

S C R E E N E N O P C O L O R E C T A L E K A N K E R
B I J P E R S O N E N Z O N D E R V E R H O O G D R I S I C O

Gevalideerd door CEBAM onder het nummer 2008/03

FRANS GOVAERTS, LIEVE DETURCK, PAT WYFFELS

Wordt als volgt omschreven: Govaerts F, Deturck L, Wyffels P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Screenen op colorectale kanker bij personen zonder verhoogd risico. *Huisarts Nu* 2008;37: 341-61.

Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Disclaimer

Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Toch kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze ook, van dit document.

Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent gezinszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerd door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

Doelstelling

De Vlaamse overheid plant de volgende jaren een piloot-project dat de haalbaarheid van een systematische opsporing van colorectale kanker moet onderzoeken. Dit project is een voorbereiding om later eventueel een programma van systematische vroegtijdige opsporing van colorectale kanker te starten. De Vlaamse overheid gaat ervan uit dat de detectie van colorectale kanker in een vroeg invasief stadium tot een reductie van de 'case-fatality rate'¹ en een daling van de ernst van de morbiditeit zal leiden.

Op dit ogenblik zijn er nog maar weinig huisartsen die al systematisch screenen op colorectale kanker².

Veldonderzoek toonde aan dat één van de belangrijkste barrières om te screenen juist het ontbreken van een aanbeveling over het onderwerp is. Dit knelpunt willen we met deze tekst wegnemen. Op die manier zal de aanbeveling ertoe bijdragen dat huisartsen de screening meer gaan aanbieden.

Deze richtlijn bevat aanbevelingen over de vroegtijdige opsporing van colorectale kanker. We bespreken de criteria om iemand te klasseren als met of zonder verhoogd risico en formuleren aanbevelingen voor de aanpak bij mensen zonder verhoogd risico op colorectale kanker en voor de manier waarop de huisarts deze screening in zijn praktijkvoering kan integreren.

De volgende topics vallen buiten het bestek van deze aanbeveling:

- andere strategieën om de oorzaaksspecifieke mortaliteit ten gevolge van colorectale kanker te verlagen (dieet, medicatie, sensibilisatie voor alarmtekens, recitaal toucher);
- de aanpak van mensen met verdenking op of diagnose van erfelijke vormen van colorectale kanker;
- de aanpak van mensen met een verhoogd risico op colorectale kanker.

Klinische vragen

Deze aanbeveling geeft een antwoord op de volgende vragen:

- Moet de huisarts screening op colorectale kanker aanbieden?

- Bij welke doelgroep moet de huisarts welke vorm van screening op colorectale kanker aanbieden?
- Welke methode moet hij gebruiken voor mensen zonder verhoogd risico?
- Met welk interval moet hij de *Fecaal Occult Bloed Test (FOBT)* aanbieden aan mensen zonder verhoogd risico?
- Welke informatie moet hij aan de patiënt meedelen voor hij de FOBT meegeeft?
- Welke voorzorgen moet de patiënt nemen voor en tijdens het uitvoeren van de FOBT?
- Waar moet de FOBT afgelezen worden?
- Wat moet er gebeuren na een positieve FOBT?
- Hoe kan de huisarts FOBT-screening in zijn praktijk organiseren?

Definities en begrippen

Oorzaakspecifieke mortaliteit

Dit is het aantal doden ten gevolge van een specifieke oorzaak, in dit geval colorectale kanker, binnen een bepaalde periode en in een specifieke doelgroep.

Potentieel aantal verloren levensjaren (PAVL)

Het verloren aantal levensjaren tussen 1 en 64 jaar wordt berekend door het aantal sterfgevallen dat door een bepaalde factor is veroorzaakt in een bepaalde leeftijdsgroep, te vermenigvuldigen met het aantal jaren dat elk overlijden scheidde van een leeftijdsbovengrens (deze leeftijdsbovengrens wordt doorgaans vastgesteld op 65 jaar; deze leeftijd wordt immers erkend als een limiet die nauw geassocieerd is met het vermijdbare karakter van de overlijdensoorzaak). Het potentieel aantal verloren levensjaren (PAVL's) wordt dan opgeteld voor alle leeftijdsgroepen, per oorzaak en per geslacht. Deze PAVL's worden uitgedrukt in een PAVL-cijfer (bijvoorbeeld op 100 000 personen). Gezien de variaties in de leeftijdsstructuur van de populatie over lange perioden worden de cijfers vervolgens gestandaardiseerd voor de leeftijd.

Familiale Adenomeuze Polyposis (FAP)

Familiale Adenomeuze Polyposis of FAP is een autosomaal dominante erfelijke aandoening. Vanaf jonge leeftijd hebben de dragers van de mutatie honderden poliepen verspreid over het hele colon waaruit zich met bijna 100% zekerheid binnen de tien jaar een colorectaal carcinoom ontwikkelt. De poliepen kunnen zich soms vanaf 10-jarige leeftijd ontwikkelen en beginnen slechts zelden na 35-40 jaar³. De groep mensen met FAP is verantwoordelijk voor 1% van de nieuwe colorectale kankers per jaar.

Eenmaal de diagnose FAP is gesteld, heeft screenen geen zin meer. Colectomie is de enige zinvolle preventieve interventie.

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

Zoals de naam het zegt, wordt deze erfelijke vorm van colorectale kanker niet voorafgegaan door de ontwikkeling van honderden poliepen in het colon, maar is de pathogenese te vergelijken met deze van de groep zonder predisponerende factoren. De groep mensen met deze autosomaal dominante genetische afwijking is verantwoordelijk voor 4 à 7% van de nieuwe colorectale kankers per jaar. Kenmerkend is de snelle adenoom-carcinoomsequentie bij deze tumoren⁴, waardoor het screeningsinterval bij dragers of vermoedelijke dragers niet langer dan één tot twee jaar mag bedragen.

Fecaal Occult Bloed Test (FOBT)

De Fecaal Occult Bloed Test is een test waarbij bloed in feces wordt opgespoord. De test wordt gebruikt bij screening op colorectale kanker omdat we weten dat colorectale kanker en grote poliepen frequent bloeden.

Guaic Fecaal Occult Bloed Test (gFOBT)

Guaic is een natuurlijk hars en geeft samen met hematine een peroxidase-reactie. Het resultaat is een blauw gekleurd quinone. De grote populatiestudies gebruikten dit type test. In ons land zijn volgende gFOBT vlot beschikbaar: Hemocult II®, Hemocult Sensa®, Coloscreen®, Coloscreen-ES®, ColoCare®⁵ en HemoCare®.

Immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT)

Immunochemische FOBT's bevatten polyclonale antihumane hemoglobine-antilichamen. Deze reageren met de globinecomponent van onverteerde menselijke hemoglobine. In ons land zijn volgende iFOBT vlot beschikbaar: Actim Fecal blood®, ColonCare®, ImmoCare®, ImmoCare-C®.

Kattebelletjes

Visuele (of auditieve) boodschappen die onder de aandacht van de arts worden gebracht bij het bekijken van het dossier van een patiënt.

Risicocommunicatie

De patiënt wordt volledig op de hoogte gebracht van alle belangrijke aspecten van de voorgestelde handeling, in dit geval screening. Dit bevat onder andere de levenslange kans op het krijgen van de aandoening en de kans eraan

te overlijden en/of te lijden aan ernstige morbiditeit. Indien mogelijk wordt ook de kans op korte termijn vermeld. Daarnaast krijgt de patiënt informatie over de kans op een positief resultaat van de screening en het deel van de positieve tests dat echt positief is. Daar hoort ook een beschrijving bij van de onderzoeken die ondergaan moeten worden om de diagnose te bevestigen. Ook de kans op vals-negatieve resultaten moet worden vermeld. Ten slotte worden de risico's, nevenwerkingen en kostprijs van het onderzoek meegedeeld.

Gepersonaliseerde risicocommunicatie

Dit is risicocommunicatie gebaseerd op het individuele risico van de persoon.

Screening

Moet de huisarts screening op colorectale kanker aanbieden?

Om te bepalen of de huisarts taken moet opnemen in het screenen op colorectale kanker moeten drie vragen beantwoord worden:

- 1 Is screening op colorectale kanker aan te bevelen?
- 2 Heeft de huisarts een meerwaarde bij het aanbieden van deze screening?
- 3 Zijn de werkvoorwaarden vervuld zodat hij de taak zou kunnen uitvoeren?

De twee eerste vragen worden aansluitend beantwoord, de vraag over de randvoorwaarden komt later in de tekst aan bod.

Is screening op colorectale kanker aan te bevelen?

Screening op colorectale kanker voldoet in ruime mate aan de criteria van Wilson en Jungner ⁶:

- 1 **Colorectale kanker is een belangrijk gezondheidsprobleem voor het individu en voor de samenleving.**

Jaarlijks wordt bij ongeveer 4 250 Vlamingen de diagnose van colorectale kanker gesteld ⁷. Bij mannen is colorectale kanker de derde meest voorkomende kanker na prostaatkanker en longkanker; bij vrouwen de tweede na borstkanker. Volgens de gegevens van het Integonetwerk bedraagt de jaarlijkse incidentie in de praktijkpopulatie 0,285, het gemiddelde van de incidenties sinds 1994 ⁸. Een huisarts zal dus gemiddeld eens per vier à vijf jaar geconfronteerd worden met een nieuw geval van colorectale kanker.

Jaarlijks overlijden ongeveer 1 800 Vlamingen aan colorectale kanker ⁹. Daarmee is colorectale kanker de achtste doodsoorzaak ¹⁰. Niet alleen de incidentie, maar ook de mortaliteit stijgt met de leeftijd. Colorectale kanker

staat in voor een verlies van 3,71/1 000 potentiële levensjaren ¹¹.

De relatieve vijfjaarsoverleving is 57% bij mannen en vrouwen. Zij is sterk afhankelijk van het tumorstadium bij de diagnose.

- 2 **Er bestaat een geschikte test.**

FOBT heeft bewezen tot oorzaakspecifieke sterftereductie te leiden: gedurende tien jaar FOBT om de twee jaar aanbieden leidt in de doelgroep ouder dan 50 jaar tot een daling met 16% (95% BI 7-23) van de sterfte ten gevolge van colorectale kanker. Als we kijken naar mensen die zich effectief lieten screenen, dan is de daling 23% (95% BI 11-43) (*niveau van bewijskracht 1*) ¹².

Als we in Vlaanderen een participatiegraad van meer dan 67% zouden bereiken, dan vermijden we jaarlijks maximaal 288 sterfgevallen van colorectale kanker ¹³. Een daling met 16% van oorzaakspecifieke sterfte voor een aandoening die de achtste doodsoorzaak is, zal echter geen merkbare invloed hebben op de totale mortaliteit.

- 3 **De test is aanvaardbaar voor de doelgroep.**

Een review van FOBT-studies toont dat in Europa de deelname varieert van 26-77% ¹⁴.

- 4 **Er is consensus over de opvolging van een positieve test.**

Iedere positieve FOBT moet worden opgevolgd door een totale optische colonoscopie (*niveau van bewijskracht 1*) ¹⁵. Als tijdens deze colonoscopische opvolg-onderzoeken systematisch alle adenomateuze poliepen verwijderd worden, dan leidt dit ook tot een daling van de incidentie van colorectale kanker ¹⁶.

- 5 **De opvolging en behandeling van een positieve test zijn voor de patiënten aanvaardbaar.**

Een groot deel van de mensen met een positieve FOBT ondergaat daarna effectief een optische colonoscopie ¹⁷. Het verwijderen van adenomen en gelokaliseerde kankers gaat vlot tijdens dat optisch colonoscopisch onderzoek.

- 6 **De voorzieningen voor diagnose en behandeling zijn voorhanden.**

Vergemeend om de twee jaar Hemocult II® aanbieden vanaf 50 jaar zou leiden tot 9 890 extra colonoscopies tijdens de eerste ronde ¹⁸ en 7 065 vanaf de tweede ronde. Dit is een stijging met ongeveer 10% van het aantal uit te voeren colonoscopies ¹⁹.

