

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

tel. 020 444 0613
fax 020 444 0554

www.vumc.nl

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
T.a.v. Mevrouw drs. E.E. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag



datum	ons kenmerk	telefoon	bijlage(n)
11 juli 2014			
onderwerp	uw kenmerk	fax	e-mail
Bevolkingsonderzoek Darmkanker			

Geachte minister Schippers,

Naar aanleiding van de recente aanpassingen van het bevolkingsonderzoek Darmkanker schrijven wij u uit ethisch normbesef aan.

Dit jaar is het landelijke bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker van start gegaan. De ontlastingstest die hierbij gebruikt wordt, spoort met een immunologische reactie kleine, onzichtbare hoeveelheden bloed op, die kunnen wijzen op de aanwezigheid van dikke darmkanker of vergevorderde voorstadia hiervan. Er zijn verschillende immunologische testen waarvan de gevoeligheid voor het opsporen van kanker en grote poliepen verschilt en deze testen dienen, voordat zij op grote schaal verantwoord kunnen worden ingezet, gevalideerd te worden. Het landelijk bevolkingsonderzoek werd voorafgegaan door proefbevolkingsonderzoek (Nijmegen, Amsterdam en Rotterdam). In dit proefbevolkingsonderzoek werd gebruik gemaakt van de OCSensor-test. Het is opvallend dat bij de start van het landelijke bevolkingsonderzoek uiteindelijk gekozen werd voor een andere test (FOBGold). Wij hebben destijds onze zorgen hierover geuit, omdat deze test naar onze mening onvoldoende was gevalideerd. Kort gezegd, deze testen zijn niet uitwisselbaar.

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2013

Ik verwijs u graag naar ons artikel in het NTVG 2013: *BVO naar Dikkedarmkanker: Welke ontlastingstest?* Jansen JBMJ, Blankenstein RMA en Mulder CJJ.

Wij stelden toen dat: "Vertaald naar een nationaal bevolkingsonderzoek dergelijke bevindingen al een verschil van tienduizenden extra colonoscopieën per jaar zouden geven, die bij gelijkblijvende opbrengst moeten worden uitgevoerd als de FOB-Gold gebruikt gaat worden." Het RIVM-team (NTVG 2013 van Veldhuizen H, Bonfrer JMG en Kuipers EJ) stelde dat: "Met betrekking tot de pre-analytische fase de leverancier van FOB-Gold zowel als het AMC inmiddels in laboratoriumonderzoek hebben laten zien dat de buffer van de FOB-Gold test aanzienlijk verbeterd is."

Zij gingen er daarmee van uit dat slechts enkele honderden *in-vitro* testen voldoende garant staan voor een succesvol verlopend bevolkingsonderzoek.

Brief aan colonoscopiecentra

Helaas, zoals u bekend is, blijkt nu dat de keuze voor deze niet gevalideerde test grote gevolgen heeft. Met de OCSensor-test werd in het proefbevolkingsonderzoek in de leeftijdscategorie 55 tot 75 jaar bij 6.4% van de personen meer dan 15 microgram hemoglobine *per gram ontlasting* aangetoond (positieve test). Bij 8% van de personen met een positieve test werd dikke darmkanker gevonden en bij 43% vergevorderde voorstada van darmkanker; de positief voorspellende waarde van een positieve OCSensor-test voor darmkanker en haar gevorderde voorstada was zodoende 51%. Degelijke waarden worden ook in andere prevalentie screeningsstudies gevonden. In alle studies nam de positief voorspellende waarde, evenals het aantal positieve testen, toe met de leeftijd.

Herziene Beleid RIVM 2014

De voorlopige resultaten van het landelijk bevolkingsonderzoek laten helaas zien dat de gekozen FOBGold test veel slechter presteert. In de afgelopen periode werden vooral 74 en 75 jarigen uitgenodigd. Dankzij een zeer goede, door ons zeer gewaardeerde, promotiecampagne van het RIVM nam 68% van de genodigden deel. Bij hen toonde de FOBGold-test bij aanzienlijk meer (13.1%) deelnemers meer dan 15 microgram hemoglobine per gram feces aan (positieve test). Bij 7.5% van de personen met een positieve test werd dikkedarmkanker gevonden en bij 22.5% vergevorderde voorstada hiervan. De positief voorspellende waarde van de FOBGold-test bedraagt derhalve maar 30%.

