



Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
t.a.v. de Minister, mevrouw drs. E.I. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Betreft: Bevolkingsonderzoek Darmkanker en Interim Rapport RIVM
Ref.: RV/WB/290701

Almere, 29 juli 2014

Excellentie, geachte mevrouw Schippers,

De (voorlopige) interim rapportage van het RIVM van 27 juni 2014, het Volkskrant artikel van 3 juli 2014 en de daaropvolgende publiciteit zijn voor ons aanleiding u nogmaals onze visie op het BVO Darmkanker aan te bieden – in vervolg op onze eerdere brief d.d. 12 april 2013, aan u gericht.

Deze reactie is bovendien geschreven, omdat zowel uw adviseurs als die van het RIVM in de publiciteit van begin juli de kwaliteiten van ons testsysteem in een kwaad daglicht stellen door bij herhaling te benadrukken dat er geen verschil bestaat tussen (de kwaliteit van) het actueel gebruikte FOB Gold test systeem, die (klaarblijkelijk niet verwacht) in de praktijk blijkt tegen te vallen en onze – in uitgebreid meerjarig Nederlands onderzoek gevalideerde – OC Sensor test. Er is geen sprake van gelijke kwaliteit, ook niet na gewijzigde buffercomponent, wij hebben ons dan ook zeer gestoord aan deze uitspraken.

Overigens bevreemdt het ons dat de tegenvallende resultaten van de FOB Gold klaarblijkelijk niet verwacht waren, waar wij en ook wetenschappers hier wel degelijk vooraf al op gewezen hebben (zie ook in het vervolg van deze brief).

Techniek

Het testsysteem FOB Gold is niet gelijk aan het testsysteem OC Sensor, de antilichamen - de immunologische component - worden op verschillende locaties geproduceerd en worden ook verschillend getypeerd. In de kwaliteitsborging en vrijgifte voor gebruik in FIT-systemen worden in Japan de antilichamen met behulp van de Japanse nationale standaard getest op immunochemische eigenschappen. Niet echter, wordt onderzocht of ook sprake is van consistente resultaten bij testen van klinische relevantie. Die correlatie onderzoekt de firma Eiken, fabrikant van de test OC Sensor - als enige - wèl.

In (internationaal) onderzoek is gerapporteerd dat het volledige OC Sensor testsysteem minder vals positieve resultaten levert bij een gelijke afkapwaarde en mede daardoor een hogere voorspellende waarde heeft voor de aanwezigheid van (voorstadia van) carcinomen dan het testsysteem FOB Gold (de publicaties hiervan zijn bekend bij het RIVM).

.-/2



Bladnr. 2

De betere prestatie van het OC Sensor testsysteem wordt voor een essentieel deel bepaald door het ontwerp en de productiekwaliteit van de monsterafnamebuis. Het ontwerp van de OC Sensor testbuis met de nauwkeurig geproduceerde afschraap vernauwing maakt het de deelnemer in het onderzoek onmogelijk een overmatige hoeveelheid feces in de buffervloeistof te brengen. Bovendien is het door het ontwerp van de OC Sensor testbuis onmogelijk dat buffervloeistof van het buffercompartiment vloeit naar het feces verzamel compartiment en terug. De reproduceerbaarheid van de hoeveelheid monstermateriaal in de buffer is dus sterk geborgd.

Bij de FOB Gold daarentegen, is het in de praktijk mogelijk een te grote hoeveelheid ontlasting te verzamelen, dan gewenst voor een goede procedure. Het feces verzamel deel is qua volume 4x groter dan bij de OC Sensor testbuis en de deelnemer kan bovendien - onopzettelijk en ongemerkt - een te grote hoeveelheid feces naar het buffercompartiment duwen. Daarenboven kan het ook nog eens gebeuren dat de buffervloeistof van het ene naar het andere compartiment van de FOB Gold buis vloeit bij de manipulatie door de deelnemer, waardoor er een nog grotere hoeveelheid feces in de buffer terecht komt. Tenslotte is lekkage van buffer bij monsternamen niet uitgesloten.