De invoering van het screeningsprogramma zal waarschijnlijk gebeuren gespreid over enkele jaren. Omdat

het een nieuw programma is, verwachten we ook dat de gewenste participatiegraad pas na enkele jaren zal worden bereikt. De huidige voorzieningen zullen daarom in staat zijn deze stijging op te vangen zonder een toename van de wachttijden of verlies van kwaliteit van de onderzoeken zelf.

7 De verhouding tussen kosten en baten is aanvaardbaar.

Het kosten-batenluik van het KCE-rapport komt tot de conclusie dat alle uitgevoerde economische evaluaties een aanvaardbare kost-effectverhouding tonen ²⁰.

Heeft de huisarts een meerwaarde bij het aanbieden van deze screening?

Het is bewezen dat het op eigen initiatief aanbieden van FOBT door de huisarts een positief effect heeft op de screeningsgraad. Die werkzaamheid is bewezen voor het aanbieden tijdens contacten voor andere redenen (*niveau van bewijskracht 1*) ²¹. Het is ook aannemelijk dat brieven versturen aan patiënten de participatie verhoogt (*niveau van bewijskracht 2*) ²².

Er zijn aanwijzingen dat gepersonaliseerde risicocommunicatie een positief effect heeft op de deelname aan screening (*niveau van bewijskracht 3*) ²³. De gegevens uit het patiëntendossier stellen de huisarts in staat de risicocommunicatie echt aan te passen aan de individuele situatie van de patiënt.

De mate waarin hij die taak de komende jaren effectief zal kunnen uitvoeren, is sterk afhankelijk van de invulling van bepaalde randvoorwaarden (*zie blz. 352*). De belangrijkste zijn de sensibilisatie van de bevolking, de beschikbaarheid van aangepaste medische software en de ontwikkeling van een omvattend systeem van kwaliteitsbewaking.

Het behoort tot de taken van de huisarts om zijn patiënten vanaf 50 jaar – en vanaf 40 jaar indien er risicofactoren zijn – screening op colorectale kanker aan te bieden.

Fecaal Occult Bloed Test (FOBT) en optische colonoscopie

We bespreken in deze aanbeveling alleen de Fecaal Occult Bloed Test (FOBT) en de optische colonoscopie.

Voor vroegtijdige opsporing van colorectale kanker (en grote poliepen) komen theoretisch nog andere methoden in aanmerking:

- flexibele sigmoïdoscopie,

- dubbel contrast barium RX,
- virtuele colonoscopie.

De motivatie waarom de andere methoden voorlopig nog niet worden aanbevolen, is terug te vinden in *bijlage 1*.

Fecaal Occult Bloed Test (FOBT)

De wetenschappelijke bewijskracht voor het positieve effect van FOBT is sterker dan die van alle andere methoden (*niveau van bewijskracht 1*) ²⁴. Het is het minst invasieve onderzoek. De specificiteit van de droge test is 97,7%; de positieve likelihoodratio is 35,1 ²⁵. Elke positieve test moet worden opgevolgd door een colonoscopie.

Bij mensen die colonoscopisch onderzocht worden na een positieve FOBT, is de kans op het vinden van maligniteiten groter dan wanneer aselekt colonoscopisch onderzoek uitgevoerd wordt. Zo draagt FOBT bij tot het doelmatige gebruik van deze duurdere, complexere en risicovollere methode, die ook nog meer beslag legt op de tijd van de mensen.

Huisartsen hebben beperkte ervaring met gFOBT. Tijdens de beoordelingsfase van deze aanbeveling op haalbaarheid in de praktijk vonden de huisartsen het wel haalbaar om gFOBT aan hun patiënten aan te bieden.

Beperkingen van FOBT

Bloedingen van niet-maligne oorsprong (onder andere ten gevolge van medicatie), en bij gFOBT ook bepaalde voedingsmiddelen, kunnen vals-positieve resultaten geven. De test is aspecifiek: plaats en aard van bloeding zijn niet rechtstreeks te bepalen.

Slechts twee derde van de colorectale kankers bloedt in de loop van één week. Als de tumor niet bloedt in de week vóór de FOBT wordt uitgevoerd, zal de test vals-negatief zijn ²⁶. Om dit risico te beperken werden in klinische studies drie dagen na elkaar stalen genomen. Hoge dosissen vitamine C geven vals-negatieve resultaten. De negatieve likelihoodratio is 0,2 ²⁵. Hemoccult II® heeft een negatief predictieve waarde (NPW) voor carcinoma van 99,7% ²⁷.

Het uitvoeren van de FOBT op zich houdt geen risico's in. Maar elke positieve test moet worden opgevolgd door een colonoscopie.

Er is een risico op complicaties: voor de indicatie screening zal één colonoscopie op vijfhonderd een ernstige bloeding geven ²⁸, en één op duizend andere ernstige verwickelingen (*zie verder*). Bij een veralgemeende screening met Hemoccult II® zullen voor de eerste ronde ongeveer 10 000 extra colonoscopies in België uitgevoerd moeten worden. Dit betekent twintig extra ernstige bloe-

dingen en tien andere ernstige verwickelingen. Dit staat tegenover ongeveer vijfhonderd overlijdens ten gevolge van colorectale kanker die jaarlijks voorkomen kunnen worden.

Bij een normaal geprotocolleerde colonoscopie moet de screening pas na tien jaar hervat worden. Dit advies is gebaseerd op de hypothese van de adenoom-carcinoomsequentie: de meeste carcinomen zouden ontstaan uit adenomen en tussen het ontstaan van het adenoom en het invasief worden van het carcinoom zou minstens tien jaar verlopen.

Welk type FOBT gebruikt de arts?

Er bestaan twee types FOBT: guaiac (gFOBT) en immunochemische tests (iFOBT). Beide types geven vals-positieve resultaten als de patiënten medicatie innemen die gastro-intestinale bloedingen veroorzaken. Bij de gFOBT komt deze vals-positieve reactie vaker voor.

Beide soorten tests verschillen onderling, onder andere op het gebied van negatief en positief predictieve waarde, sensitiviteit en specificiteit, Number Needed to Screen (NNS), kostprijs voor de huisarts, kosten-batenverhouding, gebruiksgemak voor de arts en het individu, respons van de doelgroep, evidence-based onderbouwing voor gebruik als screeningsinstrument, weerslag op het diagnostische circuit, mogelijkheid om de test al dan niet in de eigen consultatie uit te voeren en vlotte beschikbaarheid van de test voor de Vlaamse huisartsen. Na afwegen van al deze elementen heeft de auteursgroep in consensus²⁹ gekozen voor de gFOBT Hemoccult II®.

Wij bevelen huisartsen aan om de Hemoccult II® als screeningstest aan te bieden.

Hoe en waar wordt de test ontwikkeld en afgelezen?

Hemoccult II®-tests kunnen zowel door de huisarts als door een labo klinische biologie ontwikkeld en afgelezen worden.

Er zijn twee manieren om een gFOBT af te lezen: droog of na rehydratatie. Werden de gFOBT-tests voor het aflezen gerehydrateerd, dan waren er 6% positieve tests; de positief predictieve waarde (PPW) bedroeg 3,7%. Screenen met niet-gerehydrateerde Hemoccult II® resulteerde in een percentage positieve tests van 2,5% tijdens de eerste ronde en een PPW voor colorectale kanker van 6,6% (95% BI 3,7-11,2). De sensitiviteit daalt van 92 naar 81%. Door

de test te rehydrateren worden dus veel meer mensen onderworpen aan onnodig bijkomend onderzoek. Om die reden wordt in de meeste richtlijnen afgeraden om de tests te rehydrateren. De auteursgroep sluit zich hierbij aan.

Als de patiënt zijn stalen tijdens een consult afgeeft en op de uitslag wacht, dan kan de huisarts bij een positief resultaat onmiddellijk psychologische ondersteuning geven en werk maken van de opvolging. Er zijn geen studies beschikbaar die de kwaliteiten vergeleken van een gFOBT, afgelezen door de huisarts met een gFOBT, afgelezen door een daarin gespecialiseerd labo.

De klinische studies die het effect van gFOBT op oorzakspecifieke mortaliteit aantoonde, maakten allemaal gebruik van gecentraliseerde lezing.

De Vlaamse Gemeenschap bereidt op dit ogenblik georganiseerde screening voor. Daarbij is centralisatie van de gegevens essentieel om het effect en de kwaliteit te kunnen bewaken. Lezing door hieraan meewerkende labo's maakt registratie van uitgevoerde tests veel eenvoudiger en geeft minder administratief werk voor de huisartsen. Als in de centrale registratie een vangnet wordt ingebouwd, dan helpt dit de huisarts de tijdige opvolging van positieve tests te bewaken³⁰. De huisarts krijgt dan een herinnering als een positieve FOBT niet tijdig wordt opgevolgd door een colonoscopie.

Huisartsen die tot nu toe frequent een FOBT aflazen, kunnen voorlopig gewoon verder werken. Wij bevelen aan om de test niet te rehydrateren. Wie de stalen tot nu toe door een labo liet ophalen, ontwikkelen en aflezen, moet zijn werkwijze ook niet aanpassen.

Huisartsen die de voorbije jaren weinig tests uitvoerden, kunnen de lezing laten uitvoeren door het labo klinische biologie waarmee zij gewoonlijk samenwerken.

Deze aanbeveling zal worden aangepast op het ogenblik dat het Vlaams screeningsprogramma operationeel is.

Optische colonoscopie

Optische colonoscopie lijkt een interessante alternatieve methode voor veralgemeende screening. Zij heeft een aantal sterke punten, onder andere een hogere sensitiviteit (99,0%; 95% BI 97,1-99,9) en specificiteit (bijna 100%). Het nemen van een staal en de verwijdering van letsels zijn ook onmiddellijk mogelijk³¹.

Het systematisch verwijderen van poliepen zal bovendien de incidentie van colorectale kanker verlagen.

Een negatief geprotocolleerde colonoscopie moet op zijn vroegst na tien jaar herhaald worden. De huisartsen vinden het haalbaar om dit bij hun patiënten aan te raden. Kosten-batenstudies geven resultaten in dezelfde grootteorde als FOBT. Er zijn echter ook een aantal nadelen en beperkingen:

- de klinische studies hebben een lager niveau van bewijskracht³² dan die met FOBT;
- de voorbereiding is belastend: dieetbeperkingen, lavementen of laxemiddelen met kans op elektrolytenstoornissen; deze zijn echter zeer zeldzaam en treden meestal op bij oudere ondervoede of slecht gevoede personen;
- de uitvoering gebeurt meestal onder sedatie, wat maakt dat mensen minstens een halve dag inactief zijn en/of een beroep moeten doen op de hulp van derden;
- er is een risico op complicaties: voor de indicatie screening zal één colonoscopie op vijfhonderd een ernstige bloeding geven²⁸ en één op duizend andere ernstige verwikkelingen;
- bij diagnostische colonoscopies doen perforaties zich voor tijdens 0,029-0,61% van de onderzoeken³³;
- 2% van adenomen >10 mm wordt gemist³⁴.

Door de bovenvermelde sterkten van de colonoscopie is het absolute aantal oorzaaksspecifieke sterfgevallen dat vermeden kan worden, theoretisch hoger dan door FOBT. Bij gelijke kostprijs per gewonnen levensjaar kost veralgemeende colonoscopie in absolute cijfers dan ook een veelvoud van FOBT en legt het een veel zwaarder beslag op de beschikbare capaciteit aan medische voorzieningen (materiaal, personeel en infrastructuur).

Op dit ogenblik is het allesbehalve zeker dat de financiën en de capaciteit beschikbaar zijn of de komende jaren beschikbaar zullen komen³⁵.

