

# Kosteneffectiviteit colonscreening

19 januari 2016

Arjan de Kwant



# Darmkanker op leeftijd

nieuwe inzichten

Symposium 19 januari 2016

Theater de Veste, Delft

## Disclosure belangen spreker

<b>(potentiële) belangenverstrengeling</b>	<b>Geen / Zie hieronder</b>
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li></ul>



8 januari 2016

### 'Kankerscreening redt geen levens'

Screening op kanker heeft tot dusver geen levens gered, althans dat is nog nooit aangetoond. Dat stellen hematoloog Vinay Prasad e.a. in *The BMJ*. De bewering dat het wel het geval is berust op cijfers die wijzen op ziektespecifieke reductie in mortaliteit, maar niet op een vermindering van de totale mortaliteit (*overall mortality*), want juist dat laatste is niet bewezen.



© shutterstock

Prasad e.a. leggen uit hoe het eerste kan bestaan, zonder het tweede. Zij zien twee oorzaken. Ten eerste hebben de beschikbare studies mogelijk te weinig 'power' om een (kleine) reductie van de totale mortaliteit te detecteren. Voorbeeld: in een dertig jaar durende follow-up studie (de Minnesota Colon Cancer Control Study) naar screening op darmkanker stierven 128 mensen aan darmkanker onder de 10.000 participanten die daarop waren gescreend. In de controlearm betrof het 192 sterfgevallen op 10.000 deelnemers. Een statistisch significant verschil van 64 ziektespecifieke sterfgevallen. De totale mortaliteitscijfers lieten echter iets anders zien: in de screeningsarm overleden 7111 mensen; in de controlearm waren dat er 7109. Dus: geen verschil. Wie eenzelfde verschil van 64 doden zou willen kunnen detecteren in de totale mortaliteitscijfers moet een trial opzetten die minstens vijf keer zo groot is, zo rekenen de onderzoekers voor.

Ten tweede wordt de ziektespecifieke sterftevermindering mogelijk teniet gedaan door extra sterfte (*'off-target deaths'* noemen de auteurs dat) ten gevolge van fout-positieve screeningsuitkomsten en daarmee gepaard gaande overdiagnose en overbehandeling, met alle ongewenste iatrogene gevolgen van dien. Notoir voorbeeld is, zo memoreren de auteurs, prostaatkanker: mannen worden (in Nederland misschien liever: werden) overgediagnosticeerd en overbehandeld en stierven in een enkel geval aan de complicaties daarvan.

Een jaar geleden kwamen Nazmus Saquib e.a. op grond van een grondige analyse van meta-analyses en gerandomiseerde onderzoeken tot eenzelfde slotsom in het *International Journal of Epidemiology*. In bijna een derde van de door hen onderzochte RCT's werd vastgesteld dat de kans om te overlijden aan de ziekte waarop gescreend werd afnam door de screening. Bij slechts 1 op de 10 nam de kans om vroegtijdig overlijden door welke oorzaak dan ook af. Geen enkele meta-analyse toonde aan dat de totale mortaliteit door een onderzochte screeningsmethode verminderde.

Volgens Prasad e.a. zit er niets anders op dan het publiek duidelijk te maken dat onzekerheid over de voor- en nadelen van kankerscreening overheerst. Pas grote trials, uitgevoerd over lange perioden, kunnen uitsluitsel geven over het effect op overall mortaliteit. Daar moet dus in geïnvesteerd worden, vinden ze.

Commentator Gerd Gigerenzer, befaamd Duits onderzoeker op het terrein van risicoperceptie door het lekenpubliek, ziet echter het nut niet van dergelijke 'megatrials'. Investeren in heldere informatievoorziening, stelt hij voor. Want ook al blijft dan de onzekerheid over het effect van screening op sterfte bestaan, er zijn voldoende gegevens en instrumenten om mensen individuele afwegingen te laten maken over deelname aan screening. Met andere woorden geef het publiek de feiten en laat mensen vervolgens zelf kiezen.

