor vrouwen, maar voor beiden geslachten daalt en stabiliseert de sensitiviteit na de eerste screeningsronde. Ondanks een lagere sensitiviteit en een lager cumulatief intervalekankercijfer voor vrouwen, was er geen verschil in risico op een intervalekanker tussen



mannen en vrouwen na correctie voor leeftijd en Hb-waarde.<sup>17</sup> Het is niet duidelijk waarom de sensitiviteit bij vrouwen lager is. Mogelijke redenen zijn het aantal, de grootte of de locatie van darmtumoren bij vrouwen. Uit een studie hiernaar blijkt echter dat de locatie van darmtumoren het verschil in sensitiviteit in elk geval niet verklaart.<sup>48</sup>

De te verwachten effecten van risicostratificatie zijn ook gemodelleerd met gegevens uit het huidige bevolkingsonderzoek. De resultaten laten zien dat uit oogpunt van kosteneffectiviteit, vrouwen in het algemeen minder vaak gescreend zouden kunnen worden dan mannen.<sup>49</sup> Vaak zou de screening dan voor vrouwen op latere leeftijd beginnen en zou deze op jongere leeftijd stoppen dan voor mannen. Echter, er zijn uit de modellering ook kosteneffectieve screeningsstrategieën naar voren gekomen waarbij de opzet voor mannen en vrouwen gelijk bleek te zijn. Bovendien blijkt dat de meeste gezondheidswinst te behalen is met een strategie waarbij de opzet volledig gelijk of zeer vergelijkbaar is voor mannen en vrouwen.<sup>49</sup> Dit betekent dat voor de te behalen gezondheidswinst, de toegevoegde waarde van het toepassen van risicostratificatie naar geslacht beperkt is.

In de huidige situatie ziet de commissie op basis van alle bovengenoemde gegevens geen aanleiding om risicostratificatie naar geslacht in te voeren.

#### 4.5.2 Leeftijd

Net als met geslacht varieert het risico op darmkanker ook tussen verschillende leeftijdsgroepen. De incidentie van darmkanker neemt toe met de leeftijd.<sup>45</sup> Omdat de incidentie hoger is in oudere leeftijdsgroepen, zouden de optimale afkapwaarde en/of het optimale interval mogelijk kunnen verschillen tussen leeftijdsgroepen.

Gegevens uit het bevolkingsonderzoek laten echter zien dat in de tweede, derde en vierde screeningsronde (daadwerkelijke deelname) de uitkomsten vrij stabiel zijn ondanks dat de gemiddelde leeftijd steeds hoger is (zie tabel 1, hoofdstuk 3). Ook is er geen evidentie die aantoont dat door stratificatie naar leeftijd het bevolkingsonderzoek verbetert. De meeste studies die risicostratificatie naar leeftijd hebben onderzocht, keken ook naar geslacht. Met gegevens uit een Nederlandse studie zijn specifieke afkapwaardes naar geslacht en leeftijd geïdentificeerd. Alleen als het doel is om de specificiteit van de FIT en de kans op een relevante bevinding bij colonoscopie voor iedereen gelijk te krijgen, zijn er hogere afkapwaardes nodig voor vrouwen dan voor mannen en voor jongere mensen dan voor oudere mensen.<sup>50</sup> Er zijn geen studies gedaan naar een ander interval bij verschillende leeftijdsgroepen. Modelleringsonderzoek naar deze vorm van risicostratificatie is niet beschikbaar.

De commissie ziet op basis van deze gegevens in de huidige situatie geen aanleiding om risicostratificatie naar leeftijd toe te passen.



### 4.5.3 Hb-waarde

Een derde mogelijkheid voor stratificatie is het toepassen van een ander interval bij verschillende Hb-waardes. De Hb-waarde wordt in de FIT gebruikt om de testuitslag te bepalen. Is de Hb-waarde hoger dan de afkapwaarde, dan is er grotere kans op darmkanker of een voorstadium daarvan. In dat geval is de testuitslag positief en wordt een deelnemer doorverwezen. Is de Hb-waarde lager dan de afkapwaarde, dan is de kans op darmkanker kleiner en wordt een deelnemer niet doorverwezen. Gebleken is echter dat ook als de Hb-waarde onder de afkapwaarde zit, het darmkankerrisico varieert tussen verschillende (categorieën van) Hb-waardes. Een hogere waarde, net onder of dichtbij de afkapwaarde, wijst op een hoger risico op het ontstaan van een (interval)kanker dan een zeer lage Hb-waarde.<sup>17,51</sup>

Zoals eerder beschreven is het Erasmus MC gestart met een onderzoek binnen het huidige bevolkingsonderzoek waarin deelnemers met een negatieve testuitslag een verschillend screeningsinterval krijgen, afhankelijk van de Hb-waarde van de FIT.<sup>29,30</sup> Voor deelnemers met een zeer lage Hb-waarde wordt het screeningsinterval verlengd (3 jaar), voor deelnemers met een hoge Hb-waarde (onder de afkapwaarde) wordt het interval verkort (1 jaar) en voor deelnemers met een Hb-waarde er tussenin blijft het interval 2 jaar. Naar verwachting verbetert deze vorm van risicostratificatie de nut-risicoverhouding, doordat de belasting vermindert zonder dat het risico op het ontstaan van darmkanker te veel

toeneemt. De commissie ziet de uitkomsten van dit onderzoek met belangstelling tegemoet.