Waarom geeft de patiënt de voorkeur?

Er zijn weinig studies uitgevoerd naar de expliciete voorkeur van de doelgroep voor één of andere vorm van screening op colorectale kanker³⁶.

Bij onderzoeken naar de voorkeur bij ambulante patiënten in eerstelijnspraktijken komt FOBT steeds naar voor als het type onderzoek dat hun voorkeur krijgt of waarvan het meest waarschijnlijk is dat zij het willen ondergaan³⁷.

Colonoscopie komt op de tweede plaats. Andere methoden (sigmoidoscopie, bariumcontrast) of combinaties van methoden vonden veel minder bijval³⁸.

Patiënten zijn gevoeliger voor wat het onderzoek hen zelf gaat kosten dan voor de kenmerken van de tests op zich³⁹.

FOBT of optische colonoscopie als eerstekeuzescreeningsmethode?

Bij de keuze tussen deze twee methodes hebben de auteurs een groot aantal factoren overwogen (zie bijlage 2). Uiteindelijk opteerden ze voor FOBT als screeningsinstrument omdat de eenvoud van de test beter aansluit bij het concept van screening op zich.

Een bijkomend belangrijk argument is de haalbaarheid om de FOBT binnen enkele jaren voor heel Vlaanderen vlot beschikbaar te stellen. Om hetzelfde te verwezenlijken voor colonoscopie zou het huidige aantal colonoscopies binnen enkele jaren moeten verdubbelen, terwijl de huidige kwaliteit van uitvoering behouden zou moeten worden. Wat kostprijs, beschikbaarheid van gastro-enterologen en infrastructuur betreft, lijkt het ons heel onwaarschijnlijk dat dit kan worden verwezenlijkt.

Ten slotte is de laagdrempeligheid van de FOBT-test een doorslaggevend argument. Voor een FOBT kan de kostprijs voor de patiënt vrij nauwkeurig worden berekend: ongeveer € 2 voor de Hemocult II®, en eventueel het remgeld van een raadpleging (minder dan € 6). Als er op termijn een Vlaams programma komt, dan zal de kost van die FOBT ook vlot door de Vlaamse Gemeenschap kunnen worden gedragen.

Op dit ogenblik is het niet mogelijk om een schatting te geven van wat een screeningscolonoscopie de mensen gaat kosten. Er zijn immers veel verschillende voorbereidingen nodig: verdovingen, supplementen, al dan niet voorafgaande consulten bij gastro-enteroloog en anesthesist, en dergelijke meer. Omdat wij voorstander zijn van gelijke en lage toegang tot preventieve gezondheidszorg, geven wij daarom de voorkeur aan FOBT.

Optische colonoscopie is wel een alternatief voor die patiënten die na een volledige risicocommunicatie over FOBT, de voorkeur geven aan een meer betrouwbare screeningsmethode. De sensitiviteit is sterk afhankelijk van de uitvoerder en de voorbereiding. Het opzetten van een systeem van kwaliteitsbewaking is daarom nodig.

Organisatie van de screening

Doelgroep

Screening door FOBT is de aanbevolen methode voor mensen zonder verhoogd risico. Voor de huisarts de test aan zijn patiënten aanbiedt, sluit hij uit dat die persoon behoort tot een groep met verhoogd risico (zie ook bijlage 3 voor de beslisboom). De eerste gevallen van colorectale kanker treden op vanaf 40 jaar. In de meeste gevallen zijn er dan *familiale antecedenten* van colorectale kanker.

De huisarts gaat bij iedere patiënt ouder dan 40 jaar na of er eerste-
graadsverwanten zijn met colorectale kanker en of die behoort tot
een groep met verhoogd risico.

Zijn er eerstegraadsverwanten bij wie de diagnose voor 60 jaar werd gesteld, dan is optische colonoscopie het aanbevolen screeningsonderzoek. Hetzelfde geldt voor alle mensen met meer dan één eerstegraadsverwant met colorectale kanker, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld (*niveau van bewijskracht 3*)⁴⁰.

Volgende groepen patiënten hebben ook een sterk verhoogd risico op colorectale kanker; FOBT wordt bij hen niet aanbevolen als screeningsmethode:

- erfelijke aandoeningen: HNPCC, FAP;
- mensen met persoonlijke antecedenten van adenoma-teuze poliepen;
- mensen die al een resectie ondergingen voor colorectale kanker;
- patiënten die al meer dan acht jaar lijden aan colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn;
- patiënten met acromegalie;
- patiënten met ureterosigmoidostomie.

De eerste vier groepen worden meestal al mee behandeld door een gastro-enteroloog. In dat geval bewaakt de huisarts mee dat de voorgestelde opvolging ook effectief plaatsvindt.

Als de patiënten niet (langer) opgevolgd worden door een specialist, dan is het de taak van de huisarts ervoor te zorgen dat de opvolging gebeurt. Het formuleren van concrete richtlijnen voor elk van deze aandoeningen valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

Voor de patiënten met acromegalie is het verband pas recent vastgesteld. Hiervoor bestaan noch aanbevelingen voor de startleeftijd of het type screening, noch voor het interval.

Het cumulatieve risico op colorectale kanker bij patiënten met ureterosigmoidostomie is 24% op 20 jaar. De eerste gevallen werden gemeld 10 jaar na de ingreep. Dat is het tijdstip waarop colonoscopische controle aangewezen is⁴¹.

Een hoog risico op colorectale kanker bestaat ook bij⁴²:

- de combinatie van rectaal bloedverlies met lossere stoelgang en/of verhoogde stoelgangfrequentie die langer dan zes weken duurt;
- veranderingen in stoelgangpatroon, langer durend dan zes weken, ook zonder rectaal bloedverlies;

- rectaal bloedverlies *zonder* anale symptomen;
- anaal bloedverlies bij mensen ouder dan 60 jaar⁴³.

Bij al deze mensen is onmiddellijk colonoscopisch onderzoek aangewezen.

Wij bevelen aan om alle overige mannen en vrouwen vanaf 50 jaar⁴⁴ systematisch FOBT aan te bieden en om FOBT nog steeds systematisch aan te bieden na de leeftijd van 74 jaar, tenzij de levensverwachting duidelijk beperkt is⁴⁵.

We bevelen ook aan om FOBT aan te bieden bij mannen en vrouwen vanaf 40 jaar, indien zij één eerstegraadsverwant hebben bij wie de diagnose van colorectale kanker gesteld werd na de leeftijd van 60 jaar (*niveau van bewijskracht 3*)⁴⁶.

Met welk interval gebeurt screening met FOBT

bij mensen zonder verhoogd risico?

Zowel jaarlijks als tweejaarlijks screenen heeft in gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek (RCT's) en andere klinische studies zijn effectiviteit bewezen. Er zijn aanwijzingen dat jaarlijks screenen iets meer tumoren opspoorde in een vroegtijdig stadium⁴⁷.

Tweejaarlijks screenen zal zowel voor de huisartsenpraktijken als het gezondheidszorgsysteem in zijn geheel de minst zware impact hebben. Ook voor de doelgroep is dit het minst belastend. Een deel van de belasting voor de huisartsen is dat iedere patiënt uitgebreid moet worden geïnformeerd. We verwachten dat die belasting kleiner wordt naarmate het onderzoek ingeburgerd geraakt.

Er zijn aanwijzingen dat frequenter screenen een negatief effect heeft op de compliance⁴⁸.

Gezondheidseconomische studies wijzen er unaniem op dat tweejaarlijkse screening kostenefficiënter is dan jaarlijkse screening.

In een aantal huisartsenpraktijken is een jaarlijks preventief onderzoek ingeburgerd geraakt. Maar ook daar merken de auteurs dat het feitelijke interval meestal langer dan 12 maanden is. Jaarlijks aanbevelen zou dan als resultaat hebben dat het feitelijke interval ergens tussen 12 en 24 maanden zal liggen.

Bij mensen zonder verhoogd risico en met een negatieve FOBT bevelen we aan om die regelmatig te herhalen, met een interval van minimaal 12 en maximaal 24 maanden. Na een negatieve colonoscopie wordt de screening na tien jaar hervat.

Welke informatie moet de huisarts geven voor hij de FOBT meegeeft?

De huisarts kan zijn, vaak op lange termijn opgebouwde, vertrouwensrelatie met de patiënt bestendigen als hij zijn patiënt volledig informeert over het mogelijke voorkomen van colorectale kanker en de bedoeling, beperkingen en nadelen van het screeningsonderzoek. Dit kan zonder nadelig effect op de globale participatie (*niveau van bewijskracht 3*)⁴⁹.

De individuele patiënt kan wel gevoelig zijn voor informatie over voor- en nadelen van de screening⁵⁰.

Bij het informeren van de patiënt bespreekt de huisarts de volgende punten.

Wat is de bedoeling van de screening?

Colorectale kanker geeft vaak pas laatstijdig klachten. Door te screenen vindt men tumoren in een vroegtijdig stadium waardoor de prognose beter is: minder mensen zullen eraan overlijden. De screening spoort bloed op in de stoelgang. Colorectale kankers bloeden af en toe. Door het opsporen van bloed, gevolgd door verdere onderzoeken en behandeling, verkleint men de kans met ongeveer één vierde dat de patiënt aan colorectale kanker overlijdt. Daarvoor moet het onderzoek wel om de twee jaar herhaald worden.

Hoe groot is de kans dat die persoon colorectale kanker krijgt?

Eén persoon op veertig zal colorectale kanker krijgen; iets minder dan de helft zal ten gevolge van colorectale kanker overlijden. De kans dat iemand de komende twee jaar colorectale kanker zal krijgen, is vier per duizend⁵¹.

Hoe groot is de kans op een positief resultaat?

Bij ongeveer twee patiënten op honderd zal de test positief zijn. Bij positiviteit van de test is het aangewezen een colonoscopie te laten uitvoeren. Daarbij zal in één geval op zes kanker gevonden worden⁵². Tijdens de colonoscopie kunnen ook poliepen ontdekt worden, die meteen verwijderd kunnen worden. Zonder deze behandeling zou een deel daarvan ook kanker geworden zijn. Als men de test om de twee jaar blijft uitvoeren, dan zal ongeveer 5% van de mensen minstens eenmaal een positieve test hebben.

Hoe groot is de kans dat bij een negatief resultaat de ziekte toch aanwezig is?

Ongeveer de helft van de mensen met colorectale kanker zal een negatieve test afleveren⁵³. De patiënt moet dan ook de boodschap krijgen dat hij bij het optreden van gastro-intestinale klachten toch zijn huisarts moet raadplegen.

Wat zijn de voordelen, nadelen en risico's van een colonoscopie?

Tijdens een colonoscopie zal 90-95% van alle kankers ontdekt worden. Op dat ogenblik kan daarvan een staal genomen worden; in een aantal gevallen kunnen beginnende kankers en grote poliepen (die kanker zouden kunnen worden) verwijderd worden.

Als de colonoscopie normaal blijkt te zijn, dan kan tien jaar gewacht worden voor het volgende screeningsonderzoek uitgevoerd moet worden. Bij de voorbereiding voor een colonoscopisch onderzoek moet de patiënt enkele dagen op voorhand een dieet volgen en moet het colon vanaf de dag daarvoor voorbereid worden door laxeermiddelen. Dit kan op verschillende manieren gebeuren. Deze voorbereiding is voor heel wat mensen lastig en vermoeiend. Door de laxeermiddelen krijgen een aantal mensen last van darmkrampen. De patiënt moet meestal opgenomen worden in een dagkliniek. Omdat sedatie vaak toegepast wordt, mag de patiënt die dag zelf ook niet meer autorijden. Als patiënten na een positieve FOBT colonoscopisch worden onderzocht, dan zal er zich bij één op vijfhonderd colonoscopies een complicatie voordoen.

Kostprijs van de FOBT?