Henk Maassen

[www.bmj.com](http://www.bmj.com), doi: 10.1136/bmj.h6080 en doi:10.1136/bmj.h6967



# Medisch Contact

## 8 januari 2016:

### 'Kankerscreening redt geen levens'

**DSW**  
zorgverzekeraar

# Korte historie

- 2003 Aanbeveling Raad van de EU voor screenen op o.a. darmkanker
- 2005 Consensusbijeenkomst NL (ZonMw en KW F)
- 2006 Proefbevolkingsonderzoeken verschillende screeningsmethoden
- 2008 Verzoek advies Gezondheidsraad mogelijkheid en wenselijkheid bevolkingsonderzoek darmkanker
- 2009 Advies Gezondheidsraad
- 2010 Opdracht aan RIVM voor uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek
- 2011 Besluit VW S tot invoering bevolkingsonderzoek darmkanker
- 2013 W BO-vergunningsaanvragen; twijfel klinische validiteit iFOBT uit EU-aanbesteding
- 2014 Start bevolkingsonderzoeken



# Korte historie

- 2003 Aanbeveling Raad van de EU voor screenen op o.a. darmkanker
- 2005 Consensusbijeenkomst NL (ZonMw en KW F)
- 2006 Proefbevolkingsonderzoeken verschillende screeningsmethoden
- 2008 Verzoek advies Gezondheidsraad mogelijkheid en wenselijkheid bevolkingsonderzoek darmkanker
- 2009 **Advies Gezondheidsraad**
- 2010 Opdracht aan RIVM voor uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek
- 2011 Besluit VW S tot invoering bevolkingsonderzoek darmkanker
- 2013 W BO-vergunningsaanvragen; twijfel klinische validiteit iFOBT uit EU-aanbesteding
- 2014 Start bevolkingsonderzoeken



# Advies Gezondheidsraad

Geleidelijk invoeren van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker bij mannen en vrouwen tussen de 55 en 75 jaar. Deze doelgroep krijgt een test thuisgestuurd die onzichtbaar bloed in de ontlasting opspoot: de immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT).



# Totstandkoming advies Gezondheidsraad

Darmkankerscreening getoetst aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek:

- Screening is gericht op een *belangrijk gezondheidsprobleem*;
- Screening leidt tot *gezondheidswinst* voor de groep van te onderzoeken personen;
- De screeningsmethode is *betrouwbaar en valide*;
- Deelname aan screening en vervolgonderzoek is gebaseerd op een *geinformeerde en vrijwillige keuze*;
- Er is sprake van *doelmatig gebruik van middelen*.



# Tot standkoming advies Gezondheidsraad

Darmkankerscreening getoetst aan de criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek:

- Screening is gericht op een *belangrijk gezondheidsprobleem*;
- Screening leidt tot *gezondheidswinst* voor de groep van te onderzoeken personen;
- De screeningsmethode is *betrouwbaar en valide*;
- Deelname aan screening en vervolgonderzoek is gebaseerd op een *geinformeerde en vrijwillige keuze*;
- Er is sprake van *doelmatig gebruik van middelen*.





# Doelmatig gebruik van de middelen

Kosteneffectiviteit van iFOBT-screening tweejaarlijks na volledige uitrol:

€ 2200 per gewonnen levensjaar

(Ter vergelijking: bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker kostte in 2005 € 9000 per gewonnen levensjaar)



# Doelmatig gebruik van de middelen

Over periode van 30 jaar kost de tweejaarlijkse screening gemiddeld € 33 miljoen bij een doelgroep van 1,9 miljoen en 60% deelname.

Vervolgkosten (coloscopie, pathologie): € 35 miljoen

Over 30 jaar besparingen jaarlijks gemiddeld € 45 miljoen

**NETTO: screening kost over 30 jaar dus € 23 miljoen per jaar !!!**



# Berekening kosteneffectiviteit

Computermodel MISCAN-Colon (Erasmus MC ism National Cancer Institute VS)

- Microsimulatiemodel waarmee individuele levensgeschiedenissen gesimuleerd worden van geboorte tot overlijden, met daarin het eventueel ontwikkelen van darmkanker.
- Simulatie levensgeschiedenis zonder screenen en met screenen.
- Berekenen kosten en effecten voor gFOBT (HCII) en iFOBT (OC-Sensor).
- Voor iFOBT gerekend met verwijzdrempel: 50, 75, 100, 150 en 200 ng/ml



# Berekening kosteneffectiviteit

## Modelaannamen:

- Looptijd 30 jaar
- Verschillende beginleeftijd (45, 50, 55 en 60 jaar)
- Verschillende eindleeftijd (70, 75 en 80 jaar)
- Verschillende screeningsintervallen (1, 1 ½, 2 en 3 jaar)
- Verschillen in kosten en effecten over periode van 100 jaar



# Berekening kosteneffectiviteit

## Kosten screening (organisatie, screening)

Tabel 8 Kosten van screening. Euro's.