### 4.5.4 Risicostratificatie in de toekomst

In de toekomst zou risicostratificatie in de bevolkingsonderzoeken toegepast kunnen worden met als doel de nut-risicoverhouding voor deelnemers te verbeteren. Hier gaat echter de vraag aan vooraf wat als verbetering van de nut-risicoverhouding kan worden gezien.

De commissie vindt het van groot belang dat deze discussie op gang gebracht wordt. Er zijn verschillende uitgangspunten mogelijk, zowel aan de kant van het nut als aan de kant van de risico's: sensitiviteit of PVW maximaliseren, onnodige doorverwijzingen verminderen of bijvoorbeeld de sensitiviteit gelijktrekken voor verschillende subpopulaties, zoals voor mannen en vrouwen. Het is niet mogelijk om het bevolkingsonderzoek voor iedere deelnemer en iedere uitkomst te verbeteren. Dit komt doordat alle uitkomsten nauw met elkaar samenhangen en verbetering van een bepaalde uitkomst zal leiden tot een verslechtering van een andere uitkomst. Zo moet bijvoorbeeld om de sensitiviteit voor mannen en vrouwen meer gelijk te trekken, de specificiteit van de FIT voor vrouwen omlaag door de afkapwaarde voor hen te verlagen, maar dat gaat gepaard met meer onnodige doorverwijzingen en alle nadelen die daaraan verbonden zijn. Gelijke sensitiviteit kan ook bereikt worden door de sensitiviteit voor mannen te verlagen door voor hen een hogere afkapwaarde te hanteren, maar dat zal leiden tot meer gemiste (voorstadia van)



darmkankers. In Zweden is een studie gedaan waarbij verschillende afkapwaardes voor mannen en vrouwen zijn gebruikt om de effecten in praktijk te bepalen. In de regio Stockholm-Gotland werd voor mannen een afkapwaarde van 80 µg Hb/g feces gebruikt en voor vrouwen een afkapwaarde van 40 µg Hb/g feces. De eerste resultaten laten zien dat deze vorm van risicostratificatie tot een gelijk percentage positieve testuitslagen voor mannen en vrouwen leidt.<sup>52</sup> Het laat echter ook zien dat risicostratificatie niet heeft geleid tot een verbetering van het programma als geheel. De sensitiviteit was significant hoger voor vrouwen dan voor mannen en de totale kosten van het bevolkingsonderzoek waren 16% hoger dan de kosten zouden zijn geweest met gelijke afkapwaardes (80 Hb/g feces voor iedereen). Met gelijke afkapwaardes zou de PVW voor darmkanker voor mannen en vrouwen gelijk zijn, maar 23% van de darmkankers in vrouwen zou dan worden gemist.<sup>53</sup> De sensitiviteit en het aantal intervalkankers zou daarentegen weer niet verschillen tussen mannen en vrouwen.<sup>54</sup> In Finland is een proefbevolkingsonderzoek uitgevoerd waarin ook verschillende afkapwaardes voor mannen (70 µg Hb/g feces) en vrouwen (25 µg Hb/g feces) werden gebruikt.<sup>22</sup> Uiteindelijk is daar in het landelijk bevolkingsonderzoek gekozen voor een gelijke afkapwaarde,<sup>55</sup> voornamelijk uit praktische overwegingen zoals de beperkte colonoscopiecapaciteit, waardoor het percentage positieve testuitslagen niet hoger dan 5% mag zijn. Omdat de epidemiologie van darmkanker, de samenstelling van de studiepogrupaties, de opzet van de (proef)bevolkingsonderzoeken en gebruikte FIT in Zweden en Finland

anders zijn dan in Nederland, zijn de resultaten van die twee programma's niet direct vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. Voordat een of andere vorm van risicostratificatie toegepast kan worden, moet het effect ervan in de Nederlandse situatie onderzocht worden. Daarnaast is van belang om vooraf te bepalen wat beschouwd wordt als verbetering, zodat duidelijk is op welke uitkomsten gestuurd moet worden.

