

## COMMENTAAR

# Ontlastingstest bevolkingsonderzoek darmkanker

## GOEDE KWALITEIT TEGEN EEN GOEDE PRIJS

Harriët van Veldhuizen, J.M.G. (Hans) Bonfrer en Ernst J. Kuipers

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5744

Op basis van proefbevolkingsonderzoek, een advies van de Gezondheidsraad en een uitvoeringstoets van het RIVM heeft minister Schippers besloten om vanaf 2013 in Nederland een landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker in te voeren met een immunologische ontlastingstest (iFOBT) als screeningsmethode.<sup>1,2</sup>

Het RIVM heeft volgens de wettelijke verplichtingen een Europese aanbesteding uitgevoerd voor deze iFOBT plus bijbehorende analyseapparatuur. Voor deze aanbesteding is door een team met verschillende deskundigheden een programma van eisen opgesteld waaraan de screeningstest moet voldoen. In het programma van eisen zijn onder meer eisen gesteld aan de specificiteit en sensitiviteit van de iFOBT, die humane hemoglobine in ontlasting meet. De criteria werden goed bevonden door de Landelijke Commissie Invoering Bevolkingsonderzoek Darmkanker (LCIBD), waarin alle betrokken partijen vertegenwoordigd zijn.

De offertes die waren ingediend zijn beoordeeld op basis van het programma van eisen, waarbij 'knock-out'-criteria op onder andere kwaliteit gehanteerd zijn. Twee leveranciers voldeden aan deze knock-outcriteria, de leveranciers van de OC-Sensor-test en die van de FOB Gold-test. Niet louter de kosten van de OC-Sensor, maar de beste prijs-kwaliteitverhouding van deze 2 leveranciers, die beiden voldeden aan de kwaliteitscriteria, gaf de doorslag. De opdracht werd gegund aan de firma Sentinel, leverancier van de FOB Gold-test.

### AFKAPWAARDE

De afkapwaarde die de Gezondheidsraad geadviseerd heeft (75 ng/ml), is vastgesteld op basis van de Eiken-test gemeten op de OC-Sensor. Op basis van deze afkap-

waarde verwachten we in de eerste ronde van het bevolkingsonderzoek circa 6% verwijzingen naar een endoscopist voor coloscopie.<sup>1</sup> Bij het gebruik van een test van een andere firma moet de afkapwaarde opnieuw bepaald worden, omdat rekening gehouden moet worden met de verschillende hoeveelheden buffer in de zelfafnamebuisjes. Een afkapwaarde van 75 ng/ml vastgesteld met de Eiken-test komt overeen met 88 ng/ml voor de FOB Gold-test. Deze waarden representeren dezelfde hoeveelheid hemoglobine in feces.

Het AMC heeft deze afkapwaarde getoetst door 200 gehomogeniseerde fecesmonsters waaraan verschillende hoeveelheden hemoglobine waren toegevoegd (in de vorm van verse erythrocyten), met beide methoden te bemonsteren en te meten. De conclusie van dit onderzoek is dat er geen aanleiding is af te wijken en dat de berekende afkapwaarde ingezet kan worden voor het landelijk bevolkingsonderzoek.<sup>3</sup> In een pilot van het bevolkingsonderzoek bij in totaal 2500 personen van 65 en 75 jaar in de screeningsregio Zuid-West zal deze afkapwaarde van 88 ng/ml gehanteerd worden. Dit zal een indicatie geven of deze afkapwaarde leidt tot het verwachte verwijzingspercentage.

### KWALITEIT VAN DE TEST

Er zijn op dit moment meer in-vivostudies met de OC-Sensor gepubliceerd dan met de FOB Gold-test. Een recente review concludeert dat geen enkele kwantitatieve iFOBT als significant beter aan te merken is dan anderen.<sup>4</sup> De OC-Sensor-test en de FOB Gold-test binden beide hemoglobine in de ontlasting aan antilichamen tegen menselijk hemoglobine. Deze 'klontering' zorgt voor troebeling die beide testen meten door de afwijking in lichtstralen te meten. Beide testen zijn voldoende gevoelig; ze zitten bij de genoemde afkapwaardes niet aan de ondergrens van hun detectiemogelijkheden. Verder is niet aannemelijk dat darmkanker of voorloperstadia daarvan harder gaan bloeden als de ene of de andere test gebruikt wordt door een deelnemer aan het bevolkingsonderzoek.

Nog niet gepubliceerd Nederlands onderzoek heeft laten zien dat de 2 genoemde testen in de analytische fase vergelijkbare resultaten opleveren (M.A.M. Frasa et al., schriftelijke mededeling, 2013). Wij missen dan ook

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,  
Centrum voor Bevolkingsonderzoek, Bilthoven.

Ir. H. van Veldhuizen, epidemioloog;

dr. J.M.G. Bonfrer, klinisch chemicus (gp).

Erasmus MC, Rotterdam.

Prof.dr. E.J. Kuipers, mdl-arts.