Een Hemoccult II® kost op dit ogenblik ongeveer € 2. Dit moet door de patiënt zelf betaald worden. Als de huisarts zelf de test ontwikkelt en afleest, dan komt daar nog € 1,48 bij⁵⁴. Het remgeld daarop bedraagt € 0,37.

Waar moet de patiënt nog op letten bij voorbereiding en uitvoering van FOBT?

Als de arts het verantwoord vindt, worden niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca (NSAID's) en acetylsalicylzuur (ASA) gestopt zeven dagen voor en ook tijdens het afnemen van de FOBT. Hetzelfde geldt voor automediatie van NSAID's en ASA, en vitamine C (voor gFOBT).

Verdere procedure?

Als de FOBT negatief is, dan moet deze binnen de twee jaar herhaald worden, tenzij vroeger gastro-intestinale klachten optreden.

Welke voorzorgen moet de patiënt nemen bij het uitvoeren van een FOBT?

Klassiek wordt bij gFOBT aangeraden om bepaalde voedingsmiddelen en geneesmiddelen te vermijden. Dit is vooral gebaseerd op theoretisch verwachte interacties met voedingswaren. Dit advies moet maximaal drie dagen voor de tests tot aan de laatste test worden toegepast.

Een vergelijking⁵⁵ van de dieetinstructies in RCT's⁵⁶ toont dat ook binnen deze richtinggevende studies inhoudelijk verschillende instructies werden gegeven. Men zou kunnen verwachten dat het opleggen van dieetmaatregelen enerzijds de respons zou verlagen en anderzijds het aantal vals-positieve tests zou beperken. Klinische studies die dit nagingen, konden dit niet bevestigen⁵⁷.

Het geven van complexe dieetinstructies verzaamt de werkbelasting van de artsen. Ook ondersteunende folders worden daardoor complexer om op te stellen, te begrijpen en toe te passen. Anderzijds tillen huisartsen wel zwaar aan vals-negatieve resultaten.

We bevelen aan om bij gFOBT enkel het gebruik van vitamine C-houdende producten vooraf te stoppen (niveau van bewijskracht 3). We raden de patiënt af om op eigen initiatief NSAID's en ASA in te nemen.

Wat moet er gebeuren na een positieve FOBT?

In de drie RCT's met bewezen effect op oorzaaksspecifieke mortaliteit was colonoscopie veruit het meest uitgevoerde opvolgonderzoek⁵⁸.

We bevelen aan dat elke positieve FOBT opgevolgd wordt door een volledig colonoscopisch onderzoek (niveau van bewijskracht 1).

Is dit voor de huisartsen aanvaardbaar en toepasbaar?

Uit een schriftelijke bevraging (zie de totstandkoming op blz. 353; het volledige rapport is op vraag beschikbaar) bij een steekproef van Vlaamse huisartsen blijkt dat 36% van de respondenten om de twee jaar een FOBT zou aanbevelen aan hun patiënten zonder verhoogd risico, 22% zou een colonoscopie aanbieden en 34% vond dat deze groep niet benaderd moest worden.

Wanneer werd gepolst naar hun voornemen om screening op colorectale kanker systematisch in de praktijk toe te passen, dan vermeldde 20% dit nu al te doen, 4% plande de toepassing binnen de maand te starten, 29% nog binnen het halfjaar en 27% was het van plan maar op een langere termijn dan zes maanden en/of onder bepaalde voorwaarden. De beschikbaarheid van een duidelijke aanbeveling werd het vaakst als voorwaarde vernoemd.

Tijdens een praktijkproject in twee opleidingspraktijken bleek het vlot toepasbaar om FOBT opportunistisch mee te geven tijdens andere contacten⁵⁹.

Hoe moet de huisarts dit in zijn praktijk waarmaken?

Taken van de huisarts in kankerpreventie

Voor de individuele patiënt kan kankerpreventie een groot verschil uitmaken voor zijn verdere levensloop. De gemiddelde levensverwachting van de hele bevolking wordt niet substantieel beïnvloed door kankerpreventieacties.

- De huisarts moet de *individuele risicofactoren kennen* (familiale en persoonlijke voorgeschiedenis, huidige problemen) en zal daarmee rekening houden bij het opstellen van een beleid voor screening bij elk individu. Deze individuele risico's communiceren aan de patiënt zal de participatie aan screeningsprogramma's verhogen⁶⁰.
- *Coördinatie van preventieve onderzoeken en boodschappen*: een huisarts is een coördinator in de preventieve zorg en kan verschillende preventieve handelingen gelijktijdig aanbieden. Hij maakt samen met de patiënt een planning op wanneer welk onderzoek plaatsgrijpt en volgt op of dit ook werkelijk is gebeurd.
- *Opvolgen van screeningspositieven*: een huisarts moet over de nodige communicatievaardigheden beschikken om patiënten te kunnen motiveren en te begeleiden bij een positieve screeningstest. Bij een positieve screeningstest bewaakt de huisarts de verdere opvolging en geeft informatie aan de patiënt over de betekenis van deze positieve test.
- *Opvolgen van screeningsnegatieven*: na een negatieve FOBT herhaalt de huisarts de informatie die hij op voorhand al gaf, namelijk dat de test niet alle kankers ontdekt. Als afwijkingen in het stoelgangpatroon langer dan zes weken aanhouden of als er bloed in de stoelgang zit, dan moet de patiënt contact opnemen met de huisarts. Na een negatieve colonoscopie plant de huisarts dat de screening na tien jaar hervat wordt.

Bereiken van de doelgroep

Als beheerder van het medisch dossier van de patiënt zorgt de huisarts voor een geïndividualiseerd preventief beleid in functie van het persoonlijke risico van zijn patiënten. Bij iedere patiënt met een globaal medisch dossier (GMD), ouder dan 40 jaar, gaat hij daarom in eerste instantie systematisch na of er sprake is van een verhoogd risico. Zijn elektronisch medisch dossier (EMD) moet hem daarop attent maken. Hij vraagt specifiek naar familiale antecedenten van colorectale kanker en naar de persoonlijke antecedenten van adenomateuze poliepen, colorectale kanker, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Ook patiënten met acromegalie en met ureterosigmoidostomie worden uitgesloten van FOBT-screening.

Op basis van de aan- of afwezigheid van een verhoogd risico wordt een verschillend preventief beleid opgesteld:

- bij mensen met een verhoogd risico omwille van persoonlijke antecedenten stelt de huisarts een beleid op in overleg met de behandelende specialist;
- bij mensen met één eerstegraadsverwant met colorectale kanker gediagnosticeerd na 60 jaar, start de huisarts onmiddellijk met screening met FOBT om de 12-24 maanden;
- alle andere mensen met eerstegraadsverwanten met colorectale kanker krijgen een colonoscopie aangeboden; de huisarts schrijft dit in de planning in;
- bij personen zonder verhoogd risico wordt vanaf de leeftijd van 50 jaar screening met FOBT gepland; de huisarts vraagt deze mensen spontaan te melden als zich bij eerstegraadsverwanten colorectale kanker zou voordoen;
- voor patiënten die de voorbije twee jaar verschillende malen contact hadden met eenzelfde huisarts, maar hem niet vroegen het GMD te beheren⁶¹, informeert de huisarts toch naar eventuele eerder uitgevoerde screeningsonderzoeken naar colorectale kanker; het beleid is daarbij hetzelfde als voor patiënten met een GMD.

Van iedere GMD-patiënt uit de doelgroep zonder verhoogd risico gaat de huisarts die het GMD beheert, systematisch na of de patiënt vroeger al screeningsonderzoeken naar colorectale kanker liet uitvoeren. Hij start dit door het uitvoeren van een zoekactie in zijn EMD. Voor die patiënten voor wie die zoekactie geen zekerheid opleverde, wordt de vraag persoonlijk gesteld tijdens het eerstvolgende contact. De huisarts zorgt ervoor dat zijn medisch dossierstelsel hem er op dat ogenblik attent op maakt om daarnaar te informeren.

Zowel het opportunistisch aanbieden van FOBT tijdens andere contacten als het versturen van brieven aan patiënten hebben een positief effect op de deelname aan het onderzoek. Wij bevelen huisartsen aan om te starten met *de opportunistische benadering* en dit om de volgende redenen: de FOBT is bij de meeste patiënten nog niet gekend; er moet dan ook veel werk gemaakt worden van risicocommunicatie, motivatie en concrete instructies over het uitvoeren van de test. Persoonlijk contact is hiervoor meer geschikt is dan schriftelijke instructies. Uit de veldtoetsing van de aanbeveling 'Preventie van borstkanker' blijkt ook dat Vlaamse huisartsen weinig geneigd zijn om uitnodigingen of andere brieven naar patiënten te versturen⁶². Zij zien ook op tegen de extra werkbelasting en zijn niet vertrouwd met het genereren van mailings uit hun computerbestand. Het versturen van uitnodigingsbrieven leidde tot ernstige ongerustheid en verstoring van het dagelijks leven⁶³.

De patiënt is nog nooit gescreend

Aan alle patiënten die *nog nooit onderzocht* werden, wordt aangeboden dit onderwerp te bespreken. Bij weigering wordt dit genoteerd in het dossier. Aan de patiënt wordt verteld dat hij het onderwerp op eigen initiatief op elk ogenblik opnieuw mag aankaarten. Als de patiënt het onderwerp wel wil bespreken, dan krijgt hij van de huisarts mondelinge informatie (zie blz. 348). Deze voorlichting wordt aangevuld met het meegeven van een folder die de belangrijkste informatie herhaalt. Is de patiënt gemotiveerd, dan geeft de huisarts een FOBT-set mee. Als de arts het verantwoord vindt, worden NSAID's en ASA gestopt, één week voor en tijdens het afnemen van de FOBT. Hetzelfde geldt voor automedicatie van NSAID's en ASA, en voor vitamine C.

Hemoccult II®-stalen moeten worden afgenomen van droge feces. Het is niet altijd mogelijk het staal op een eenvoudige manier te genereren. De huisarts zal dan ook samen met de patiënt individueel naar oplossingen zoeken. Er moeten drie dagen na elkaar stalen afgenomen worden. Het meegeven van de test wordt genoteerd in het medisch dossier. In geval de huisarts de test niet zelf ontwikkelt en afleest, spreekt hij met de patiënt af hoe die geïnformeerd zal worden over het resultaat. Nadat de huisarts het resultaat van de test ontvangen heeft, bewaakt hij de correcte opvolging:

- bij als normaal geprotocolleerde onderzoeken wordt het volgende onderzoek (twaalf maanden later) in de planning ingeschreven;
- bij alle afwijkende uitslagen neemt hij maatregelen om te garanderen dat de opvolging gebeurt;
- patiënten met vals-positieve FOBT krijgen na de colonoscopie de boodschap dat zij over tien jaar pas opnieuw gescreend moeten worden. De huisarts schrijft dit in de planning in.

De patiënt werd al gescreend

Bij mensen die *al eerder screeningsonderzoeken* naar colorectale kanker lieten uitvoeren, verschilt het beleid naar gelang het type onderzoek en de resultaten van dat onderzoek.

Negatieve FOBT

Bij alle patiënten bij wie de laatste gedocumenteerde negatieve FOBT meer dan twee jaar geleden is, controleert de huisarts de juistheid van deze informatie bij het eerstvolgende contact. Hij polst naar de redenen waarom geen nieuw onderzoek werd uitgevoerd. Hij verkent weerstanden en zoekt samen met de patiënt naar oplossingen. Hij gaat na of de patiënt (nog steeds) een correct beeld heeft

over de voor- en nadelen, risico's en bijwerkingen. Eventuele weigeringen worden genoteerd in het dossier.