## 4.6 Andere verbetermogelijkheden

### 4.6.1 Deelname

De gemiddelde deelname aan het bevolkingsonderzoek darmkanker is sinds de invoering stabiel, tussen 71% en 73%. Echter, in verschillende subpopulaties is de deelname lager dan gemiddeld. Sociaaleconomische status (SES, een variabele die opleidingsniveau, financiële welvaart en arbeidsverleden combineert) lijkt een rol te spelen in deelname aan het bevolkingsonderzoek. Mensen met een lagere SES nemen minder vaak deel aan het bevolkingsonderzoek, terwijl de opbrengst van screening (opgespoorde (voorstadia) van darmkanker) significant hoger was bij deze groep.<sup>56</sup> Het is daarom van belang om de deelname onder mensen met een lagere SES te stimuleren. Naast SES spelen leeftijd en geslacht een rol bij deelname. Over het algemeen doen jongere mensen minder vaak mee dan oudere mensen, en mannen minder vaak dan vrouwen.<sup>15</sup>

Een gebrek aan kennis en op maat gemaakte communicatie lijken een rol te spelen bij deelname.<sup>57</sup> Mogelijk kan specifiek op de doelgroep



aangepaste informatie helpen om te zorgen dat potentiële deelnemers goed en tijdig geïnformeerd worden over het bevolkingsonderzoek en de voor- en nadelen ervan. Om de deelnamegraad in specifieke groepen te verbeteren, zijn er verschillende initiatieven gestart. Zo zijn er onderzoeks-gelden beschikbaar gekomen om te bepalen hoe specifieke doelgroepen beter bereikt en geïnformeerd kunnen worden.<sup>58</sup> De commissie vindt het van belang dat blijvend geïnvesteerd wordt in het bereiken van groepen met een lagere deelname, in het bijzonder de groepen met een lage SES.

#### 4.6.2 Medisch-technische ontwikkelingen

Er is in de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar vroege opsporing van darmkanker. Verschillende biomarkers (eiwitten, DNA, microben, vluchtige organische stoffen) kunnen in het bloed, de ontlasting, de urine en/of de uitademingslucht worden aangetoond, wat mogelijkheden biedt voor nieuwe screeningstesten.

Biomarkers die, net als de FIT, gemeten worden in een ontlastingsmonster verkregen door de deelnemer zelf in de thuissituatie, zouden relatief eenvoudig geïmplementeerd kunnen worden, omdat de test voor de deelnemers niet verandert (blijft een ontlastingstest) en de uitvoering redelijk gelijk blijft (het verzenden van de ontlastingstest naar deelnemers).

In Nederland loopt momenteel een studie binnen het bevolkingsonderzoek naar toevoeging van andere eiwit-biomarkers aan de FIT, waardoor niet alleen naar de Hb-waarde wordt gekeken, maar ook naar andere

aanwezig eiwitten.<sup>59</sup> De resultaten van deze studie worden over enkele jaren verwacht. Het is onzeker of de uitkomsten aanleiding zullen geven het bevolkingsonderzoek aan te passen. Hoewel er naast dit onderzoek ook veel onderzoek wordt gedaan naar andere biomarkers in bloed, ontlasting, urine en uitademingslucht,<sup>60-64</sup> staan deze tests nog ver van het bevolkingsonderzoek af. Dat komt doordat veel biomarkers (nog) niet onderzocht zijn binnen een screeningspopulatie (een populatie zonder klachten of symptomen). De vertaling van onderzoeksresultaten uit een klinische setting naar een screeningspopulatie is essentieel, maar wordt nauwelijks gedaan. Meestal komt dat doordat de onderzochte biomarkers in de klinische setting weinig voorspellend blijken te zijn voor het risico op darmkanker. In een screeningspopulatie zal de voorspellende waarde dan nog veel lager zijn, wat de biomarkers ongeschikt maakt voor bevolkingsonderzoek.

#### 4.6.3 Duurzaamheid

Het bevolkingsonderzoek is zo ingericht dat iedereen die voor het bevolkingsonderzoek in aanmerking komt, een ontlastingstest thuis gestuurd krijgt. Jaarlijks gaat het om ruim een miljoen verstuurd tests. Omdat ongeveer 70% besluit deel te nemen, blijft 30% van de tests ongebruikt en wordt afval. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en Bevolkingsonderzoek Nederland hebben stappen gezet om het bevolkingsonderzoek duurzamer te maken door minder tests uit te sturen en te verbruiken. Sinds 2021 wordt alleen een uitnodigingsbrief



(dus geen ontlastingstest) gestuurd naar mensen die geen gehoor hebben gegeven aan twee eerdere uitnodigingsrondes. Dit bespaart het uitsturen van tests die zeer waarschijnlijk toch niet gebruikt zullen worden. Dat er niet direct wordt bespaard op het versturen van ontlastingstests door bijvoorbeeld mensen zelf een test te laten aanvragen, heeft verschillende (praktische) redenen. De belangrijkste is dat naar verwachting de deelname dan lager wordt, met name onder subpopulaties die nu al minder vaak deelnemen (zie § 4.6.1). Dit is ongewenst, omdat vooral bij mensen met een lage SES de opbrengst van screening (opgespoorde (voorstadia) van darmkanker) hoger is. Daarnaast wordt een vooraankondigingsbrief gestuurd, drie weken voor de eerste uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek. Daardoor kunnen mensen zich tijdig afmelden als zij niet mee willen doen en ook dat bespaart tests. Tot slot wordt het verpakkingsmateriaal kleiner gemaakt.