De scheve verdeling bij het oproepen dit voorjaar door het RIVM heeft tot veel verwijzingen (scopieën) geleid. Uit alle studies komt naar voren dat 74-75 plussers véél vaker scopieën nodig hebben in BVO's, zeker in de eerste ronde. Dit mag ethisch geen reden zijn om afkapwaardes te verhogen. Intensief overleg met het CCMO was nodig geweest. Bij de jongere groepen die nu worden opgeroepen zullen veel minder mensen worden verwezen voor scopie. Deze jongere groep, waar veel meer levenswinst valt te verwachten, wordt ernstig benadeeld door zulke overhaaste conclusies. De overhaaste, bijna paniek, reactie leidt ertoe dat de scopiecapaciteit suboptimaal gebruikt wordt. Het NVMDL-bestuur heeft de MDL-artsen niet geconsulteerd en is in allerijl meegegaan in deze suboptimale zorg. Deze aannames geven extra sterfte in de komende jaren.

Wij hebben er destijds op gewezen dat dergelijke lage positief voorspellende waarden en hoge aantallen positieve testen met de FOBGold-test ook al gevonden waren (Faivre et al.)

Bij dezelfde drempelwaarden voor fecaal hemoglobine is de positief voorspellende waarde voor carcinomen, die meer bloed verliezen, voor beide testen nagenoeg gelijk, maar detecteert de FOBGold-test minder gevorderde voorstada, die minder bloed verliezen, bij een overigens veel hoger aantal "positieve" testen. Deze vals positieve testen duiden op specifieke interferentie door zouten, micro-organismen etc. uit het fecale monster op de binding tussen antigen en antilichaam in het reactiebuisje. De OCSensor test is hier minder gevoelig voor, omdat bij vergelijkbare hoeveelheden ontlasting in de reactiebuis meer buffer aanwezig is dan bij de FOBGold-test. Door specifieke interferentie worden uitslagen minder voorspelbaar en kunnen willekeurig boven of onder de drempelwaarde komen te liggen, vooral als die laag gekozen is. Daarnaast moeten we u er op wijzen dat de gebruikte antilichamen niet uitwisselbaar zijn. Verhogen van de hoeveelheid buffer bij de FOBGold-test om de kwaliteit van de bepaling te verbeteren behoort tot de mogelijkheden, maar doorgaans lukt dit niet met antilichamen die een lage affiniteit voor het specifieke antigeen hebben.

De discussie over buffers en de keuze voor een laag buffervolume wijst op een lagere bindingskracht van het (de) gebruikte antilicha(a)m(en) in de FOBGold-test.

Dit wijst er volgens ons op dat met de test die op dit moment gebruikt wordt veel vergevorderde voorstada (advanced adenomen) worden gemist. Dit betekent dat in de huidige herziene RIVM-opzet onnodig veel deelnemers met goed behandelbare precursors laesies een onterecht geruststellend bericht zullen krijgen en hiermee persoonlijke schade kunnen oplopen. Daarbij komt dat de grootste kostenbesparing, door de genoemde colonoscopische behandeling, in de groep tussen oude en nieuwe afkapwaarde niet kan plaatsvinden. Dit leidt tot extra behandeling

van gemetastaseerde ziekte met de nieuwe dure medicaties. Het is belastend en geeft een beperktere levensverwachting.

Brief RIVM juni 2014

In haar brief van 27 juni 2014 stelt mevrouw dr. ir. M.L. Heijnen (RIVM) "dat de hoge percentages uitgenodigden en positieve testen te verklaren zijn doordat vooral 75 jarigen waren uitgenodigd en doordat er gebruik werd gemaakt van een verbeterde testbuffer, waardoor de test gevoeliger is geworden. Zij gaat daarbij geheel voorbij aan de door ons aangegeven oorzaak, dat de verschillen grotendeels berusten op de lage positief voorspellende waarde van de FOBGold-test, waardoor er veel te veel vals positieve testuitslagen zijn ontstaan.

De programmaleiders hebben al deze tegenvallende scenario's doorgerekend. Helaas is het scenario om te stoppen met de huidige FOBGold-test voor zover ons bekend niet doorgerekend vanwege mogelijke contractuele verplichtingen en gezichtsverlies voor verantwoordelijke partijen.

