

Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft

Status og anbefalinger

*Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft
- status og anbefalinger*

Rapport fra Helsedirektoratet
Oversendt til Helse- og omsorgsdepartementet
30.juni 2017

Helsedirektoratet
Divisjon spesialisthelsetjenester
Avdeling sykehustjenester

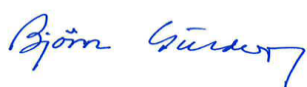
FORORD

Norge har høy forekomst av tykk- og endetarmskreft sammenliknet med mange land i Europa. Årlig får om lag 4200 nye personer tarmkreft i Norge og over 1500 personer dør av sykdommen. Prognose ved tarmkreft vil være best nå sykdommen oppdages i tidlige, symptomfire stadier. Målsettingen med screening er reduksjon i dødelighet og helst også reduksjon i forekomst av sykdommen det screenes for. For å oppnå dette må man ha gode og validerte metoder, og gevinst av screeningen må være større enn eventuelle ulemper.

Det skal være høy terskel for å sette i gang nye, store screeningprogrammer med et tilbud rettet mot symptomfrie og friske personer. Dårlig begrunnede helseundersøkelser legger beslag på ressurser og fører til negative konsekvenser for den enkelte og samfunnet. Alle sider av forslaget må derfor belyses og vurderes grundig.

Helsedirektoratet har nå utredet hvordan et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft kan organiseres i Norge. Arbeidet er basert på et oppdatert kunnskapsgrunnlag og gjort i samarbeid med representanter fra ledelsen i RHF-ene, helsepersonell, Kreftregisteret, forskningsmiljøer, bruker – og pasientforening og Kreftforeningen. Fageksperter på etikk, juss og helseøkonomi har vært med og bidratt. Helsedirektoratet har som fagmyndighet ledet arbeidet. Utgangspunktet har vært oppfølging av Nasjonalt råd sitt vedtak om anbefaling av etablering av et nytt helsetilbud til den norske befolkning.

Det er bred enighet om å anbefale et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge, som skal være et helsetilbud til 55-årige kvinner og menn. Det er også bred enighet om at screening mot tarmkreft vil være effektivt, kostnadseffektivt, etisk forsvarlig og gjennomførbart, og at fordelene og nytten ved programmet er større enn ulempene, og negative konsekvenser er akseptable. Til sist vil det være et prioriteringsspmåls spørsmål hvorvidt et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft skal igangsettes. Helsedirektoratet vil takke de involverte for stort engasjement og et grundig arbeid gjennom hele prosessen. Denne rapporten er oversendt Helse- og omsorgsdepartementet 30.06.17.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

INNHold

FORORD	2
FORORD	2
INNHold	2
SAMMENDRAG	5
INNLEDNING	9
1.1 Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft – prosess, organisering og status	9
2 Bakgrunn	18
2.1 Screening	18
2.2 WHO kriterier for screening	19
2.3 Screening - kriterier for nasjonale programmer	19
2.4 Prioriteringskriterier i norsk helsetjeneste	21
2.5 Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten	21
2.6 Tarmkreft – risikofaktorer, prevalens, insidens og dødelighet	22
2.7 Tarmkreftscreening i andre land	24
2.8 Tarmkreftscreening i Norge	27
3 Metoder	28
3.1 Fekal Immunokjemisk Test (FIT)	30
3.2 Sigmoidoskopi	31
3.3 Koloskopi	32
4 Kjønn, alder og effekt av screening	34

INNHold

5	Etiske aspekter ved tarmkreftscreening	36
6	Juridiske aspekter ved et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft	41
6.1	Rettigheter etter pasient- og brukerrettighetsloven	41
6.2	Helseregisterloven og kreftregisterforskriften	42
6.3	Randomisering og forholdet til helseforskningsloven	42
7	Organisatoriske og administrative konsekvenser	44
7.1	Rammer og prinsipper for plassering av screeningsentre	44
7.2	Screeningsentre, patologitjeneste og laboratorievirksomhet	45
7.3	Roller og ansvar i et nasjonalt program	48
7.4	Kvalitetssikring og forskning	48
7.5	Kvalitetsmanual	51
7.6	IT – system	51
7.7	Randomisert implementering	52
7.8	Befolkningsrettede forebyggende tiltak i forbindelse med screeningprogrammet	52
7.9	Primærhelsetjenesten og fastlegenes rolle	52
7.10	Nasjonal implementering i løpet av fem år	53
8	Personell og kompetanse	54
8.1	Personell og kompetanse– konsekvenser ved nasjonal screening	54
9	Kostnadseffekt ved ulike metoder	60
10	Budsjettkonsekvenser ved ulike metoder	62
11	Modeller for organisering av programmet	65
11.1	Innledning	65
11.2	Alderskohorte	66
11.3	Modell med sigmoidoskopi som primær screeningmetode	66
11.1	Modell med koloskopi som primær screeningmetode	68
11.2	Modell med FIT som primær screeningmetode	70
11.3	Modell med randomisering mellom flere metoder	72