# 05 advies



Het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan darmkanker. Omdat het bevolkingsonderzoek pas enkele jaren geleden is gestart, is het nog niet mogelijk om een daling in darmkankersterfte aan te tonen. Resultaten uit proefbevolkingsonderzoek, verschillende uitkomsten van het huidige bevolkingsonderzoek en modellering laten indirect zien dat het programma sterfte aan darmkanker kan voorkomen. Op basis van deze gegevens is de verwachting dat op termijn het beoogde doel zal worden behaald.

Omdat het bevolkingsonderzoek pas enkele jaren geleden gestart is, zijn de resultaten van het bevolkingsonderzoek nog in ontwikkeling.

De nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek is in de huidige situatie gunstig. De commissie adviseert daarom de afkapwaarde, het interval en de leeftijdsgrenzen van de doelgroep niet te wijzigen, en risicostratificatie vooralsnog niet toe te passen. Ook adviseert de commissie regionaal proefbevolkingsonderzoek te doen naar eenmalige screening met de FIT rond de leeftijd van 50 jaar die voorafgaat aan de reguliere screening. Daarmee kan worden bepaald in hoeverre eenmalige screening gezondheidswinst oplevert en hoe groot de nadelen en risico's ervan zijn.

## 5.1 Evaluatie

In 2014 is het bevolkingsonderzoek darmkanker stapsgewijs geïntroduceerd, omdat de gehele doelgroep (alle 55-75-jarigen) te groot

was om iedereen in één keer te laten starten. In 2019 is de invoering afgerond en sindsdien wordt de gehele doelgroep tweejaarlijks uitgenodigd voor screening. Door deze stapsgewijze invoering, zijn de huidige resultaten van het bevolkingsonderzoek nog in ontwikkeling. Naarmate het bevolkingsonderzoek langer loopt, zullen de resultaten stabiliseren en robuuster worden. Dit gegeven heeft voor de commissie een belangrijke rol gespeeld bij het evalueren van het bevolkingsonderzoek en bij de overwegingen voor aanpassing van het programma.

Omdat het bevolkingsonderzoek nog jong is, is het nog niet mogelijk een daling in darmkankersterfte te zien, wat het uiteindelijke doel van het bevolkingsonderzoek is. Er zijn echter diverse aanwijzingen dat dit doel binnen bereik ligt. Zo suggereert proefbevolkingsonderzoek dat screening leidt tot minder darmkanker en minder sterfte aan darmkanker. Ook wijzen de uitkomsten uit het huidige bevolkingsonderzoek in dezelfde richting: de incidentie van darmkanker is gedaald en de opgespoorde darmkankers worden vaak in een vroeg stadium gedetecteerd, wat de kans op genezing en overleving vergroot. Daarnaast laat modellering zien dat het bevolkingsonderzoek darmkanker voorkomt en sterfte daaraan vermindert. Tezamen leiden deze resultaten tot de conclusie dat het bevolkingsonderzoek effectief is en dat naar verwachting op termijn het beoogde doel (vermindering van sterfte aan darmkanker) wordt behaald.



De commissie heeft daarnaast de nut-risicoverhouding van het bevolkingsonderzoek beoordeeld en concludeert dat deze gunstig is. De voordelen van screening (voorkomen van darmkanker en sterfte daaraan) wegen op tegen de nadelen, zoals foutieve testuitslagen en de daaraan gekoppelde onnodige colonoscopieën, onrust en gemiste darmkankers. Daarnaast komen de belangrijkste uitkomsten van het bevolkingsonderzoek in het algemeen voldoende overeen met de verwachtingen ten tijde van de invoering van het bevolkingsonderzoek. Er zijn zelfs betere resultaten behaald met de deelname (hoger dan verwacht) en het aantal complicaties bij colonoscopie (lager dan verwacht). De sensitiviteit valt ongunstiger (lager) uit, maar dat kan verklaard worden doordat de verwachtingen gebaseerd waren op proef-bevolkingsonderzoek, waarbij onder andere een lagere afkapwaarde en andere analysemethode van de FIT werden gebruikt en de samenstelling van de populatie anders was dan in het huidige bevolkingsonderzoek. Deze uitkomsten hebben daardoor geen nadelige invloed op de nut-risicoverhouding.

## 5.2 Verbetermogelijkheden

De commissie heeft beoordeeld of het bevolkingsonderzoek nog verder verbeterd kan worden door aanpassing van de afkapwaarde, het screeningsinterval of de leeftijdsgrenzen van de doelgroep. Daarnaast zou door toepassing van risicostatificatie de nut-risicoverhouding voor bepaalde groepen (en daarmee het programma als geheel) mogelijk

kunnen verbeteren. Echter, omdat het bevolkingsonderzoek nog in ontwikkeling is en de nut-risicoverhouding van de huidige opzet gunstig is, zijn er volgens de commissie voldoende en zeer overtuigende argumenten nodig om het bevolkingsonderzoek op dit moment te wijzigen. Deze zijn er volgens de commissie nu niet:

- Voor een verlaging van de afkapwaarde geldt dat dat weliswaar kan leiden tot meer gewonnen levensjaren, maar dat dit niet opweegt tegen de toename van het aantal onnodige colonoscopieën en de daaraan verbonden nadelen en risico's.
- Verlenging van het interval zou kunnen leiden tot een lagere belasting en minder nadelen, zonder dat het risico op intervalkankers te groot wordt. Hiernaar wordt momenteel onderzoek gedaan. De commissie wacht de uitkomsten af voor zij zal adviseren over eventuele aanpassing van het screeningsinterval.
- Screening van 75-plussers is niet geschikt voor bevolkingsonderzoek, omdat de nut-risicoverhouding daarvan slechts voor een specifieke en zeer moeilijk te identificeren groep gunstig zou kunnen zijn. Daarnaast verwacht de commissie dat de meerwaarde van dergelijke screening beperkt is, omdat uiteindelijk mensen van 75 jaar 20 jaar gescreend en zo nodig, behandeld zijn.
- Tweejaarlijkse screening van 50- tot 55-jarigen heeft volgens de commissie een ongunstige nut-risicoverhouding, omdat er in deze leeftijdsgroep weinig gevallen van darmkanker (of voorstadia daarvan) zullen worden opgespoord vanwege de lage incidentie, terwijl er veel



onnodige doorverwijzingen en onnodige colonoscopieën zullen zijn. Ook zal incrementele kosteneffectiviteitsratio ongunstiger uitvallen dan in de huidige situatie. Mogelijk kan eenmalige screening met de FIT rond 50-jarige leeftijd (gevolgd door instroming in het reguliere bevolkingsonderzoek op 55-jarige leeftijd bij een negatieve testuitslag), gezondheidswinst opleveren zonder te veel nadelen en risico's. Daar zou eerst proefbevolkingsonderzoek naar gedaan moeten worden.

- Er is op dit moment geen evidentie dat risicostratificatie naar leeftijd of geslacht gezondheidswinst oplevert en de nut-risicoverhouding verbetert. Er loopt onderzoek naar risicostratificatie naar Hb-waarde. De commissie adviseert de uitkomsten hiervan af te wachten.

## 5.3 Aanbevelingen

### 5.3.1 Proefbevolkingsonderzoek naar eenmalig screenen rond 50 jaar

De commissie adviseert een proefbevolkingsonderzoek uit te voeren naar een eenmalige FIT rond de leeftijd van 50 jaar, voorafgaand aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Mensen met een negatieve testuitslag stromen dan op 55-jarige leeftijd het reguliere bevolkingsonderzoek in. Volgens de commissie zou zo'n voormeting gezondheidswinst kunnen opleveren voor deelnemers met (een voorstadium van) darmkanker, zonder dat de gehele doelgroep eerder en langer wordt belast met het bevolkingsonderzoek en de nadelen ervan. Het proefbevolkingsonderzoek kan uitwijzen in welke mate er gezondheidswinst wordt behaald en hoe

groot de nadelen zijn. Ook zou het proefbevolkingsonderzoek inzicht moeten geven over de bereidheid tot deelname en de uitvoerbaarheid. De commissie adviseert om het proefbevolkingsonderzoek regionaal uit te voeren en de resultaten van het onderzoek af te wachten, voordat het landelijk wordt aangeboden. Het is immers ook goed mogelijk dat een voormeting rond 50-jarige leeftijd onvoldoende gezondheidswinst oplevert, te veel nadelen met zich meebrengt en een ongunstige nut-risicoverhouding heeft.

### 5.3.2 Voorbereidingen treffen voor eventuele risicostratificatie in de toekomst

De commissie verwacht dat risicostratificatie in de toekomst van toegevoegde waarde kan zijn. Als het bevolkingsonderzoek een langere periode loopt, wordt duidelijk of er uitkomsten zijn, zoals de PVW of de sensitiviteit, die (te) sterk verschillen tussen mannen en vrouwen, of tussen verschillende leeftijdsgroepen. Mogelijk kunnen de verschillen met risicostratificatie worden weggenomen, met als doel een vergelijkbare nut-risicoverhouding voor elke groep en een verbetering van het programma als geheel. Daarvoor is het wel van belang om vooraf te bepalen waarop gestuurd moet worden en wat als een verbetering wordt beschouwd. Omdat in het bevolkingsonderzoek alle uitkomsten met elkaar samenhangen, zal verbetering van een bepaalde uitkomst leiden tot een verslechtering van een andere uitkomst. Zo kan het verbeteren van de sensitiviteit worden bereikt door het gebruik van een lagere afkapwaarde,



maar dat zal ook meer nadelen geven, omdat er meer onnodige doorverwijzingen zullen zijn. De commissie vindt het van groot belang dat de discussie over (definiëring van) verbetering van de nut-risicoverhouding op gang wordt gebracht. Naar mening van de commissie zou deze discussie breed gevoerd moeten worden, omdat bij de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker dezelfde vraagstukken leven en er verschillend over gedacht kan worden. Daarnaast is het belangrijk om wetenschappelijk onderzoek naar verschillende vormen van risicostratificatie in het bevolkingsonderzoek te doen, zodat de voor- en nadelen, de deelname, de kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid bepaald kunnen worden.