Test	Per uitnodiging		Per onderzoek	Totale kosten per uitnodiging (bij realistische opkomst)
	Test	Organisatie <sup>a</sup>	Analyse	
gFOBT (HCII)	2,82	11,23	1,90	15,19 <sup>b</sup>
iFOBT (OC-Sensor)	1,24	13,61	4,37	17,48 <sup>b</sup>

- <sup>a</sup> Het verschil tussen de organisatiekosten voor iFOBT en gFOBT wordt veroorzaakt door hogere verzendkosten voor het versturen van vloeistof in geval van iFOBT.
- <sup>b</sup> Totale kosten zijn lager dan som van afzonderlijke onderdelen, omdat rekening is gehouden met realistische opkomst. Voor niet-ingestuurde FOBTs hoeven geen analysekosten gemaakt te worden.



# Berekening kosteneffectiviteit

## Kosten behandeling

Tabel 9 Kosten van behandeling. Euro's.

Stadium	Initiële kosten	Vervolgkosten (per jaar)	Terminaal stadium bij overlijden aan darmkanker	Terminaal stadium bij een andere doodsoorzaak	Totale gemiddelde behandelkosten per diagnose*
I	12 500	340	17 500	4 400	20 700
II	17 000	340	17 500	4 000	23 300
III	21 000	340	18 500	5 200	27 000
IV	25 000	340	25 000	14 000	24 000

\* na correctie voor overleving, verdeeld naar leeftijd



# Berekening kosteneffectiviteit

## Sensitiviteitscijfers

*Tabel 10* Gemodelleerde (geobserveerde) testpositieven en detectiecijfers per 100 gescreende individuen voor gFOBT en iFOBT bij verschillende verwijstdrempels (ng/ml).

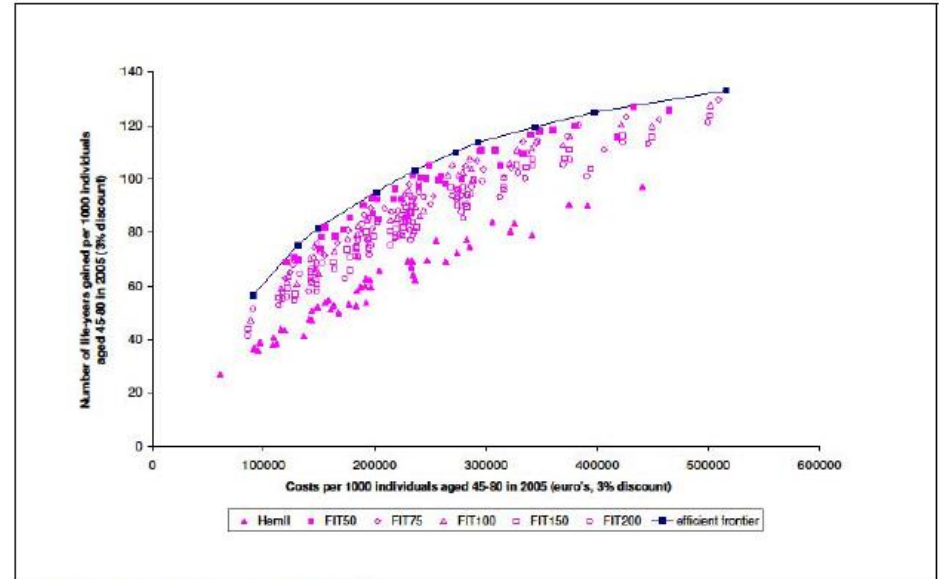
Test	Positieve test	Geen adenomen of darmkanker	Detectiecijfer darmkanker	Detectiecijfer voortgeschreden adenomen*	Detectiecijfer nietvoortgeschreden adenomen*
gFOBT	2,5 (2,5)	98,5 (98,5)	0,20 (0,24)	0,98 (0,97)	0,35 (0,33)
iFOBT <sub>200</sub>	3,7 (3,7)	97,6 (97,6)	0,39 (0,39)	1,54 (1,54)	0,48 (0,48)
iFOBT <sub>150</sub>	4,4 (4,4)	97,2 (97,2)	0,40 (0,40)	1,78 (1,82)	0,59 (0,58)
iFOBT <sub>100</sub>	5,3 (5,3)	96,8 (96,8)	0,42 (0,42)	1,98 (2,01)	0,83 (0,80)
iFOBT <sub>75</sub>	6,4 (6,4)	96,3 (96,3)	0,45 (0,45)	2,30 (2,27)	0,99 (1,02)
iFOBT <sub>50</sub>	8,4 (8,4)	95,2 (95,3)	0,48 (0,48)	2,73 (2,71)	1,57 (1,54)