11.4	Modell med randomisert studie i tillegg til standard metode («Blandet pragmatisk design»)	73
12	Diskusjon	76
12.1	Vurdering av sigmoidoskopi-modell	80
12.2	Vurdering av koloskopi-modell	80
12.3	Vurdering av FIT-modell	82
12.4	Vurdering av modell med randomisering mellom to ulike metoder	83
12.5	Vurdering av modell med randomisert studie i tillegg til standard metode («Blandet pragmatisk design»)	85
13	Anbefalinger og konklusjon	87
14	Videre prosess	90
15	Referanser og litteratur	92
16	Vedlegg	99
	Vedlegg 1: Rapport: Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft	99

SAMMENDRAG

Mange land har innført et tilbud om screening mot tarmkreft til sine innbyggere, og dette ble anbefalt av EU-kommisjonen allerede i 2003. Helsedirektoratet har utredet hvordan et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft bør organiseres i Norge.

Norge har høyere forekomst av tarmkreft enn de fleste land i Europa og tarmkreft er den nest hyppigste kreftformen for menn og kvinner samlet, med 4200 nye tilfeller per år. 5-års overlevelse er på om lag 65 % og prognosen er sterkt avhengig av sykdoms-stadium ved diagnose. Årlig dør over 1500 personer av tarmkreft i Norge.

Målsettingen med screening mot tarmkreft er å redusere forekomst og dødelighet av sykdommen i befolkningen ved å finne og fjerne forstadier til kreft, og finne kreft i en tidlig, symptomfri fase, noe som gir færre krefttilfeller, bedre prognose og redusert dødelighet.

Utgangspunktet er etablering av et nytt helsetilbud til den norske befolkning. Det er flere screeningmetoder som er i bruk, både nasjonalt og internasjonalt i dag. Metodene som har vært til diskusjon i prosessen, med frekvens og tidspunkt/kohort som er aktuelt i Norge, er:

FIT: eller iFOBT er en immunokjemisk test for av usynlig blod i avføringen. Testkit sendes i posten til deltakerne, som tar prøven selv, og returnerer i en frankert konvolutt til laboratoriet. Testen gjentas annethvert år i 10 år (til sammen 5 runder). Ved funn innkalles deltakerne til oppfølgende undersøkelse med koloskopi.

Koloskopi: Undersøkelse med en bøyelig tarmkikkert av hele tykktarmen. Eventuelle polypper (adenomer, forstadier) eller kreft oppdages og polypper fjernes. Undersøkelsen utføres av lege på poliklinikk/screeningsenter. Undersøkelsen gjennomføres én gang i livet (ved 55 år).

Sigmoidoskopi: Undersøkelse med en bøyelig tarmkikkert av nedre del av tarmen. Eventuelle polypper (adenomer, forstadier) eller kreft oppdages og polypper fjernes. Ved

funn av kreft eller adenomer med stor risiko for kreftutvikling henvises videre til koloskopi. Undersøkelsen utføres av lege på poliklinikk/screeningsenter. Undersøkelsen gjennomføres én gang i livet (ved 55 år).

På bakgrunn av oppdatert kunnskapsoppsummering vil et screeningprogram med endoskopisk undersøkelse (koloskopi eller sigmoidoskopi) som primær screeningmetode redusere sykdomsspesifikk dødelighet med 27 % eller mer, og forekomst av tarmkreft vil reduseres med 22 % eller mer. Et screeningprogram med FIT vil redusere sykdomsspesifikk dødelighet med 14 % eller mer. Det er ikke avklart om et screeningprogram med FIT vil redusere antall nye tilfeller av tarmkreft i befolkningen.

Det er ønskelig at et nasjonalt screeningprogram organiseres med muligheter til både kvalitetssikring og forskning. Samtidig mener direktoratet at man vet tilstrekkelig mye om screeningmetodene til å anbefale innføring av et nasjonalt screeningtilbud som er et helsetilbud til befolkningen.