### 5.3.3 Stimuleren deelname in bepaalde groepen

De deelname aan het bevolkingsonderzoek darmkanker is hoog. Er zijn echter groepen waarin de deelname lager is dan gemiddeld. Dit wordt niet alleen gezien bij het bevolkingsonderzoek darmkanker, maar ook bij de bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker. Lagere deelname wordt vooral gezien bij de jongste doelgroepen en bij mensen met een lage sociaaleconomische status. Omdat hierdoor gezondheidswinst blijft liggen, vindt de commissie het belangrijk dat er onverminderd aandacht blijft voor deze groepen. Er zou blijvend geïnvesteerd moeten worden om deze groepen te bereiken, bijvoorbeeld met initiatieven in buurten of wijken om de doelgroep te informeren over

het bevolkingsonderzoek, en door wetenschappelijk onderzoek te doen naar factoren die van invloed zijn op deelname.

### 5.3.4 Aandacht voor primaire preventie

Hoewel de commissie niet gevraagd is te adviseren over primaire preventie, wil de commissie het belang ervan in dit advies onderstrepen. Door vanuit de overheid blijvend aandacht te hebben voor primaire preventie, kan op termijn gezondheidswinst worden behaald.

De commissie juicht initiatieven zoals het Nationaal Preventieakkoord<sup>65</sup> toe, en zou graag zien dat er nog meer ingezet wordt op het voorkomen van darmkanker door bijvoorbeeld onderzoek hiernaar en onderwijs hierover te faciliteren.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Bevolkingsonderzoek naar darmkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatie nr. 2009/13.
- <sup>2</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Darmkanker*. <https://iknl.nl/kankersoorten/darmkanker>. Geraadpleegd: augustus 2022.
- <sup>3</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Cijfers darmkanker*. <https://iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/registratie>. Geraadpleegd: augustus 2022.
- <sup>4</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Kankersoorten*. <https://iknl.nl/kankersoorten>. Geraadpleegd: juni 2022.
- <sup>5</sup> Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. *Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(12): 1272-1278.
- <sup>6</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *monitor bevolkingsonderzoek darmkanker 2021*. [www.iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/onderzoek/monitor-bevolkingsonderzoek-darmkanker](http://www.iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/onderzoek/monitor-bevolkingsonderzoek-darmkanker).
- <sup>7</sup> Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). *Informatie voor de huisarts over het Lynch syndroom (HNPCC)*. 2011.
- <sup>8</sup> Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). *Informatie voor de huisarts over Familiaire Adenomateuze Polyposis*. 2011.
- <sup>9</sup> Maatschappelijk Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Notitie Analyse impact BVO op rate advanced kankers (2021)*. niet gepubliceerd.
- <sup>10</sup> Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, Castiglione G, Buzzoni C, Rubeca T, et al. *The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence*. Dig Liver Dis 2014; 46(1): 82-86.
- <sup>11</sup> Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchettini C, Di Felice E, Caroli S, Ferrari F, et al. *Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy*. Am J Gastroenterol 2015; 110(9): 1359-1366.
- <sup>12</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Notitie Stadiumverdeling van darmkankers gedetecteerd in de eerste, tweede of derde ronde (2021)*. niet gepubliceerd.
- <sup>13</sup> Breekveldt ECH, Lansdorp-Vogelaar I, Toes-Zoutendijk E, Spaander MCW, van Vuuren AJ, van Kemenade FJ, et al. *Colorectal cancer incidence, mortality, tumour characteristics, and treatment before and after introduction of the faecal immunochemical testing-based screening programme in the Netherlands: a population-based study*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 7(1): 60-68.
- <sup>14</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *(Middel)Lange-termijn effectiviteit van het bevolkingsonderzoek darmkanker (2022)*. niet gepubliceerd.
- <sup>15</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *monitor bevolkingsonderzoek borstkanker 2020/2021*. <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/onderzoek/monitor-bevolkingsonderzoek>.
- <sup>16</sup> Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, de Carvalho TM, Knudsen AB, et al. *Personalizing age of cancer screening*



- cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits.* Ann Intern Med 2014; 161(2): 104-112.
- <sup>17</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Notitie Verdieping intervalkankers na gunstige FIT (2020)*. niet gepubliceerd.
- <sup>18</sup> ScreenIT, Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Gegevens bevolkingsonderzoek darmkanker 2014-2020 naar screeningsronde en geslacht*. niet gepubliceerd.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> United European Gastroenterology. *Colorectal screening across Europe*. Maart 2019.
- <sup>21</sup> Heisser T, Hoffmeister M, Tillmanns H, Brenner H. The authors declare no conflicts of interest. *Impact of demographic changes and screening colonoscopy on long-term projection of incident colorectal cancer cases in Germany: A modelling study.* Lancet Reg Health Eur 2022; 20: 100451.
- <sup>22</sup> Sarkeala T, Färkkilä M, Anttila A, Hyöty M, Kairaluoma M, Rautio T, et al. *Piloting gender-oriented colorectal cancer screening with a faecal immunochemical test: population-based registry study from Finland.* BMJ Open 2021; 11(2): e046667.
- <sup>23</sup> Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, et al. *Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes.* Gut 2015; 64(10): 1637-1649.
- <sup>24</sup> Toes-Zoutendijk E, Portillo I, Hoeck S, de Brabander I, Perrin P, Dubois C, et al. *Participation in faecal immunochemical testing-based colorectal cancer screening programmes in the northwest of Europe.* J Med Screen 2020; 27(2): 68-76.
- <sup>25</sup> Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, et al. *Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels.* Gastroenterology 2017; 152(4): 767-775.e762.
- <sup>26</sup> Gezondheidsraad. *Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatie nr. 2019/13.
- <sup>27</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Kosteneffectiviteit van verschillende screeningsstrategieën*. niet gepubliceerd.
- <sup>28</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Notitie Impact COVID-19 op het bevolkingsonderzoek darmkanker (2022)*. niet gepubliceerd.
- <sup>29</sup> Gezondheidsraad. *WBO: onderzoek naar gepersonaliseerde darmkankerscreening*. Den Haag: Gezondheidsraad 2021; publicatie nr. 2021/51.
- <sup>30</sup> Gezondheidsraad. *WBO: amendement bij onderzoek naar gepersonaliseerde darmkankerscreening*. Den Haag 2022; publicatie nr. 2022/11.
- <sup>31</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Sterfte en levensverwachting*. <https://www.volksgezondheidtoekomstverkenning>.



[nl/c-vtv/trendscenario-update-2020/sterfte-en-levensverwachting](https://www.cvtv.nl/c-vtv/trendscenario-update-2020/sterfte-en-levensverwachting).

Geraadpleegd: augustus 2022.

<sup>32</sup> Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Conell-Price J, O'Brien S, Walter LC. *Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark*. *Bmj* 2013; 346: e8441.

<sup>33</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *Levensverwachting; geslacht, leeftijd*. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37360ned/table?fromstatweb>. Geraadpleegd: November 2022.

<sup>34</sup> Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. *ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021*. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(3): 458-479.

<sup>35</sup> Council of the European Union. *Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC)*. December 2003.

<sup>36</sup> Nouni-Garcia R, Lara-Lopez A, Carratala-Munuera C, Gil-Guillen VF, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltran D, et al. *Factors Associated with Colorectal Cancer Screening in Spain: Results of the 2017 National Health Survey*. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(9).

<sup>37</sup> Danish Cancer Society. *Bowel cancer screening*. <https://www.cancer.dk/international/english/screening-colon-cancer-english/>. Geraadpleegd: Oktober 2022.

<sup>38</sup> NHS. *Overview Bowel cancer screening*. <https://www.nhs.uk/conditions/bowel-cancer-screening/>. Geraadpleegd: Oktober 2022.

<sup>39</sup> Centrum voor Kankeropsporing (CvKO). *Wat is het bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker?* <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/nl/ddk/bevolkingsonderzoek-dikkedarmkanker>. Geraadpleegd: Oktober 2022.

<sup>40</sup> Institutt for populasjonsbasert kreftforskning. *Tarmscreeningprogrammet er i gang*. <https://www.kreftregisteret.no/screening/tarmscreening/aktuelt/tarmscreeningprogrammet-er-i-gang/>. Geraadpleegd: Oktober 2022.

<sup>41</sup> Health Service Executive. *Bowel screening - BowelScreen*. <https://www2.hse.ie/screening-and-vaccinations/bowel-screening/bowel-screening-information.html>. Geraadpleegd: Oktober 2022.

<sup>42</sup> Nogueira RA. *Programa Nacional para as Doenças Oncológicas*. *Rev Port Clin Geral* 2018; 34(2): 104-109.

<sup>43</sup> Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. *Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *JAMA* 2021; 325(19): 1965-1977.

<sup>44</sup> Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. *Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years*. *Gut* 2019; 68(10): 1820-1826.

<sup>45</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). *Incidentie, Dikkedarm- en endeldarmkanker, 2019, naar geslacht en leeftijd*. NKR Cijfers: Geraadpleegd: Maart 2022.