Rekensom consequenties huidige beleid

Wij willen graag uiteenzetten wat dit voor U, het BVO (VWS/RIVM), de patiënten en de endoscopiecapaciteit betekent: onze rekensom leert dat per 10.000 deelnemers 1310 colonoscopieën moeten worden uitgevoerd om 393 relevante afwijkingen te vinden met de FOBGold-test, terwijl met de OCSensor-test slechts 640 colonoscopieën moeten worden uitgevoerd om 326 relevante afwijkingen te vinden. Er worden bij deze aannames met deze test binnen het BVO tienduizenden scopieën per jaar extra verricht, zonder dat daar carcinomen of vergevorderde laesies mee gevonden worden.

Het gebruik van de FOBGold test resulteert daarmee in een groot aantal extra scopieën met een veel lagere opbrengst waardoor er een onacceptabel beroep wordt gedaan op de beperkte coloscopiecapaciteit. Coloscopieën zijn belastend, soms met complicaties voor het individu, en duur (700 tot 1000 Euro).

RIVM maatregelen

Als gevolg van deze voorlopige uitkomsten van het landelijke bevolkingsonderzoek neemt het RIVM nu maatregelen waardoor de gevoeligheid van de test nog verder afneemt: namelijk het 3x verhogen van de drempelwaarde voor een positieve test. Dit zal tijdelijk soelaas bieden, in de zin van minder verwijzingen voor colonoscopie, maar de keerzijde is dat het screeningsprogramma relatief nog meer vergevorderde voorstadiën van darmkanker zal missen (deze voorstadiën bloeden doorgaans minder) waardoor de doelstelling van het programma gericht op vermindering van sterfte aan colorectale tumoren niet gehaald zal worden.

In de briefwisseling van de coördinatoren van RIVM hierover wordt de keuze voor de FOB-Gold nog niet ter discussie gesteld. Wel wordt en passant gesteld dat de OC-sensor ook problemen heeft.

Samenvatting van de huidige problematiek

We worden geconfronteerd met de gevolgen van een test die te kort schiet, hetgeen resulteert in extra colonoscopieën en een te lage opbrengst (teveel gemiste afwijkingen). Dat eerder niet voor een adequaat gevalideerde test is gekozen blijkt een gemiste kans. Nu we worden geconfronteerd met de uitkomsten moeten we niet kiezen voor een verdere verschraving van het potentiële effect van het bevolkingsonderzoek. Met het verhogen van de afkapwaarde accepteren we in feite de gevolgen van een verkeerde keuze in de opzet van ons landelijk bevolkingsonderzoek. Daarbij wordt ten gunste van een kostenbesparing op de korte termijn, de uiteindelijke rekening bij de deelnemers gelegd daar er minder gezondheidswinst behaald zal worden.

Ethisch normbesef en ontbreken van Toezicht

Wij hebben hierover opmerkingen en vragen.

Voor de groep 73-75 jarigen die dit jaar, voor het laatst van hun leven, maar ook voor het eerst, mogen participeren, betekent dit dat bij de hogere door het RIVM voorgestelde afkapwaarde een

groot aantal "patiënten" (deelnemers) hun kans op een detectie van aanwezige, in opzet goed behandelbare, kanker of precursor laesie ontnomen wordt. Wij vragen ons af of deze overhaaste beslissing getoetst en geaccordeerd is door een ethische commissie. Bij het proef BVO waren altijd METCs, betrokken die toezicht hielden. Bij deze dramatische wijziging van afkapwaarde lijkt het RIVM, en daarmee VWS, een extra sterfte te accepteren. *Wij zijn niet op de hoogte van de gecalculerde extra sterfte door de landelijke evaluatie van het BVO (EMC).* We nemen aan dat deze berekening bij u bekend is.

We gingen er abusievelijk van uit dat dit BVO viel onder de ethische toetsing van het CCMO. Uw medewerkers melden ons, terecht, dat CRC BVO viel onder de Wet WBO. De WBO bepaalt dat het BVO niet CCMO plichtig is, toetsing vindt vooraf plaats door de Gezondheidsraad. Lopende het onderzoek is de Inspectie voor de Geneeskunde verantwoordelijk.