Als de patiënt gemotiveerd is, dan volgt de huisarts hetzelfde beleid als hogerop voor een eerste onderzoek. Bij alle patiënten bij wie de laatste gedocumenteerde negatieve FOBT minder dan één jaar geleden gebeurde, zorgt de huisarts ervoor dat er een katebelletje geactiveerd wordt van zodra het aangewezen screeningsinterval voorbij is. Als het laatste onderzoek tussen één en twee jaar geleden werd uitgevoerd, dan biedt de huisarts aan het onderzoek te herhalen.

Colonoscopische screening

Bij iedereen die zich liet screenen door colonoscopie, bepaalt de huisarts zijn beleid op het resultaat van dit onderzoek. Als er bij colonoscopie afwijkingen werden gevonden die de patiënt als 'hoog risico' klasseren, dan volgt opvolging in overleg met de gastro-enteroloog. In alle andere gevallen moet het volgende screeningsonderzoek pas na tien jaar uitgevoerd worden. De huisarts schrijft dit in de planning in.

Complicaties

Bij het gebruik van FOBT als screeningsinstrument zijn er enkele psychologische bijwerkingen: 19% van diegenen die de tests opstuurden, meldde ernstige ongerustheid in de periode voor het ontvangen van de resultaten; bij 18% leidde het tot verstoring van het dagelijkse leven

en 60% van de mensen met een positief testresultaat leed onder ernstige ongerustheid⁶⁴. Bij colonoscopische screening zien we bij 1 op 500 een ernstige bloeding, bij 1 op 1 000 andere ernstige verwikkelingen⁶⁵.

Niveaus van bewijskracht

► Niveau 1

Voor niveau 1 is de voorwaarde dat er minstens twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van goede kwaliteit zijn met gelijklopende resultaten: RCT, onafhankelijke blinde vergelijking van diagnostische test met referentietest of prospectief cohortonderzoek. Ook systematische reviews of meta-analyses van dit soort onderzoek met een hoge consistentiegraad zijn voldoende om dit niveau van bewijskracht te halen.

► Niveau 2

Voor niveau 2 is de voorwaarde dat er minstens twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van matige kwaliteit zijn met gelijklopende resultaten: RCT, onafhankelijke blinde vergelijking van diagnostische test met referentietest, retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek. Ook systematische reviews of meta-analyses van dit soort onderzoek met een hoge consistentiegraad zijn voldoende om dit niveau van bewijskracht te halen.

► Niveau 3

Men kent niveau 3 toe als vergelijkend onderzoek (RCT's) van goede kwaliteit ontbreekt of als de uitkomsten van RCT's en meta-analyses tegenstrijdig zijn. Tot dit niveau behoren ook de expertopinions en consensus binnen de auteursgroep.

(Zie ook: Van Royen P. Niveaus van bewijskracht. Levels of evidence. Huisarts Nu 2002;31:54-7).

Kernboodschappen

- De huisarts gaat bij al zijn patiënten van ouder dan 40 jaar na of zij behoren tot een groep met een verhoogd risico op colorectale kanker. Deze groepen worden opgevolgd op een andere manier dan hieronder beschreven (niveau van bewijskracht 3).
- De huisarts biedt op eigen initiatief om de 12-24 maanden Hemoccult II® aan bij patiënten zonder verhoogd risico vanaf 50 jaar (niveau van bewijskracht 1).
- Het aanbieden van de Hemoccult II® gebeurt naar aanleiding van contacten voor andere redenen (niveau van bewijskracht 1).
- Voorafgaand aan het aanbieden van de Hemoccult II® krijgt de patiënt volledige risicocommunicatie over screening op colorectale kanker (niveau van bewijskracht 3).
- Behandelingen met vitamine C, NSAID en ASA worden onderbroken één week voor en tijdens de dagen van staalafname (niveau van bewijskracht 3).
- Als de huisarts de Hemoccult II® zelf ontwikkelt en afleest, dan rehydrateert hij de stalen niet (niveau van bewijskracht 3).
- Positieve FOBT-resultaten worden steeds gevolgd door een volledig colonoscopisch onderzoek (niveau van bewijskracht 1).

Randvoorwaarden

Integratie in een systeem van kwaliteitsbewaking

Het proactief handelen van de huisarts moet op termijn gekaderd worden binnen een Vlaams programma voor vroegtijdige opsporing van colorectale kanker. Essentiële elementen hierin zijn: consensus over de doelgroepen, intervallen, taakverdelingen en opsporingsmethoden. Voor alle betrokken activiteiten moet een systeem van kwaliteitsbewaking worden ingebouwd. Meer concreet betekent dit onder andere:

- Een centrale registratie van de uitgevoerde onderzoeken dat wordt gekoppeld aan het kankerregister. Dit laat toe een beeld te krijgen van zowel vals-positieve als vals-negatieve tests. Daarnaast kan het gebruikt worden om initiatieven te nemen voor patiënten die zich na een bepaalde periode nog niet lieten onderzoeken, en kan het gebruikt worden als vangnet door de huisarts te verwittigen als een positieve FOBT niet snel wordt opgevolgd door een colonoscopisch onderzoek.
- Het ontwikkelen, doen aanvaarden, toepassen en controleren van criteria voor degelijk uitgevoerde FOBT-tests. Zo zouden ook de labo's de test droog moeten uitvoeren, dus zonder rehydratie.
- Het ontwikkelen, doen aanvaarden, toepassen en controleren van criteria voor degelijk uitgevoerde screenings-coloscopies.
- Er moet voldoende capaciteit beschikbaar zijn voor de algemene implementatie van het programma. Zo zal een veralgemeende toepassing van FOBT in de gekozen doelgroep ongetwijfeld leiden tot een belangrijk aantal positieve tests die allemaal op korte termijn met een totale colonoscopie moeten worden opgevolgd.
- Informatie aan de huisartsen moet intensief en langdurig aangeboden worden ⁶⁶.

In afwachting van een veralgemeend colorectaal screeningsprogramma moet de huisarts voor de uitvoering van screening binnen de eigen praktijk kunnen beschikken over de volgende hulpmiddelen:

- een informatieve patiëntenfolder over de verschillende mogelijkheden voor opsporing;
- een meer technische patiëntenfolder over de correcte uitvoering van FOBT.

Ondersteuning door medische software

Een veralgemeende screening in heel Vlaanderen kan tot driehonderd sterfgevallen aan colorectale kanker per jaar vermijden. Vanuit het perspectief van de huisarts lijken de resultaten veel geringer ⁶⁷. Het is dan ook essentieel dat hij

zo min mogelijk extra taken zelf moet uitvoeren. Daarvoor moet de bestaande medische software worden aangepast, zodat de huisarts in staat is zijn doelgroep te selecteren en de volledige uitvoering van de tests en opvolgonderzoeken te bewaken.

De resultaten van elders uitgevoerde tests moeten ook automatisch ingevoerd worden in het EMD, zodat zij in aanmerking worden genomen in het verdere beleid van de patiënt.

Informatie aan de bevolking

Omdat het een nieuw onderzoek is, moet de informatieve taak van de huisarts verlicht worden door volledige en objectieve informatiecampagnes aan de bevolking.

Gezondheidseconomische analyse

Het KCE-rapport over colorectale kanker bevatte ook een uitgebreide gezondheidseconomische analyse. De belangrijkste conclusie is dat een jaarlijks of tweemaaljaarlijks screeningsprogramma met FOBT een kosteffectieve interventie is, indien elke afwijkende test opgevolgd wordt door een colonoscopie ⁶⁸. Daarbij ging men wel uit van een georganiseerd screeningsprogramma met invulling van alle randvoorwaarden.

De kosten-batenverhouding wordt vooral gunstig beïnvloed bij gebruik van ruimere intervallen tussen de tests, het gebruik van meer specifieke tests en de kostprijs van deze tests. Hiermee heeft de auteursgroep bij haar keuzes duidelijk rekening gehouden. Alleen bij de keuze van de leeftijdsgrenzen hebben we de consensus binnen de Vlaamse werkgroep zwaarder laten doorwegen.

Researchagenda

- Wat is het effect van het voortzetten van screening na de leeftijd van 75 jaar? Wat is het effect op de oorzaaksspecifieke mortaliteit en op de levenskwaliteit in deze leeftijdsgroep? Komen complicaties ten gevolge van colonoscopie na positieve FOBT vaker voor boven 75 jaar?
- Wat zijn de effecten van het onmiddellijk aanbieden van colonoscopie bij mensen met familiale antecedenten (uitgezonderd genetische vormen)?
- Wat is de waarde van immunologische FOBT als screeningsinstrument in grote bevolkingsgroepen? Wat zijn de meerwaarde en de bijkomende kostprijs ten opzichte van guaiac-tests?
- Wat zijn de effecten op de kostprijs, respons en kwaliteit (sensitiviteit en specificiteit) van de tests als de test

rechtstreeks naar de patiënten opgestuurd wordt? En wat zijn de verschillen met verspreiding via de huisarts?

Totstandkoming

Auteurs

De auteursgroep bestaat uit drie huisartsen: Frans Govaerts, Lieve Deturck, Pat Wyffels. Tussen 2000 en 2007 werkten zij achtereenvolgend aan de basistekst van de aanbeveling. Er werd bewust geopteerd om alleen huisartsen in de auteursgroep op te nemen: het zijn immers de huisartsen die bewust moeten kiezen welk screeningsonderzoek zij aan hun patiënten voorstellen (wat de kernvraag is van deze aanbeveling). Die vraag werd bij voorkeur beantwoord zonder rechtstreekse inbreng van andere belanghebbenden.

Literatuur

Een eerste versie van de aanbeveling werd in 2003 door de toenmalige Vlaamse validatiecommissie beoordeeld als onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Dit kon ruim verholpen worden toen het KCE zijn rapport over screening op colorectale kanker uitbracht⁶⁹. We maakten dan ook dankbaar gebruik van de evidentietabellen uit dit rapport.

Voor de vragen naar *manieren om de compliance voor screening te verhogen* en *wat de meerwaarde van de huisarts is*, was de literatuur al onderzocht vóór het rapport van het KCE verscheen. De doorzochte databank was Pubmed; de zoekactie werd uitgevoerd op 4 augustus 2006 met volgende termen: (Colorectal Neoplasm AND (Mass Screening OR Screening OR Prevention)) AND (Primary Health Care OR Physicians, Family OR Family Practice) AND (Compliance) met volgende beperkingen: met abstract, Humans en Clinical Trial of meta-analyse of RCT. Alle abstracts (7) werden overlopen en beoordeeld op mogelijke relevantie voor de vraag. De behouden artikels werden kritisch gescoord met het formulier voor RCT's van de Dutch Cochrane Center (www.cochrane.nl/index.html).

Andere klinische vragen kwamen in het rapport niet aan bod en werden daarom apart door de auteurs onderzocht. Met betrekking tot de indicaties voor onmiddellijke doorverwijzing voor colonoscopie werd op 27 december 2006 een zoektocht gevoerd in Pubmed met als zoektermen: Referral AND Guidelines AND Colorectal Cancer. De 76 hits screenen we visueel op zoek naar de meest recente guidelines. De meest recente guideline vroegen we op voor verdere kritische evaluatie⁷⁰.

De gegevens over de complicaties van colonoscopie werden op de volgende manier verkregen: op 30 april 2007 werd Pubmed doorzocht met als query "Colonoscopy" AND "Risk" AND "Clinical Trial" OR Meta-analysis OR RCT met volgende beperkingen: met abstract, in het Engels. Daarnaast vonden we in Clinical Evidence gegevens over één systematische review. Op basis van het abstract werden zes relevante artikels besteld.

Gegevens over setting, indicaties voor colonoscopie, omschrijvingen, aantallen en percentages plaatsten we in een overzichtstabel. De cijfers die het meest aansloten bij de situatie 'screening', behielden we voor de aanbeveling.