\* voortgeschreden adenoom  $\geq 10$  mm, met  $\geq 25\%$  villeus weefsel of met hooggradige dysplasie



# Resultaten kosteneffectiviteit

- Drempel 50 ng/ml domineert hogere drempels
- iFOBT 50 is kosteneffectiever dan ruimere leeftijdsgrenzen of korter screeningsinterval
- Intensivering leeftijdsgrens en screeningsinterval geeft minder gunstige kosteneffectiviteit



NB HemII staat voor HCII en FIT staat voor iFOBT

Figuur 2 Kosten en gewonnen levensjaren per 1 000 individuen in de leeftijd van 45 tot 80 jaar, van schema's bij verschillende begin- en eindleeftijden, screeningsintervallen en tests (volledige deelname).





# Resultaten kosteneffectiviteit

Doelmatig preventieprogramma:

- ICER < 20.000 EURO
- Twijfel bij verwijsdrempel van 50 ng/ml, daarom 75 ng/ml
- Optimale schema's blijven vrijwel hetzelfde

Tabel 12 Resultaten van efficiënte FOBT-programma's wanneer iFOBT<sub>50</sub> buiten beschouwing blijft (volledige deelname). Alle efficiënte scenario's zijn nu met iFOBT<sub>50</sub>.

Nr	Begin- en eindleeftijd, interval (jaar), zend aantal screenings	Kosten per duizend jarigen in 2005 (euro) <sup>a</sup>	Gewonnen levensjaren per 45-80-jarigen in 2005 <sup>a</sup>	ICER <sup>a</sup> (euro per gewonnen levensjaar)	Totale kosten per jaar in Nederland (miljoen euro) <sup>b</sup>	Aantal voorkomen sterfgevallen per jaar in Nederland	Gemiddelde kosteneffectiviteit <sup>c</sup> (euro per gewonnen levensjaar)
1	60-69, 3, 4	90 000	51	1 800	10	1 290	1 800
2	55-70, 3, 6	126 000	68	2 200	15	1 600	1 900
3	55-69, 2, 8	148 000	76	2 800	17	1 750	1 900
4	55-75, 2, 11	196 000	89	3 600	27	2 270	2 200
5	55-74,5; 1,5; 14	231 000	98	4 000	35	2 450	2 400
6	55-79, 1,5, 17	270 000	105	5 400	44	2 770	2 600
7	50-80, 2, 16	285 000	107	6 900	48	2 760	2 700
8	50-80, 1,5; 21	333 000	114	7 200	57	2 930	2 900
9	45-79,5; 1,5; 24	384 000	120	8 200	68	2 940	3 200
10	45-80, 1, 36	509 000	130	13 000	100	3 170	3 900

<sup>a</sup> disconto 3 %; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsverhouding

<sup>b</sup> disconto 0 %

<sup>c</sup> t.o.v. geen screening



# Conclusies

Optimale verwijstdrempel voor coloscopie is 50 ng/ml

Gezien beperkte coloscopiecapaciteit is voorlopige verwijstdrempel 75 ng/ml

Bij tweemaaljaarlijks bevolkingsonderzoek 55-75 jaar op basis van iFOBT met 1 fecesmonster en verwijstdrempel 75 ng/ml:

- bij opkomst van 60% jaarlijks gemiddeld 1428 sterfgevallen aan darmkanker voorkomen (op termijn)
- dit is twee keer zo groot als voor borstkankerscreening
- komt overeen met 2200 euro per gewonnen levensjaar
- om één sterfgeval door darmkanker te voorkomen moeten 785 mensen een iFOBT doen en 40 mensen coloscopie ondergaan



8 januari 2016

### 'Kankerscreening redt geen levens'

Screening op kanker heeft tot dusver geen levens gered, althans dat is nog nooit aangetoond. Dat stellen hematoloog Vinay Prasad e.a. in *The BMJ*. De bewering dat het wel het geval is berust op cijfers die wijzen op ziektespecifieke reductie in mortaliteit, maar niet op een vermindering van de totale mortaliteit (*overall mortality*), want juist dat laatste is niet bewezen.



© shutterstock

Prasad e.a. leggen uit hoe het eerste kan bestaan, zonder het tweede. Zij zien twee oorzaken. Ten eerste hebben de beschikbare studies mogelijk te weinig 'power' om een (kleine) reductie van de totale mortaliteit te detecteren. Voorbeeld: in een dertig jaar durende follow-up studie (de Minnesota Colon Cancer Control Study) naar screening op darmkanker stierven 128 mensen aan darmkanker onder de 10.000 participanten die daarop waren gescreend. In de controlearm betrof het 192 sterfgevallen op 10.000 deelnemers. Een statistisch significant verschil van 64 ziektespecifieke sterfgevallen. De totale mortaliteitscijfers lieten echter iets anders zien: in de screeningsarm overleden 7111 mensen; in de controlearm waren dat er 7109. Dus: geen verschil. Wie eenzelfde verschil van 64 doden zou willen kunnen detecteren in de totale mortaliteitscijfers moet een trial opzetten die minstens vijf keer zo groot is, zo rekenen de onderzoekers voor.

Ten tweede wordt de ziektespecifieke sterftevermindering mogelijk teniet gedaan door extra sterfte (*'off-target deaths'* noemen de auteurs dat) ten gevolge van fout-positieve screeningsuitkomsten en daarmee gepaard gaande overdiagnose en overbehandeling, met alle ongewenste iatrogene gevolgen van dien. Notoir voorbeeld is, zo memoreren de auteurs, prostaatkanker: mannen worden (in Nederland misschien liever: werden) overgediagnosticeerd en overbehandeld en stierven in een enkel geval aan de complicaties daarvan.

Een jaar geleden kwamen Nazmus Saquib e.a. op grond van een grondige analyse van meta-analyses en gerandomiseerde onderzoeken tot eenzelfde slotsom in het *International Journal of Epidemiology*. In bijna een derde van de door hen onderzochte RCT's werd vastgesteld dat de kans om te overlijden aan de ziekte waarop gescreend werd afnam door de screening. Bij slechts 1 op de 10 nam de kans om vroegtijdig overlijden door welke oorzaak dan ook af. Geen enkele meta-analyse toonde aan dat de totale mortaliteit door een onderzochte screeningsmethode verminderde.

Volgens Prasad e.a. zit er niets anders op dan het publiek duidelijk te maken dat onzekerheid over de voor- en nadelen van kankerscreening overheerst. Pas grote trials, uitgevoerd over lange perioden, kunnen uitsluitsel geven over het effect op overall mortaliteit. Daar moet dus in geïnvesteerd worden, vinden ze.

Commentator Gerd Gigerenzer, befaamd Duits onderzoeker op het terrein van risicoperceptie door het lekenpubliek, ziet echter het nut niet van dergelijke 'megatrials'. Investeren in heldere informatievoorziening, stelt hij voor. Want ook al blijft dan de onzekerheid over het effect van screening op sterfte bestaan, er zijn voldoende gegevens en instrumenten om mensen individuele afwegingen te laten maken over deelname aan screening. Met andere woorden geef het publiek de feiten en laat mensen vervolgens zelf kiezen.

Henk Maassen

[www.bmj.com](http://www.bmj.com), doi: 10.1136/bmj.h6080 en doi:10.1136/bmj.h6967



# Medisch Contact

## 8 januari 2016:

### 'Kankerscreening redt geen levens'

**DSW**  
zorgverzekeraar

# Vragen??



**DSW**  
zorgverzekeraar