In de praktijk betekent dit dat er "de facto" géén (ethisch) toezicht is.

Vergelijkend onderzoek testen

We ontkomen niet aan een betrouwbaar vergelijkend onderzoek met beide testen. Helaas heeft het RIVM (ZonMW) onderzoek gericht op vals-negatief, vals-positief, negatief en positief voorspellende waarden, niet willen adviseren. De onderzoeken die wel worden geïnitieerd lijken ons met name gericht op het aantonen van de betrouwbaarheid van huidige FOBGold-test in een flankerend BVO onderzoek. Alleen gedegen en statisch goed onderbouwd vergelijkend onderzoek zal antwoord kunnen geven op de vraag welke test het beste is binnen een programma *dat, voor alle duidelijkheid, ook met de huidige tekortkomingen al succesvol lijkt.*

Ministeriële Verantwoordelijkheid

Om uit deze impasse te geraken doen wij een beroep op uw *Ministeriële Verantwoordelijkheid*. Wij denken dat de huidige opstelling van het RIVM over BVO CRC competitief en ontkenkend is naar critici.

RIVM commissieleden hebben in de media (NOS Journaal etc.) gesteld dat de test "te gevoelig" is en dat de "buffer" veranderd is. Soortgelijke problemen zouden ook elders spelen. Wij zijn het ermee eens dat de test "te gevoelig" is, wetenschappelijk noemen we dit "de valspositiviteit". Dit is in onze optiek onacceptabel en al voorspeld in 2013 in het eerder aangehaalde NTVG artikel.

Wij maken ons uit ethisch normbesef grote zorgen over de gang van zaken tot nu toe en stellen U in het belang van het bevolkingsonderzoek het volgende voor:

1. Vraag de Gezondheidsraad, nog deze maand, om een panel van onafhankelijke (inter)nationale experts te laten beoordelen of deze problemen te voorzien waren geweest. Tot deze experts horen personen die verstand hebben van immunologische bepalingen, zoals bindingseigenschappen tussen antilichamen en antigenen en de invloed hierop van zouten, pH, eiwitten en andere factoren, evenals epidemiologen en statistici.
2. Geef deze personen de opdracht om een gedegen onderzoeksvoorstel te doen om beide testen met hoge prioriteit, in het lopende bevolkingsonderzoek te vergelijken op een head-to-head basis.
3. Laat deze onafhankelijke commissie vervolgens besluiten welke test in 2015 bij het bevolkingsonderzoek moet worden gebruikt en of er bij prevalentie en later incident screening voor vrouwen en mannen van verschillende leeftijden andere drempelwaarden moeten worden gehanteerd.
4. Laat deze, onafhankelijke, commissie beoordelen of en hoe lang de nieuwe verhoogde afkapwaarde bij de deelnemers geaccepteerd/geadviseerd mogen worden.
5. Laat een onafhankelijke commissie uitzoeken of de problemen die nu zijn ontstaan toe te schrijven zijn aan monopolisering van belangen door de bij de opzet van het bevolkingsonderzoek betrokken onderzoekers en adviseurs.

6. Laat de Inspectie van de Volksgezondheid, zo nodig na advies van de Gezondheidsraad, met spoed (juli 2014) uitmaken wie ethisch toezicht houdt op de voorgestelde veranderingen. Eventueel in samenwerking met het CCMO.
7. Laat het foldermateriaal van het BVO aanpassen, hoe de deelnemers te informeren over de nieuwe afkapwaardes en vraag advies over deze tekst aan het CCMO, de Inspectie en de Gezondheidsraad.

Wij vertrouwen erop u met bovenstaande reactie voldoende overwegingen mee te geven om het huidige advies BVO (brief RIVM 2014) tegen het licht te houden en uw eigen beleid te maken.

Tot het geven van nadere toelichting zijn wij ~~natuurlijk~~ te allen tijde bereid.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.B.M.J. Jansen
Elkerliek Ziekenhuis

Prof. dr. C.J.J. Mulder
VU ~~Medisch Centrum~~

Prof. dr. J.B.M.J. Jansen is voormalig voorzitter van de wetenschappelijke vereniging van de MDL (NVGE) 2003 - 2008.

Prof. dr. C.J.J. Mulder is voormalig voorzitter van de wetenschappelijke vereniging van de MDL (NVGE) 2008-2013.