I denne rapporten redegjøres det for prosess, bakgrunn, status, og faglige, medisinske, etiske, økonomiske og juridiske vurderinger og det anbefales organisering, metode og alderskohort.

Prosess og bakgrunn

22. sept. 2016 drøftet *Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten* nasjonal tarmkreftscreening, og anbefalte under visse forutsetninger at det innføres et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge. Som oppfølging av vedtaket i Nasjonalt råd, og i samråd med departementet, planla direktoratet etter dette å utarbeide en plan i samarbeid med aktuelle aktører som skulle leveres Helse- og omsorgsdepartementet 1. juli 2017. Helsedirektoratet etablerte deretter en styringsgruppe og en prosjektgruppe med alle aktuelle aktører, som skulle bistå direktoratet i arbeidet med en plan for et nasjonalt program. Endelig avgjørelse om det skal innføres screening, og hvordan programmet skal organiseres vil være en politisk avgjørelse med påfølgende oppdrag til RHF-ene, Kreftregisteret og Helsedirektoratet.

Kunnskapsgrunnlaget er rapportene som ble produsert i 2016 som grunnlag for diskusjon i Nasjonalt råd.

SAMMENDRAG

Helsedirektoratet gir følgende anbefalinger for et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft

- Det bør igangsettes et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge
- Screeningprogrammet kan rulles ut nasjonalt over en periode på 5 år, med oppstart i 2019
- Tilbudet gis til kvinner og menn det året de fyller 55 år
- Ved start av programmet vil standardtilbudet være FIT til alle inviterte.
- I screeningprogrammet kan de inviterte velge om de vil ha FIT eller om de vil delta i en randomisert forskningsstudie (sammenligning av koloskopi og FIT).
- Standardtilbudet i det nasjonale screeningprogrammet i Norge kan endres fra FIT til koloskopi når nødvendig kapasitet er bygget opp nasjonalt.
- De som samtykker til å delta i den randomiserte forskningsstudien trekkes ut til enten koloskopi (én gang i livet) eller FIT (5 runder, annet hvert år). Studien vil undersøke ulike prosessindikatorer ved de to metodene. Forskningsstudien planlegges og godkjennes etter regelverk for forskning i Norge, inkludert REK-behandling.
- Programmet organiseres slik at nødvendig kvalitetssikring og evaluering av programmet kan gjøres underveis.
- Ulike forskningsprosjekter kan knyttes til programmet. Disse må vurderes av REK i henhold til helseforskningsloven.
- Det etableres tilstrekkelig kapasitet for utdanning av leger for å sikre at tilbudet ikke har negative konsekvenser for helsetjenesten. Det er spesielt viktig å bygge opp kapasitet innen gastroenterologi og patologi.
- RHF-ene har ansvar for oppbygging og etablering av fasiliteter og kapasitet for screeningundersøkelser med koloskopi og oppfølgende undersøkelser.
- Screeningen utføres ved, eller i tilknytning til etablerte endoskopienheter ved helseforetakene.

- Roller, ansvar og oppgaver for aktørene i programmet følger de samme prinsippene som i Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet (se kapittel 7.3 for nærmere beskrivelse)
- Screeningprogrammet kan endres hvis og når det foreligger ny kunnskap som tilsier dette
- For å igangsette nasjonal screening mot tarmkreft forutsettes det øremerkede midler til formålet. Det er beregnet at ved et fullt utrullet program med koloskopi vil årlige kostnader være 250 mill. NOK.

Bakgrunn for valg av metode

Koloskopi vurderes av Helsedirektoratet til å ha størst potensiale for å redusere forekomst og dødelighet av tarmkreft, og med et akseptabelt nivå av bivirkninger. Hvis man i 2019 hadde hatt tilstrekkelig koloskopikapasitet, ville Helsedirektoratet anbefalt bruk av koloskopi som primær screeningmetode. Ved start av programmet vil standardtilbudet være FIT til alle inviterte. Bakgrunn for dette er en totalvurdering av ulike sider ved de aktuelle metodene. Koloskopi er den mest kostnadseffektive av de aktuelle metodene, og de helseøkonomiske beregningene viser at det er vesentlig større besparelser i helsetjenesten på lengre sikt ved bruk av koloskopi enn FIT.