Contactpersoon: ir. H. van Veldhuizen

(harriet.van.veldhuizen@rivm.nl).

onderbouwing voor de veronderstelling van Jansen et al., elders in dit tijdschrift gepubliceerd,<sup>5</sup> dat inzet van de FOB Gold tot tienduizenden extra coloscopieën zou leiden. Deze veronderstellingen baseren de auteurs op onderzoek waarbij een indirecte vergelijking tussen iFOBT's uitgevoerd werd in verschillende populaties. Dat is een onderzoeksopzet waar de auteurs zelf van aangeven dat deze conclusies zoals getrokken door Jansen et al. niet rechtvaardigt.

#### MONITORING

De proefbevolkingsonderzoeken die in Nederland zijn uitgevoerd bieden waardevolle informatie voor de invoering van het landelijke bevolkingsonderzoek, maar de veronderstelling dat de gekozen afkapwaarde bij inzet van de OC-Sensor tot eenzelfde aantal gedetecteerde adenomen en carcinoemen zal leiden in het nu uit te rollen landelijke bevolkingsonderzoek, delen wij niet. De opbrengst van de coloscopie is niet alleen afhankelijk van de screeningstest (afkapwaarde en percentage verwijzingen), maar ook van de pre-analytische fase (waaronder de manier van monsterafname en de buffer), de kwaliteit van de coloscopie en de samenstelling van de deelnemende populatie.

Met betrekking tot de pre-analytische fase hebben zowel de leverancier van FOB Gold (Sentinel, mondelinge mededeling, 2012) als het AMC inmiddels in laboratoriumonderzoek laten zien dat de buffer van de FOB Gold-test aanzienlijk verbeterd is.<sup>3</sup> Dat is de reden waarom het RIVM graag in de 4e ronde van het proefbevolkingsonderzoek een indicatie krijgt van de mogelijk opbrengsten door een verbeterde buffer. Deze 4e ronde biedt daarnaast belangrijke inzichten over opbrengsten in vervolgrondes en intervalcarcinoemen, die bijdragen aan kennis en planning van vervolgrondes van het landelijk bevolkingsonderzoek.

Wij zien geen aanleiding te veronderstellen dat de kwaliteit van de FOB Gold-test niet goed is. De afkapwaarde is vastgesteld en de conclusies die Jansen et al. trekken over mogelijk andere opbrengsten van de coloscopie en inferioriteit van de FOB Gold-test, missen onderbouwing.<sup>5</sup>

Wel delen wij hun mening dat bij invoering van dit bevolkingsonderzoek nog vele onzekerheden bestaan. Het RIVM maakt daarom op alle onderdelen van het proces kwaliteitsafspraken. Het percentage verwijzingen en gedetecteerde adenomen en carcinoemen wordt van meet af aan zorgvuldig gemonitord. Er zijn referentiefuncties voor de kwaliteitsborging van iFOBT, coloscopie en PA-diagnostiek en waar nodig kan bijstelling van bijvoorbeeld de afkapwaarde en kwaliteitsafspraken plaatsvinden.

#### TOT SLOT

Wij vinden het jammer dat de gunning van de iFOBT voor het landelijk bevolkingsonderzoek aan de leverancier van een andere test dan die waarmee lopend proefbevolkingsonderzoek uitgevoerd is, voor enkele onderzoeksgroepen tot problemen in de continuering van hun onderzoek heeft geleid. Wij distantiëren ons echter van de veronderstelling dat eerder uitgevoerd Nederlands proefbevolkingsonderzoek en de nog lopende vervolgrondes niet van grote wetenschappelijke waarde zijn voor een goede invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Uitvoering van vergelijkend onderzoek tussen iFOBT's biedt daarbij meerwaarde voor nieuwe aanbestedingen van de iFOBT.

Harriët van Veldhuizen is programmaleider invoering bevolkingsonderzoek darmkanker bij het RIVM (Bilthoven). Hans Bonfrer is adviseur voor het RIVM en lid van de Landelijke Commissie Invoering Bevolkingsonderzoek Darmkanker (LCIBD). Ernst Kuipers is eveneens lid van deze commissie.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A6330; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 28 maart 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6330

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/OPINIE](http://WWW.NTVG.NL/OPINIE)**

#### LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Publicatienr. 2009/13. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009.
- 2 Van Veldhuizen-Eshuis H, Carpay MEM, van Delden JA, et al. Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek darmkanker: opsporing van darmkanker in praktijk gebracht. RIVM-rapport 225101003. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 3 Heijnen ML, Bonfrer H, Stroobants A. Notitie te hanteren afkapwaarde en temperatuurtest bij inzet van FOB Gold in het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker, Bilthoven: RIVM; februari 2013.
- 4 Van Roon AHC, Hol L, van Vuuren AJ, et al. Faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average risk individuals. In: Van Roon AHC. Colorectal cancer screening by means of faecal immunological testing [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2012, p. 37-80.
- 5 Jansen JB, Blankenstein RM, Mulder CJ. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker: welke ontlastingstest? Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5744.