Alleen al het kwaliteitsverschil in ontwerp van de FOB Gold afnamebuis kan een hoger percentage (dan bij OC Sensor) vals positieven bij FOB Gold verklaren.

De resultaten van de vooronderzoeken met het OC Sensor testsysteem kunnen dan ook niet - zoals dat is gebeurd - met een simpele omrekenfactor worden vertaald, wanneer in het BVO het FOB Gold testsysteem wordt ingezet in plaats van het in de vooronderzoeken volledig onderzochte en door de Gezondheidsraad geadviseerde OC Sensor testsysteem.

Buffer

Het is een feit dat de FOB Gold test in de oorspronkelijke samenstelling van de buffer onvoldoende stabiliteit gaf voor het ontlastingsmonster, zodat de samenstelling diende te worden verbeterd. Dit is na de aanbesteding door het RIVM geïnitieerd en de klinische impact daarvan is niet onderzocht, noch gevalideerd. De stelling dat door de nieuwe buffer de test gevoeliger is geworden en daarmee suggereren dat de kwaliteit van het FOB Gold systeem op hetzelfde niveau ligt als dat van het OC Sensor systeem toont gebrekkige kennis van zaken en mist elke grond.

OC Sensor met gewijzigde buffersamenstelling werd reeds vanaf begin 2012 in Japanse screeningsprogramma's toegepast en gevalideerd. *Inmiddels zijn data van monsters van meerdere miljoenen participanten beschikbaar en is er bij toegenomen stabiliteit geen significant verschil gebleken tussen de klinische prestaties van de OC Sensor test met de nieuwe buffer en de eerder gebruikte buffer.*

Regelgeving

De discussie tussen professionals die is en wordt gevoerd na vrijgave van de voorlopige tekst van het voorlopige interim rapport van het RIVM van 27 juni 2014 en waaraan het RIVM de conclusie verbindt, dat de drempelwaarde van het systeem dient te worden verhoogd naar 275 ng Hb/ml buffer, rechtvaardigt de conclusie dat het door het RIVM gekozen FOB Gold systeem met Biomajesty analyseapparatuur een niet-gevalideerd systeem is. Wij trokken deze conclusie reeds in het voorjaar 2012, de periode waarin het RIVM de systeemkeuze bekend maakte na beoordeling van de aanbiedingen in het kader van de aanbesteding voor het BVO Darmkanker.



Bladnr. 3

Nu dit in de media door uw deskundigen (Prof. E. Kuipers EMC, en Prof. G.A. Meyer VUMC) niet langer wordt weersproken en daarenboven wordt gesteld dat het systeem OC Sensor dezelfde resultaten in internationale onderzoeken toont en daarmee ons systeem in diskrediet brengt, willen wij u nadrukkelijk wijzen op de juridische en medisch-ethische consequenties van deze situatie.

Ten eerste wordt nu bevestigd dat het RIVM bij zijn keuze voor het FOB Gold systeem zijn eigen voorwaarden, geformuleerd in de aanbestedingsaanvraag, met voeten heeft getreden - de validatie eis is immers een "knock-out" in termen van bedoelde aanbesteding. Ten tweede wordt nu ook zonneklaar dat met de keuze voor en de toepassing van een niet-gevalideerd systeem de regelgeving op het gebruik van Medische Hulpmiddelen wordt overtreden, die ook van toepassing is op het BVO.

Wij zijn van mening dat u op grond hiervan de toepassing van het systeem FOB Gold in het BVO Darmkanker dient te staken en dient over te stappen op het systeem OC Sensor voor de voortzetting van het BVO, of het BVO op te schorten totdat adequaat validatieonderzoek heeft plaatsgevonden. Dit laatste, het BVO opschorten, lijkt ons ethisch gezien onacceptabel. In beide gevallen zijn wij bereid onze medewerking te verlenen aan een wetenschappelijk goed onderbouwde vergelijkende studie met beide testen. Wij zijn ook bereid daartoe met (inter)nationale deskundigen in overleg te treden.