- <sup>46</sup> Kapidzic A, van der Meulen MP, Hol L, van Roon AH, Looman CW, Lansdorp-Vogelaar I, et al. *Gender Differences in Fecal Immunochemical Test Performance for Early Detection of Colorectal Neoplasia*. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(8): 1464-1471.e1464.
- <sup>47</sup> van der Meulen MP, Kapidzic A, Leerdam MEV, van der Steen A, Kuipers EJ, Spaander MCW, et al. *Do Men and Women Need to Be Screened Differently with Fecal Immunochemical Testing? A Cost-Effectiveness Analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(8): 1328-1336.
- <sup>48</sup> van Turenhout ST, Oort FA, van der Hulst RWM, Visscher AP, Terhaar sive Droste JS, Scholten P, et al. *Prospective cross-sectional study on faecal immunochemical tests: sex specific cut-off values to obtain equal sensitivity for colorectal cancer?* BMC Gastroenterol 2014; 14(1): 217.
- <sup>49</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Kosteneffectiviteitsanalyse - geslachtsspecifieke cohortruns*. niet gepubliceerd.
- <sup>50</sup> Kortlever TL, van der Vlugt M, Dekker E, Bossuyt PMM. *Individualized faecal immunochemical test cut-off based on age and sex in colorectal cancer screening*. Prev Med Rep 2021; 23: 101447.
- <sup>51</sup> Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC. *Integrale evaluatie voor de Gezondheidsraad (2022)*. niet gepubliceerd.
- <sup>52</sup> Blom J, Löwbeer C, Elfström KM, Sventelius M, Öhman D, Saraste D, et al. *Gender-specific cut-offs in colorectal cancer screening with FIT: Increased compliance and equal positivity rate*. J Med Screen 2019; 26(2): 92-97.
- <sup>53</sup> Ribbing Wilén H, Saraste D, Blom J. *Gender-specific cut-off levels in colorectal cancer screening with fecal immunochemical test: A population-based study of colonoscopy findings and costs*. J Med Screen 2021; 28(4): 439-447.
- <sup>54</sup> Ribbing Wilén H, Saraste D, Blom J. *Interval cancers in a population-based screening program for colorectal cancer with gender-specific cut-off levels for fecal immunochemical test*. J Med Screen 2022: 9691413221085218.
- <sup>55</sup> Finnish National Steering Group for Cancer Screening. *Protocol for colorectal cancer screening*. Finland: Finnish Cancer Registry, 2021. <https://syoparekisteri.fi/assets/files/2021/11/Protocol-for-and-tests-used-in-colorectal-cancer-screening.pdf>. Geraadpleegd: 15/03/2022.
- <sup>56</sup> van der Meulen MP, Toes-Zoutendijk E, Spaander MCW, Dekker E, Bonfrer JMG, van Vuuren AJ, et al. *Socioeconomic differences in participation and diagnostic yield within the Dutch national colorectal cancer screening programme with faecal immunochemical testing*. PLoS One 2022; 17(2): e0264067.
- <sup>57</sup> Bongaerts TH, Büchner FL, Middelkoop BJ, Guicherit OR, Numans ME. *Determinants of (non-)attendance at the Dutch cancer screening programmes: A systematic review*. J Med Screen 2020; 27(3): 121-129.



- <sup>58</sup> ZonMW. *Subsidieoproep: Vroege Opsporing ronde 2021-2022*. <https://www.zonmw.nl/nl/subsidies/openstaande-subsidieoproepen/detail/item/vroege-opsporing-ronde-2021-2022/>. Geraadpleegd: 23/08/2022.
- <sup>59</sup> Gezondheidsraad. *WBO: onderzoek met fecale eiwit-biomarkertest in bevolkingsonderzoek darmkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatie nr. 2020/03.
- <sup>60</sup> Shaukat A, Levin TR. *Current and future colorectal cancer screening strategies*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022; 19(8): 521-531.
- <sup>61</sup> Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. *Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer*. Tech Coloproctol 2018; 22(7): 481-498.
- <sup>62</sup> Chan SCH, Liang JQ. *Advances in tests for colorectal cancer screening and diagnosis*. Expert Rev Mol Diagn 2022; 22(4): 449-460.
- <sup>63</sup> Wang L, Li J, Xiong X, Hao T, Zhang C, Gao Z, et al. *Volatile organic compounds as a potential screening tool for neoplasm of the digestive system: a meta-analysis*. Sci Rep 2021; 11(1): 23716.
- <sup>64</sup> Zhou W, Tao J, Li J, Tao S. *Volatile organic compounds analysis as a potential novel screening tool for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. Medicine 2020; 99(27).
- <sup>65</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Nationaal Preventieakkoord*. November 2018. <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezondheid-en-preventie/documenten/convenanten/2018/11/23/nationaal-preventieakkoord>. Geraadpleegd: augustus 2022.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek bij het advies *Evaluatie en optimalisatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker*

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.J.M. Broeders, hoogleraar personalized cancer screening, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. S.C. Linn, hoogleraar translationele oncologie, Universiteit Utrecht, internist-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- prof. mr. dr. M.C. Ploem, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC, en bijzonder hoogleraar recht, zorgtechnologie en geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

### Geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

- dr. D.J. Bac, MDL-arts, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- dr. M.A.M. Frasa, klinisch chemicus-endocrinoloog, LangeLand Ziekenhuis en Reinier de Graaf Ziekenhuis, Zoetermeer
- prof. dr. E. Dekker, hoogleraar gastro-intestinale oncologie en MDL-arts, Amsterdam UMC
- prof. dr. I. Lansdorp-Vogelaar, hoogleraar decision modelling of screening, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. G.A. Meijer, hoogleraar oncologische pathologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

### Waarnemers<sup>a</sup>

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- P.J. ten Broeke, VWS, Den Haag
- drs. R.H. Thöene, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven
- I. Serieze, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven
- M. van Wieren, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven

### Secretarissen

- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. C.A. Aitken, Gezondheidsraad, Den Haag

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Evaluatie en optimalisatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker.

Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/31.

Auteursrecht voorbehouden