Helsedirektoratet anser imidlertid at det er risiko for at det kliniske tilbudet kan svekkes hvis man tilbyr koloskopi til alle på relativt kort sikt. I en oppbyggingsfase anbefales det derfor å starte med FIT som metode, gjentatt 5 ganger over en tiårsperiode. På denne måten kan man bygge opp infrastruktur nasjonalt, styrke kompetanseoppbygging og utdanning av personell, og endre opplegget til koloskopi når kapasiteten er bygget opp.

INNLEDNING

Norge har en høyere forekomst av tykk- og endetarmskreft¹ enn de fleste land i Europa og i Norge er det den nest hyppigst forekommende kreftformen for menn og kvinner samlet, med om lag 4200 nye tilfeller per år i Norge². 5-års overlevelse etter tarmkreft er om lag 65 %. Prognosen er sterkt assosiert til stadium av sykdommen ved diagnose.

Mange land i Europa og resten av verden har allerede innført ulike typer screeningtilbud til befolkningen og EU-kommisjonen anbefalte CRC- screening til sine medlemsland allerede i 2003. I Norge har det vært flere store screeningstudier som har bidratt med viktig kunnskap med betydning for utvikling av screeningtilbud mot tarmkreft både nasjonalt og internasjonalt.

1.1 Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft – prosess, organisering og status

1.1.1 Pilotprosjekt i Helse Sør-Øst

I 2010 ble nasjonal tarmkreftscreening behandlet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i flere møter og [20.09.10](#) anbefalte rådet en forsiktig tilnærming og at det skulle startes et pilotprosjekt i et eller flere geografiske områder. I vedtaket er det anbefalt at man skal bruke FOBT som metode. Bakgrunn for piloteringen var et ønske om å ha en forsiktig tilnærming før et screeningtilbud blir nasjonalt i Norge. Rådet ba derfor i vedtaket om at *Piloten gjennomføres med tilstrekkelig prospektiv følgeevaluering slik at vi får sikker kunnskap om hvordan et slikt tilbud mottas i befolkningen, hvordan det mest hensiktsmessig kan gjennomføres, og også om eventuelle negative følger for den enkelte og i et folkehelseperspektiv*. Videre står det i vedtaket at: *Det må sikres at screeningprosjektet ikke går utover den eksisterende kapasitet i spesialisthelsetjenesten i pilotområdet*.

Etter dette fikk Helsedirektoratet i oppdrag å lede planlegging av et pilotprogram i tråd med Nasjonalt råd sine anbefalinger, og lede styringsgruppen for pilotprogrammet. Helse Sør-Øst fikk i oppdrag å gjennomføre programmet. Kreftregisteret skulle ha prosjektledelse og sekretariat for programmet. I planleggingsfasen anbefalte faggruppen som ble etablert, og deretter styringsgruppen, å gjennomføre piloten som et randomisert forskningsprosjekt,

¹ Tykk- og endetarmskreft er i dette dokumentet gjennomgående kalt tarmkreft. Andre betegnelser i bruk: kolorektalkreft, eller forkortelsen CRC

² Kreftregisteret Cancer in Norway 2015

med randomisering til to metoder: FIT (fekal immunokjemisk test, test for usynlig blod i avføringen) og sigmoidoskopi (undersøkelse med bøyeleg tarmkikkert av nederste del av tykktarmen). Pilotprogrammet *Screeningprogram mot tarmkreft - forprosjekt* (Eng: *Bowel Cancer Screening in Norway (BCSN)*)³ er siden 2010 finansiert med øremerkede midler til Helse Sør-Øst over statsbudsjettet. Programmet var først planlagt til å vare i fire år, men er senere utvidet til seks år, og skal etter planen invitere de siste deltakerne i løpet av 2018.

1.1.2 Forberedelse og planlegging av nasjonal screening

Helsedirektoratet og styringsgruppen for pilotprogrammet tok høsten 2015 initiativ til å utrede nærmere hvordan et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft kan organiseres. Direktoratet meldte dette som sak til Nasjonalt råd for prioritering⁴ i helse- og omsorgstjenesten, og startet forberedelse av saksgrunnlaget. Etter behandling i Nasjonalt råd høsten 2016, skulle direktoratet, på grunnlag av anbefalinger i rådet, komme med en anbefaling til Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). Endelig avgjørelse om et nasjonalt program vil være en politisk beslutning, som tas i budsjettprosessene.