BVO Darmkanker, Gezondheidswinst en Ethiek

De huidige discussie rond de uitvoering van het BVO Darmkanker is mede het gevolg van het grote succes, indien gemeten naar de participatiegraad van de uitgenodigde bevolkingsgroepen. De participatie is met 68% onverwacht en tegelijkertijd verheugend hoog, een knappe prestatie van het RIVM en de door het RIVM aangestuurde onderzoeksorganisatie in het gevoerde communicatiebeleid.

Door het grotere aantal deelnemers en door de oververtegenwoordiging van oudere deelnemers is ook het aantal verwijzingen ("positieven") voor colonoscopie groter gebleken dan verwacht. Had men dit kunnen voorzien? Neen, ten aanzien van de participatiegraad, maar zeker ja, ten aanzien van het hogere aantal "positieven" en het daarmee gepaard gaande hogere aantal colonoscopieën. In april 2013 wezen deskundigen (Prof. J.B.M.J. Jansen, Helmond en Prof. C.J.J. Mulder VUMC) en ook wij u er reeds op dat met de keuze voor de FOB Gold het aantal "positieven" hoger zou zijn dan op grond van het gebruik van de OC Sensor in de vooronderzoeken (waar de FOB Gold nooit is ingezet) mocht worden verwacht. Wij kwamen tot die conclusie op grond van ook voor uw medewerkers reeds langer beschikbare literatuur.

Daarnaast wezen wij u ook reeds op het risico van hogere, de besparing van de goedkopere test overstijgende, financiële lasten ten gevolge van enkele tienduizenden extra colonoscopieën bij het gebruik van de goedkopere FOB Gold. De testen zijn immers niet gelijk, wij legden dit u in het eerste deel van deze brief uit en ook verwijzen wij daartoe naar het artikel van J.B.M.J. Jansen e.a. in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2013: *BVO naar Dikkedarmkanker: Welke ontlastingstest?*

Dit brengt ons bij de door het RIVM voorgestelde maatregel om het BVO binnen het budget te houden en om ongewenste lange wachttijden voor deelnemers met een verwijzing voor een colonoscopie te voorkomen.



Bladnr. 4

Op het gevaar af aanmatigend te zijn, willen wij u erop wijzen dat een BVO naar ons inzicht in de eerste plaats gezondheidswinst dient op te leveren en daardoor in de tweede plaats een kosteneffectieve zorg mogelijk maakt. In de voorbereiding van het BVO Darmkanker is daar terdege rekening mee gehouden en is de Gezondheidsraad op grond van de omvangrijke studies met de OC Sensor test tot de conclusie gekomen dat deze doelstellingen konden worden gehaald.

Gebruik van de OC Sensor zou minder verwijzingen hebben opgeleverd (en dus resulteren in minder ongerustheid en minder colonoscopieën) en tezelfdertijd meer voorstadia van kanker hebben aangetoond (en dus resulteren in een grotere gezondheidswinst) dan nu is gebleken bij gebruik van FOB Gold. De positief voorspellende waarde voor darmkanker en gevorderde voorstadia van een "positieve" test met OC Sensor is 51%, de test FOB Gold brengt het niet verder dan 30% zo blijkt uit de voorlopige resultaten van de interim rapportage.

Of met de keuze van de FOB Gold voor de BVO de juiste keuze is gemaakt, is een vraag die wij ontkennend beantwoorden. Nogmaals, de uitkomsten waren te voorzien en niet alleen daarom is de voorgestelde maatregel: *verhoging van de afkapwaarde naar 275 ng Hb/ml buffer*, bij continuering van gebruik van de test FOB Gold een verkeerde maatregel, omdat weliswaar de voorspellende waarde hierdoor sterk verbetert, maar omdat bij een dergelijke drempelwaarde ook belangrijke voorstadia van darmkanker zullen worden gemist en meer deelnemers met een onterechte "negatieve" uitkomst persoonlijke schade oplopen. Geen gezondheidswinst (in de vorm van minder sterfte aan colorectale carcinomen) dus en al zeker niet voor de jongere participanten van het BVO. *Deelnemersveiligheid is dus nadrukkelijk in het geding.*