Een aantal belangrijke vragen kon niet op basis van literatuurgegevens alleen worden beantwoord, namelijk de beginleeftijd, het type FOBT, het interval en de plaats van de aflezing van de test. Voor deze vragen pasten de auteurs een consensusprocedure toe. De hoofdauteur stuurde naar de twee andere auteurs per vraag een basistekst door. Daarin beschreef hij het beslissingsconflict, aangevuld met de doelstellingen, alternatieven, consequenties van de alternatieven en beschikbare wetenschappelijke gegevens. De andere auteurs vulden de basistekst aan en gaven een gemotiveerde voorkeur voor één van de alternatieven (*op vraag beschikbaar*). Was er consensus over het alternatief, dan kwam dit onmiddellijk in de aanbeveling terecht. Zo niet, dan modereerde de hoofdauteur tot er consensus was over de gekozen optie.

Sinds 2006 bestaat er een Vlaamse Werkgroep Darmkankeropsporing met daarin onder andere gastro-enterologen, radiologen, huisartsen en epidemiologen. De belangrijkste opties uit de aanbeveling werden in deze groep getoetst. Leden van de groep kregen ook de kans om als expert commentaar te geven.

Het KCE-rapport bevatte ook een tabel met FOBT-tests. Uit deze tabel behielden we voor deze aanbeveling alleen die tests waarvan invoerder of producent ons expliciet bevestigden dat het product voor huisartsen beschikbaar was.

De elementen voor het onderdeel Randvoorwaarden haalden we uit de eerste versie en de vrije commentaren van de schriftelijke veldtoetsing (*op vraag verkrijgbaar*).

Eerste werktekst

De eerste versie van de nieuwe aanbevelingstekst werd besproken op de vergadering van de commissie Aanbevelingen van 14 december 2006. Na grondige herwerking volgens de door de commissie gemaakte opmerkingen werd de tekst opnieuw aan de commissie voorgelegd. Deze keurde de tekst, mits enkele mineure aanpassingen, goed

op 31 mei 2007. De tekst werd vervolgens voorbereid om aan te bieden aan de experts.

Experttoetsing

Volgende experts gaven commentaar op de werktekst: prof. dr. Marc Peeters (Vakgroep Inwendige ziekten – Universiteit Gent), dr. Ralph Crott (EORTC), dr. Chris De Laet (KCE), dr. Stefaan Gryspeerdt (Departement Radiologie – SZ Roeselare), prof. dr. Eric Van Cutsem (Departement Fysiopathologie – KU Leuven), prof. dr. Sabine Tejpar (Departement Fysiopathologie – KU Leuven), prof. dr. P. Lefere (Departement Radiologie – SZ Roeselare), en het Agentschap van de Vlaamse Gemeenschap (Karen Colaert en Pieter Vandenbulcke).

De opmerkingen van de experts kwamen terecht in een overzichtstabel. De hoofdauteur maakte een voorstel van reactie op de opmerkingen en paste de aanbevelingstekst aan. De tabel met de reacties en de aangepaste aanbeveling werden voor goedkeuring doorgestuurd naar de andere auteurs. Die gingen volledig akkoord met de aangebrachte veranderingen. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Toetsing op het terrein

In de zomer 2006 voerde Domus Medica vzw een schriftelijke enquête uit bij duizend leden. De gebruikte vragenlijst bevatte onder andere items die peilden naar:

- attitude ten opzichte van het systematisch benaderen van vijftigplussers zonder verhoogd risico en personen met een verhoogd risico op colorectale kanker;
- attitude ten opzichte van het zelf screenen versus georganiseerde screening;
- attitude en kennis ten opzichte van de screeningsmethode;
- knelpunten in screeningsmethoden;
- het huidige screeningsgedrag.

Van de duizend aangeschreven leden stuurden er 351 een ingevulde vragenlijst terug. De meest relevante resultaten van deze enquête zijn beschikbaar op: www.domus-medica.be/aanbevelingen.

De aanbeveling werd tevens besproken door de redactie van Huisarts Nu. De redactie gaf voornamelijk suggesties om de tekst vlotter leesbaar te maken.

Validatie

De tekst werd na verwerking van de gegevens uit de expertronde, de schriftelijke toetsing en de suggesties van de redactie van Huisarts Nu, in december 2007 aangeboden

aan CEBAM voor validatie. De validatiecommissie valideerde na herwerking van de door haar gemaakte opmerkingen de aanbeveling goed in mei 2008.

Indicaties voor aanpassingen

Op het ogenblik dat deze versie van de aanbeveling werd ontwikkeld, bereidde een werkgroep van het kabinet Volksgezondheid van de Vlaamse regering een programma voor dat screening in Vlaanderen wil veralgemenen. De implementatie wordt voorbereid in een pilootproject dat het antwoord zoekt op de researchvraag over de effecten van verschillende kanalen voor distributie van de tests. Na het afronden van het pilootproject zal het programma definitief worden vastgelegd. De kans is groot dat een aantal aspecten van deze aanbeveling op dat ogenblik moeten worden aangepast.

In 2008 verwachten we ook de publicatie van een aantal klinische studies die sigmoidoscopie als screeningsinstrument onderzochten. De resultaten van deze studies kunnen mogelijk ook aanleiding geven voor aanpassingen van de aanbeveling.

Er komen ook voortdurend nieuwe immunochemische en moleculaire tests op de markt. Vanaf 2008 zullen we, in het kader van de jaarlijkse opvolg rapporten voor deze aanbeveling, ook gericht op zoek gaan naar klinische studies met deze tests. Als zou blijken dat er tests bestaan met een hogere positief en negatief predictieve waarde dan gFOBT, dan zal de aanbeveling vervroegd herzien worden.

Procedure opvolg rapport

De hoofdauteur (Frans Govaerts) stelde op basis van de kernboodschappen van deze aanbeveling een reeks zoekstrategieën op. Hij bewaart die in zijn versie van MyNCBI. Maandelijks herhaalt hij de zoekacties, op zoek naar nieuwe relevante artikels. Hij beoordeelt op basis van de abstracts of het artikel eventueel een reden kan zijn voor een vervroegde herziening. Die artikels bestelt hij en leest hij kritisch volgens het aangewezen stramien van het Dutch Cochrane Center (www.cochrane.nl/index.html). Indicaties voor vervroegde herziening zijn onder andere het beschikbaar komen van significant betere tests en de publicaties van studies van hogere kwaliteit die de kernboodschappen van de aanbeveling ondergraven.

Als de hoofdauteur van oordeel is dat de aanbeveling vervroegd moet worden herzien, dan bespreekt hij dit met de commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw. Het is deze commissie die definitief beslist.

Daarnaast rapporteert hij jaarlijks aan de commissie conform de geldende werkwijze.

Financiering

Deze aanbeveling kwam tot stand met subsidie van de Vlaamse overheid via het convenant tussen de Vlaamse overheid en Domus Medica. De financierende overheid heeft op geen enkel ogenblik en op geen enkele manier

invloed uitgeoefend op de inhoud van de aanbeveling. De auteurs hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend. Er is geen belangenconflict gekend.

Opmerkingen in verband met deze aanbeveling kunnen per e-mail gericht worden aan Martine Goossens, secretariaat Aanbevelingen: martine.goossens@domusmedica.be

DEZE AANBEVELING KWAM TOT STAND ONDER DE COÖRDINATIE VAN DE COMMISSIE AANBEVELINGEN VAN DOMUS MEDICA (PROF. DR. PAUL VAN ROYEN, DR. AN DE SUTTER, DR. JAN MICHELS, DR. LIEVE PEREMANS, DR. HILDE PHILIPS, DR. KRISTIEN DIRVEN, DR. FRANS GOVAERTS, DR. NATHALIE VAN DE VYVER EN MARTINE GOOSSENS) EN MET DE STEUN VAN DE VLAAMSE GEMEENSCHAP.

Bijlage 1: Niet-aanbevolen screeningsmethoden

Flexibele sigmoidoscopie

Flexibele sigmoidoscopie wordt niet aanbevolen om de volgende redenen:

- Op dit ogenblik zijn de wetenschappelijk studies van lagere kwaliteit dan die met FOBT ⁷¹.
- Het onderzoek zelf is relatief eenvoudig aan te leren, maar er is grote variatie in kwaliteit bij de uitvoering; dit vraagt om het opzetten van een systeem van kwaliteitsbewaking.
- Hoewel, onder andere in de Verenigde Staten, dit onderzoek uitgevoerd wordt in de eerste lijn, is dit niet ingeburgerd in de Vlaamse huisartsenpraktijken. Er moet dus bijna altijd verwezen worden. Gastro-enterologen zullen dan waarschijnlijk de voorkeur geven aan volledige colonoscopie, vooral als ze rekening houden met het feit dat het vinden van distale tumoren bij sigmoidoscopie ook een indicatie is voor volledige colonoscopie.
- Er is geen rechtstreeks effect op het vinden van tumoren in de rechtercolonehelft, waar minstens één kwart van alle tumoren zit ⁷². Het vinden van kanker of poliepen in de linkercolonehelft is wel indicatie voor volledige colonoscopie.

Al deze nadelen wegen zwaarder door dan de voordelen:

- de eenvoudigere voorbereiding ten opzichte colonoscopie: twee lavementen, meestal geen sedatie nodig;
- tegenover FOBT: de mogelijkheid van biopsie; name;
- er zijn aanwijzingen voor een 50% vermindering van de oorzakspecifieke sterfte ten gevolge van tumoren in de linkercolonehelft.

Dubbel contrast barium RX

Dubbel contrast barium RX wordt niet aanbevolen om de volgende redenen:

- de klinische studies zijn van lagere kwaliteit dan die met FOBT ⁷³;
- de sensitiviteit is lager dan die van optische colonoscopie;
- de voorbereiding is even belastend als die voor colonoscopie: dieetbeperkingen, lavementen of laxeremiddelen (met kans op elektrolytenstoornissen);
- bij vermoeden van afwijkingen is nog colonoscopie nodig;
- de patiënten worden blootgesteld aan straling.

Dit weegt zwaarder door dan de voordelen:

- meer sensitief dan FOBT ⁷⁴;
- het volledige colon wordt onderzocht;
- het is goedkoper en veiliger dan colonoscopie.

Virtuele colonoscopie

Virtuele colonoscopie wordt niet aanbevolen om de volgende redenen:

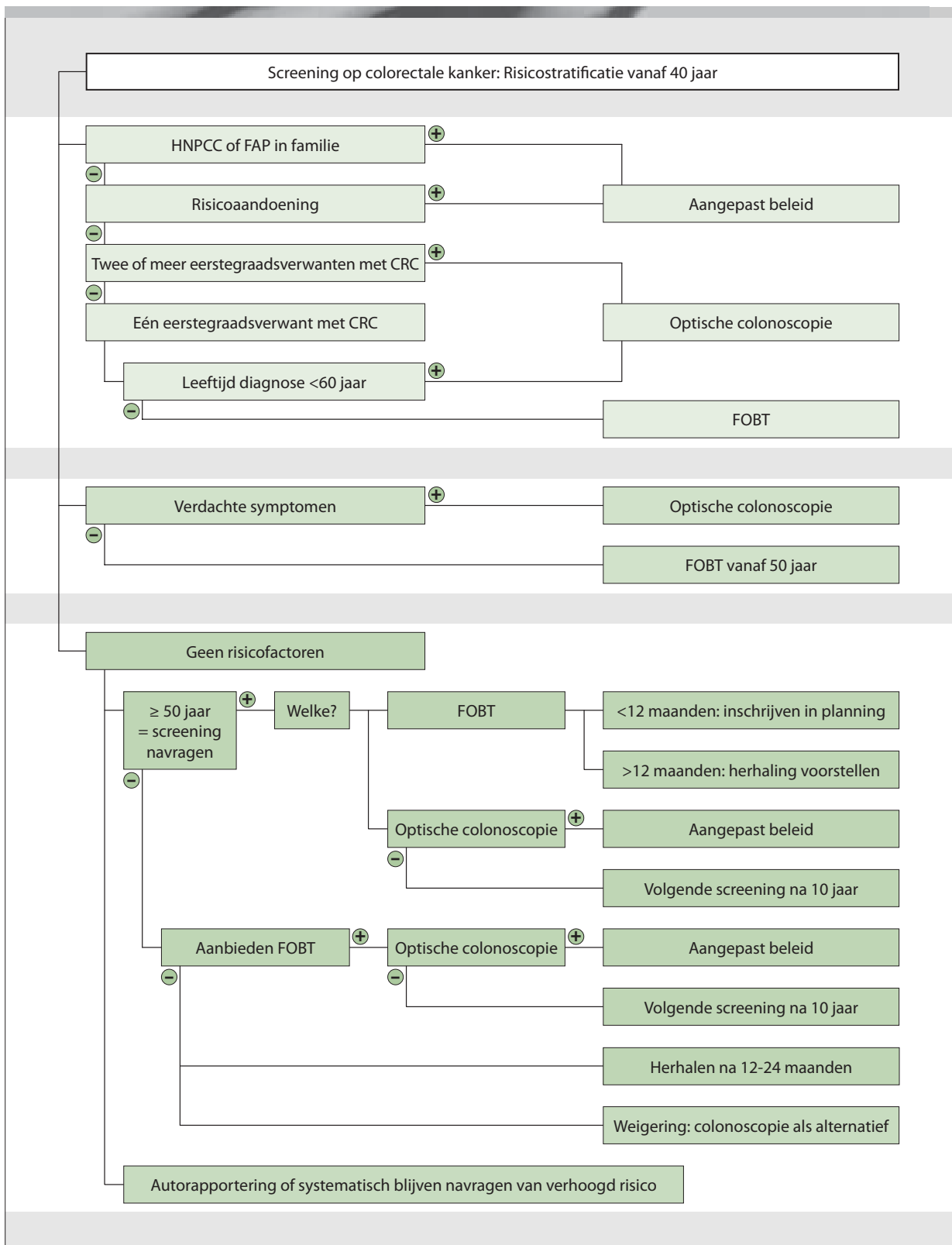
- de klinische studies zijn van lage kwaliteit;
- de sensibiliteit is ongeveer gelijk met optische colonoscopie, maar ook sterk afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker en de kenmerken van de apparatuur;
- de voorbereiding is bijna even belastend als voor colonoscopie: dieetbeperkingen, lavementen of laxeremiddelen (met kans op elektrolytenstoornissen); meestal is geen sedatie nodig;
- de mensen worden blootgesteld aan straling;
- bij vermoeden van afwijkingen is nog colonoscopie nodig.

Voor meer informatie over virtuele colonoscopie verwijzen we naar het artikel 'Virtuele CT-colonoscopie: The second best total colon examination technique' in dit nummer op blz. 363.

Bijlage 2: Afweging FOBT of colonoscopie

FOBT	Optische colonoscopie
Sterkste wetenschappelijke onderbouw (langlopende RCT's)	Geen RCT's gepubliceerd
Effect screening gekwantificeerd	
Niet-invasief	Invasief Belastende voorbereiding: restenarme voeding, leegmaken colon, verdoving
Geen complicaties	Complicaties: perforaties en bloedingen Eén colonoscopie op vijfhonderd: een ernstige bloeding Eén colonoscopie op duizend: andere ernstige verwikkelingen
Bij een positieve FOBT is er een grotere a priori kans op afwijkingen bij colonoscopie. Hierdoor wordt de capaciteit aan colonoscopies beter benut.	Kleinere a priori kans op afwijkingen, er zijn meer colonoscopies nodig om een gelijk aantal afwijkingen te vinden en te behandelen. De beschikbare capaciteit wordt minder goed benut.
Lage kostprijs voor de patiënt	Kostprijs voor de patiënt is hoger en op dit ogenblik sterk afhankelijk van het ziekenhuis en de arts. Dit verhoogt de drempel, vooral voor mensen die er financieel zwakker voorstaan.
Kan thuis worden uitgevoerd.	Opname in daghospitaal is nodig.
Geen aanpassingen in de voeding nodig	Restenarme voeding voor het onderzoek
Eerste keuze bij de huisartsen	Tweede keuze bij huisartsen
De specificiteit van de droge test is 97,7%; de positieve likelihoodratio is 35,1. Negatief predictieve waarde is 99,7%.	
Kans op vals-positieven	
Kans op vals-negatieven Sensitiviteit 46-92%, stijgt bij herhalen Negatieve likelihoodratio is 0,2	2% vals-negatieven voor adenoom >10 mm Sensitiviteit afhankelijk van voorbereiding en uitvoerder 5-30% van de onderzoeken bereikt cecum niet
Drie opeenvolgende dagen staalafname	Onderzoek zelf één dag inactief, dagen daarvoor wel restenarme voeding
Plaats van bloeding niet vast te stellen	Biopsiename en verwijderen van letsels mogelijk, waardoor incidentie daalt.
Om de twee jaar te herhalen	Ten vroegste om de tien jaar herhalen

Bijlage 3





AANBEVELING
SCREENEN OP COLORECTALE KANKER
BIJ PERSONEN ZONDER VERHOOGD RISICO



Noten

noot 1

'Case-fatality-rate': de proportie mensen met een aandoening die ten gevolge van die aandoening overlijdt. Momenteel zijn geen courante data beschikbaar om dit te meten. Hiervoor is een koppeling nodig van het kankerregister met de registers met data en reden van overlijden.

noot 2

Volgens data van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) worden er in Vlaanderen per jaar ongeveer 40 000 Fecaal Occult Bloed Tests (FOBT's) uitgevoerd door huisartsen. Ongeveer een vierde (1,5 miljoen) van alle Vlamingen zit in de doelgroep 50-74 jaar die om de twee jaar een FOBT aangeboden zou moeten krijgen. Op basis van de IMA-gegevens gebeurt dat hooguit bij één op 18. Zelfs als we er rekening mee houden dat een deel van de doelgroep al voor andere indicaties colonoscopisch onderzocht wordt, dan nog is het duidelijk dat er nog heel wat werk aan de winkel is voor de huisartsen. Het uitvoeren van deze aanbeveling kan de volgende jaren vlot opgevolgd worden aan de hand van de IMA-gegevens over het aantal FOBT's uitgevoerd door huisartsen binnen de aanbevolen doelgroep.

noot 3

Tenzij het gaat om een variëteit afgezwakte familiale adenomateuze polyposis (AFAP).

noot 4

De hypothese van de adenoma-carcinomasequens stelt dat de meeste carcinenomen zich ontwikkelen uit adenomen. Bij mensen zonder verhoogd risico schatten we dat er ongeveer tien jaar verloopt tussen het ontstaan van het adenoom en het maligne worden van de tumor. Anderzijds onttaarden lang niet alle adenomen. Bij autopsiestudies van zestigjarige vond men bij 40% adenomen in het colon.

noot 5

ColoCare® is een 'throw-in-the-bowl'-test waarbij de testpad na de stoelgang in het toilet wordt geplaatst. De patiënt observeert de eventuele kleurverandering en spoelt de pad daarna weg. Omdat die werkwijze sterk afwijkt van wat in de klinische studies gebeurde, werd deze test niet verder overwogen als mogelijkheid.

noot 6

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968.

noot 7

Gespreid over de jaren 2000 en 2001 registreerde het kankerregister van de Vlaamse Liga tegen Kanker (VLK) 8 513 gevallen van invasieve colorectale kanker, 4 595 bij mannen en 3 915 bij vrouwen.

- Van Eycken E, De Wever N. Cancer Incidence and Survival in Flanders, 2000-2001. Brussels: Vlaams Kankerregister, 2006.

noot 8

De Integopraktijkpopulatie wordt bepaald op basis van gegevens uit de medische databank Medidoc™ van de meewerkende artsen. Gecombineerd met data van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (Riziv) berekende men de grootte van de praktijkpopulatie voor de artsen die meewerken aan de registratie.

noot 9

Volgens het rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) zijn er jaarlijks 30 sterfgevallen ten gevolge van colorectale kanker per 100 000 inwoners. Voor 6 miljoen Vlamingen zijn dat er dus ongeveer 1 800.

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.

noot 10

- Ranking of 25 pre-defined specific causes of death. Age adjusted mortality rate (/100 000), Belgium 1997. Brussels: WIV, 1997.

noot 11

- Capet F, Drieskens S, Haelterman G, et al. Colorectale kanker: huidige toestand en bijdrage van informatie voor het opbouwen van een gezondheidsbeleid, WIV/EPISERIE N°17. Brussel: CROSP. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid – Louis Pasteur, 1999.

noot 12

De evidentietabellen op de pagina's 75-78 geven een overzicht van de resultaten van behouden gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek (RCT's) over klinische doeltreffendheid van gFOBT bij bevolkingsgroepen zonder verhoogd risico. De tabel is aangevuld met de gegevens uit één meta-analyse en een Franse gecontroleerde studie zonder randomisatie. De resultaten van al deze studies zijn positief en van ongeveer eenzelfde grootteorde.

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006: 75-8.

noot 13

Zestien procent oorzaaksspecifieke sterftereductie van de huidige 1 800 sterfgevallen per jaar= 288.

noot 14

Uit deze systematische review van interventies gericht op het verhogen van de participatie aan colorectale kankerscreening behouden we de participatiecijfers voor programmatisch aanbieden aan patiënten.

- Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1406-22.

noot 15

Alle guidelines, behouden in het rapport KCE 45A pagina 162-170, bevelen aan om een positieve FOBT op te volgen door middel van optische colonoscopie. In de RCT's met bewezen effect op oorzaaksspecifieke mortaliteit was colonoscopie veruit het meest uitgevoerde opvolgonderzoek.

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006: 162-70.

noot 16

Achtien jaar na de start van het screeningsprogramma was de cumulatieve incidentieratio van colorectale kanker in de groep jaarlijks gescreenden 0,8 (95% BI 0,70-0,90; p< 0,001) ten opzichte van de controlegroep, bij screening om de twee jaar 0,83 (95% BI 0,73-0,94; p= 0,002).

- Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.

noot 17

In de Kronborg-studie onderging meer dan 85% van de mensen met positieve FOBT een colonoscopie; in de studie van Kewenter onderging 85% de verdere diagnostische op puntstelling na positieve FOBT en in de studie van Mandel meer dan 80%.

- Kronborg O, Jorgensen O, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:846-51.
- Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-73.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.

noot 18

Bij screening met FOBT moet de test regelmatig herhaald worden. We spreken van de eerste ronde bij alle mensen die de test voor de eerste keer uitvoeren. Als we de tests later opnieuw uitvoeren, dan spreken we van de tweede ronde.

noot 19

Berekening van de 'capacity needs' in: De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:155.

noot 20

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:124.

noot 21

Tijdens een prospectieve, gerandomiseerde studie in Israëlische huisartsenpraktijken werd in 25% FOBT uitgevoerd bij de praktijken die kate-

belletjes aanbrachten in de patiëntendossiers, ten opzichte van 1% in de controlepraktijken zonder herinneringssysteem.

- Vinker S, Nakar S, Rosenberg E, Kitai E. The role of family physicians in increasing annual fecal occult blood test screening coverage: a prospective intervention study. *Isr Med Assoc J* 2002;4-6.

Een prospectieve, gerandomiseerde studie In de VS onderzocht het effect van het aanbrenge van katebelletjes op papieren dossiers: in 58% van de contacten leidde dit tot het effectief aanbieden van FOBT. Van de meegegeven tests werd 56% ook effectief uitgevoerd, in de controlegroep was dit slechts 17%.

- Bejes C, Marvel MK. Attempting the improbable: offering colorectal cancer screening to all appropriate patients. *Fam Pract Res J* 1992;12:83-90.

FOBT verdeeld via de huisarts, gaf een gelijkwaardige participatiegraad dan FOBT opgestuurd via de post (resp. 28% vs. 30%).

- Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:347-57.