Op grond van deze, in onze ogen, medisch-ethische kwestie, herhalen wij ons verzoek om op uw schreden, en die van het RIVM, terug te keren ten aanzien van het gebruik van de test FOB Gold in het BVO Darmkanker. Met het accepteren van een hogere afkapwaarde om het protocol met de FOB Gold te redden, accepteren u en het RIVM de gevolgen van een verkeerde keuze in de aanvankelijke opzet van het BVO Darmkanker. U sanctioneert daarmee een mindere gezondheidswinst voor met name jongere participanten en door het blijvend uitvoeren van onnodige colonoscopieën verhoogt u het gezondheidsrisico voor de participant met een vals positieve test.

Wij spreken tenslotte onze zorg uit over de uitspraken die zijn gedaan, waaruit het lijkt dat het RIVM een extra sterfte accepteert ten gevolge van de drastische verhoging van de afkapwaarde. Dit geeft voeding aan de sceptici van bevolkingsonderzoeken en door de overheid geïnitieerde gezondheidsprogramma's; het in onze vooronderzoeken aangetoonde succespotentieel van het BVO Darmkanker is dan gemakkelijk verdampt.

Wij herhalen onze bereidheid tot nader overleg.

Vergelijkend onderzoek

Indien u er vanwege u moverende redenen niet voor kiest het gebruik van de test FOB Gold te stoppen, dan is het toch onontkoombaar een betrouwbaar vergelijkend onderzoek op te zetten met als eindpunten klinisch relevante parameters en niet uitsluitend die van immunochemische aard. Dit onderzoek moet berusten op een gedegen protocol met een voldoende (zeer) groot aantal proefpersonen om een krachtige statistische uitkomst te waarborgen. Nogmaals, wij zijn bereid mee te werken aan vergelijkend onderzoek, echter uitsluitend op voorwaarde van een adequaat protocol en statistische calculatie – voorafgaand door ons te beoordelen. Wij kunnen



Bladnr. 5

en zullen niet participeren in een proefopzet die er uitsluitend op is gericht aan te tonen dat de FOB Gold equivalent is aan de OC Sensor. Het is immers duidelijk dat de beide testsystemen niet gelijk zijn, gezien de verschillen in prestatie door verschillen in de combinatie immunologische component en design/technisch ontwerp, de actueel gerapporteerde interim resultaten wijzen dat reeds uit.

Tenslotte

Wij staan een open discussie voor om ervoor te zorgen dat het BVO Darmkanker een succes wordt en blijft. Wij sluiten daar vooraf niemand voor uit, wij hechten er wel aan u te vragen een aantal deskundigen te benaderen, die de voorliggende discussie onbelast en met diepgaande kennis van zaken kunnen voeren. De discussie moet niet worden vertroebeld door suggestieve uitspraken zoals die recent in het openbaar zijn gedaan, maar die echter elke grond missen. Op nadrukkelijk verzoek onzerzijds, hebben wij de beschikking gekregen over de brief die door de hoogleraren MDL Prof. J.B.M.J. Jansen en Prof. C.J.J. Mulder aan u is verzonden over het voorliggende onderwerp. Wij hechten eraan u te informeren dat wij hun zienswijze delen.

Wij vertrouwen erop met deze brief een positieve bijdrage te hebben geleverd aan de aanzet tot een proces van herstructurering en implementatie van een adequaat protocol voor de succesvolle voortzetting van een breed gedragen screeningsprogramma. Daarom adresseren wij deze brief tevens aan het RIVM, de Inspectie van de Volksgezondheid, de leden van de Vaste commissie voor VWS, de Gezondheidsraad en het Bestuur van de NVMDL. Kopie zenden wij aan de heren Prof. J.B.M.J. Jansen, Prof. E. Kuipers en Prof. C.J.J. Mulder.

Wij zijn steeds tot nader overleg en toelichting bereid.

Hoogachtend,
Clindia Benelux B.V.

Drs. R.W.L. Veldman
Algemeen directeur