Binnen de 'Health Maintenance Organisation'-setting in de VS haalden eerstelijnspraktijken een compliance van 67,9% enkel door het geven van uitleg over de test en meegeven van de testkit. Bijkomende interventies in de praktijkorganisatie dreven het percentage op tot 92,7%.

- Thompson RS, Michnich ME, Gray J, et al. Maximizing compliance with hemocult screening for colon cancer in clinical practice. *Med Care* 1986; 24:904-14.

In het VK leidde de verdeling van de tests tijdens routineconsultaties tot een participatiegraad van 57%.

- Nichols S, Koch E, Lallemand RC, et al. Randomised trial of compliance with screening for colorectal cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:107-10.

noot 22

Een brief ondertekend door de huisarts, heeft een bijkomend effect bovenop een brief van een externe organisatie: voor elf ondertekende brieven werd één extra FOBT ingestuurd.

- Cole SR, Young GP, Byrne D, et al. Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner. *J Med Screen* 2002;9:147-52.

In een huisartsenpraktijk in Groot-Brittannië gaf een brief van de huisarts samen met de FOBT-kit een participatiegraad van 55%.

- Pye G, Christie M, Chamberlain JO, et al. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:66-71.

noot 23

De odds ratio voor deelname aan screeningsprogramma's is 1,31 (BI 0,98-1,77) bij diegenen die gepersonaliseerde informatie kregen.

- Edwards A, Evans R, Dundon J, Haigh S. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001865.

noot 24

Tot nu toe zijn er alleen RCT's uitgevoerd en gepubliceerd voor gFOBT. De resultaten hebben een goede consistentie en interne validiteit en een redelijke externe validiteit. Voor alle andere methoden ontbreken deze nog.

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:73.

noot 25

- Mandel JS, Bond JH, Bradley M, Snover DC. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemocult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology* 1989;97:597-600.

noot 26

De sensitiviteit van de hemocult ligt tussen 46% en de 92% (zie *evidentietabel rapport KCE*). Indien de test eenmalig wordt uitgevoerd, is de sensitiviteit 50% maar deze stijgt als de test jaarlijks of tweejaarlijks wordt uitgevoerd gedurende een langere periode (8-13 jaar).

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.

noot 27

Een groep van 7 867 mensen met negatieve Hemocult II®-test kon gedurende twee jaar worden opgevolgd. Binnen die twee jaar werd bij 22 (= 0,3%) mensen colorectale kanker gediagnosticeerd.

- Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.

noot 28

- Lewis C. What are the effects of screening voor colorectal cancer, option colonoscopy. *BMJ Clin Evid* 2007;12:414. clinicalevidence.bmj.com/cweb/index.jsp

noot 29

Procedure, gebruikte teksten en argumenten kunnen worden opgevraagd.

noot 30

Een audit van huisartsenpraktijken in de VS kon voor slechts 69,5% van de positieve FOBT's bewijzen vinden van diagnostische oppuntstelling.

- Turner B, Myers RE, Hyslop T, et al. Physician and patient factors associated with ordering a colon evaluation after a positive fecal occult blood test. *J Gen Intern Med* 2003;18:357-63.

noot 31

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:86.

noot 32

Ecologisch onderzoek en beschrijvende studies met als eindpuntsurrogaat: detectie van adenomen of colorectale kanker.

noot 33

- Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-41.

noot 34

Een systematische review van tandem colonoscopieën besloot dat 2,2% van de adenomen groter dan 10 mm door één van de twee endoscopisten werd gemist. Voor adenomen en poliepen van alle grootten liep dit op tot 22%.

- Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.

noot 35

Momenteel zitten 1,5 miljoen Vlamingen in de leeftijdsgroep tussen 50 en 74 jaar. Een colonoscopie om de tien jaar maakt dus 150 000 extra colonoscopieën nodig. Op dit ogenblik worden in België ongeveer 100 000 colonoscopieën per jaar uitgevoerd.

noot 36

- Phillips KA, Van Bebber S, Marshall D, et al. A review of studies examining stated preferences for cancer screening. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A75.

noot 37

- Nelson RL, Schwartz A. A survey of individual preference for colorectal cancer screening technique. *BMC Cancer* 2004;4:76.

noot 38

- Leard LE, Savides TJ, Ganiats TG. Patient preferences for colorectal cancer screening. *J Fam Pract* 1997;45:211-8.

- Ling BS, Moskowitz MA, Wachs D, et al. Attitudes toward colorectal cancer screening tests. *J Gen Intern Med* 2001;16:822-30.

noot 39

- Pignone M, Bucholtz D, Harris R. Patient preferences for colon cancer screening. *J Gen Intern Med* 1999;14:432-7.

noot 40

Het KCE-rapport geeft een overzicht van de bestaande guidelines over dit onderwerp (appendix 3). Er is wel consensus dat colonoscopie het aangevragen screeningsonderzoek is, maar de niveaus van bewijskracht binnen

de guidelines zelf zijn allemaal laag. Deze formulering komt overeen met het advies ter zake van de Vlaamse werkgroep.

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.

noot 41

- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:36, alinea 3.2.6.

noot 42

- Deze guidelines sommen de indicaties op voor onmiddellijke verwijzing voor colonoscopisch onderzoek.
- Thompson MR. Referral guidelines for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2002;1:287-97.

noot 43

- De positief voorspellende waarde van anaal bloedverlies bij mensen tussen 60-79 jaar ligt boven de 10%. Dit verantwoordt onmiddellijke doorverwijzing voor colonoscopie.
- Wauters H, Van Casteren V, Buntinx F Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: a diagnostic study. *BMJ* 2000;321:998-9.
 - Wauters H, Van Casteren V, Buntinx F Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: diagnostic study. Author reply. *BMJ* 2001;322:611.
 - Wauters H, Van Casteren V, Buntinx F. Anaal bloedverlies en colorectale kanker in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2002;31:440-1.

noot 44

- In de oorspronkelijke klinische studies varieerde de beginleeftijd van 45-50 jaar. De bestaande guidelines, behouden in het KCE-rapport, bevelen allemaal 50 jaar aan als startleeftijd. De beginleeftijd in buitenlandse screeningsprogramma's schommelt tussen 50 en 60 jaar. Starten op 55 jaar heeft de beste kosten-batenverhouding (bron KCE, luik economic evaluation). De Vlaamse Werkgroep die de implementatie van een screeningsprogramma voorbereidt, gaf er in consensus de voorkeur aan de beginleeftijd op 50 jaar te plaatsen. Omdat die dan samenvalt met de beginleeftijd voor de mamografische screening, is dit voor artsen en bevolking gemakkelijker te onthouden. De auteursgroep heeft in consensus de beginleeftijd van 50 jaar overgenomen.
- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006:75.

noot 45

- Geen enkele klinische studie includeerde mensen ouder dan 80 jaar. Op 75 jaar heeft een Vlaamse man nog een gemiddelde levensduur van 9,88 jaar en een vrouw 12,55 jaar. De incidentie blijft stijgen met de leeftijd. Dit pleit voor het voortzetten van de screening.
- FOD Economie - Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie Sterftetafels 2001: verwachte levensduur, sterftekans en overlevingskans. Vlaanderen. statbel.fgov.be/downloads/mt2001vla_nl.xls

noot 46

- Advies van de Vlaamse Werkgroep Darmkankeropsporing.

noot 47

- De studie uitgevoerd in Minnesota (Mandel), bevatte een arm met jaarlijkse screening en een arm met tweejaarlijkse FOBT. In de subgroep jaarlijks gescreenden detecteerde men meer tumoren in een vroeger stadium (33% tegenover 29% voor tweejaarlijkse screening). In die subgroep was er ook meer reductie van de relatieve mortaliteit door colorectale kanker: 32% (BI 15-45%) ten opzichte van 17% (BI -3-34%) voor tweejaarlijkse screening en meer absolute risicoreductie (ARR) voor overlijden ten gevolge van colorectale kanker: 3,7 (BI 1,5-5,9) tegenover 2,0 (BI -0,2-4,2%) voor tweejaarlijkse screening. Het Number Needed to Screen (NNS) was ook lager: 268 (BI 169-644) tegenover 499 (BI 234-∞) voor tweejaarlijkse screening.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.

noot 48

- Eén studie had één groep die jaarlijks gescreend werd en een andere groep om de twee jaar. Bij diegenen die jaarlijks gescreend werden, leverde 46% alle tests in tegenover 60% bij tweejaarlijkse screening. Het artikel bevat onvoldoende informatie om na te gaan of het hier gaat om meer mensen

die definitief afhaken, dan wel om mensen die langer wachten met het opstarten van de tests en daardoor niet het maximale aantal inleverden.

- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.

noot 49

- Het voornemen om te starten met FOBT of hiermee voort te gaan werd niet beïnvloed door het toevoegen van informatie over absolute of relatieve risicoreductie.
- Wolf AM, Schorling JB. Does informed consent alter elderly patients' preferences for colorectal cancer screening? Results of a randomized trial. *J Gen Intern Med* 2000;15:24-30.

Een RCT in de VS onderzocht het effect van verschillende manieren om het individueel risico te presenteren: het voornemen om zich te laten screenen lag hoger bij de groep die te horen had gekregen dat zij een relatief lager risico hadden. Dit verschil was niet statistisch significant, maar wijst er wel op dat dergelijke informatie kan worden gegeven zonder negatieve weerslag op het voornemen zich te laten testen.

- Lipkus IM, Klein WM. Effects of communicating social comparison information on risk perceptions for colorectal cancer. *J Health Commun* 2006; 11:391-407.

Als aan de uitnodiging voor het afhalen van een FOBT-testkit een ongenueanceerd positieve brochure wordt toegevoegd, dan geeft dit niet bij iedereen een hogere respons: wel bij mannen maar niet bij vrouwen.

- Hart AR, Barone TL, Gay SP, et al. The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:187-91.

noot 50

- Persoonlijke interviews met meer dan 300 Australiërs tussen 50 en 70 jaar bracht aan het licht dat ongeacht de gepresenteerde nadelen ongeveer een derde hoe dan ook zou deelnemen aan screening en 12% zou zich hoe dan ook niet laten screenen. De overblijvende 56% bleek bij het beslissen om deel te nemen gevoelig voor de verhouding tussen verwachte bescherming en risico's van het onderzoek.
- Salkeld G, Solomon M, Short L. Evidence-based consumer choice: a case study in colorectal cancer screening. *Aust N Z J Public Health* 2003;27: 449-55.

noot 51

- De cumulatieve incidentie in de studie van Mandel is 26/1 000 voor de dertien jaar volgend op randomisatie. De cumulatieve incidentie verloopt ongeveer lineair. De jaarlijkse incidentie ligt rond twee per duizend. Voor de twee jaar tussen screeningsronden is het dus vier per duizend.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.

noot 52

- In de studie van Kronborg is de predictief voorspellende waarde (PVW) in de eerste ronde 17%; in de daaropvolgende acht ronden schommelde die tussen 5,2 en 18,7%. Omdat de informatie aan de patiënt vooral voor de eerste ronde grondig moet gebeuren, gebruiken we de hoogste PVW.
- Kronborg O, Jorgensen O, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:846-51.

noot 53

- De sensitiviteit van een niet-gerehydrateerde Hemoccult II® ligt tussen 41 en 64% (Evidentietabel uit rapport KCE, voor de studies van Nottingham, Funen en Bourgondie).
- De Laet C, Neyt M, Vinck I, et al. Health Technology Assessment Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.

noot 54

- Nomenclatuurnummer 120713. www.riziv.fgov.be/care/nl/nomenclature

noot 55

- Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C, et al. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4:150-6.

noot 56

- Kronborg O, Jorgensen O, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of

Plaatsen van advertentie dr Albatros

Corilus: 'Corilus, de IT-partner voor de medische wereld'

quadri/aflopend idem zoals Huisarts Nu nr 4 pag. 203,

zie pdf in Map advertenties