1.1.3 Kunnskapsgrunnlaget

For å skaffe et oppdatert kunnskapsgrunnlag bestilte direktoratet en [oppdatert kunnskapsoppsummering om effekt og kostnadseffektivitet av screening mot tarmkreft](#)⁵ fra Kunnskapssenteret. Helsedirektoratet bestilte også en [analyse av kostnader og kostnadseffekt av tarmkreftscreening](#)⁶, og Kreftregisteret utarbeidet en [rapport om status og erfaringer i pilotprogrammet i Helse Sør-Øst](#). Nasjonalt råd bestilte en etisk vurdering⁷. Vinteren 2016 etablerte direktoratet en arbeidsgruppe med mandat *å utarbeide en rapport om alternative strategier og metoder for et nasjonalt screeningprogram*. Gruppen var ledet av Thomas de Lange fra Kreftregisteret. Arbeidsgruppen leverte en [rapport](#)⁸ til

³ Se også <http://www.kreftregisteret.no/tarmkreftscreening> og www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01538550

⁴ Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten har mandat som gir rådet en sentral rolle i vurdering av screening. ("*Rådet skal delta i vurderingen av befolkningsrettede tiltak som screening og vaksiner.*"). I Stortingsmeldingen *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjenesten - Melding om prioritering (prioriteringsmeldingen)* foreslås kriterier og prinsipper for prioritering, og virkemidler, herunder aktører og prosesser for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Det slås fast at Nasjonalt råd fortsatt skal ha en sentral rolle som rådgiver i prioriteringsspørsmål, i tråd med rådets mandat.

⁵ Fretheim et. al. 2016: *Helseeffekter av screening for kolorektal kreft*. Rapport fra FHI 2016. Kunnskapssenteret har også tidligere utgitt kunnskapsoppsummeringer om effekt av *kostnadseffektivitet* tarmkreftscreening, i 2011 og i 2013

⁶ Eline Aas 2016: *Analyser av kostnader og ved ulike screeningmetoder for tarmkreft*.

⁷ Bjørn Hofmann 2016: *Etiske aspekter ved tarmkreftscreening. Rapport utarbeidet for nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten*.

⁸ *Rapport om et nasjonalt screeningprogram (2016)*

INNLEDNING

Helsedirektoratet 1.9.⁹ I rapporten beskrives noen alternative strategier, og én av disse anbefales av forfatterne av rapporten, med randomisering til to eller tre metoder.

1.1.4 Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten – behandling av sak 22. september 2016

Nasjonalt råd behandlet sak om nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft 22. september 2016. Rådet tok ikke stilling til metode eller modeller. I sitt vedtak skriver rådet: *Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten mener at det under gitte forutsetninger bør innføres et nasjonalt screeningprogram for tykk- og endetarmkreft. Rådet mener det er tilstrekkelig dokumentert at screening reduserer tarmkreftdødeligheten. Det er en forutsetning med tilstrekkelig kapasitet ved oppstart av programmet, som sikrer at andre pasienter med behov for undersøkelser og behandling ikke blir tilsidesatt.*

Rådet skriver også at det er nødvendig å satse på andre befolkningsrettede forebyggende tiltak i kombinasjon med programmet, slik som informasjon om sykdomssymptomer, livsstilsfaktorer med mer. Rådet anbefaler i sitt vedtak at *det etableres rutiner for registrering av resultater i register, som kan danne grunnlag for en påfølgende forskningsprosess.* Videre står det i vedtaket: *Rådet anbefaler at Helsedirektoratet, i samarbeid med de regionale helseforetakene, Kreftregisteret og forskningsinstitusjoner, gis i oppdrag å videre vurdere hvilke metoder som er faglig fornuftig og forsvarlig å tilby i et program, hvor mange undersøkelser som skal tilbys, til hvilke aldersgrupper og hvordan en kan sikre en god utrulling som gir tilstrekkelig kapasitet og kvalitet på undersøkelsene.*

1.1.5 Helsedirektoratet anbefaler etablering av et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft

Helsedirektoratet skrev i brev av 5.12.16 til Helse- og omsorgsdepartementet at på bakgrunn av kunnskapsgrunnlaget som foreligger, og behandling og vedtak i Nasjonalt råd, mener direktoratet at det bør etableres et nasjonalt tilbud om screening mot tarmkreft i Norge.

⁹ Thomas de Lange, Geir Hoff og Michael Bretthauer

1.1.6 Prosess og organisering av arbeidet etter vedtaket i Nasjonalt råd

Som oppfølging av vedtaket i Nasjonalt råd har Helsedirektoratet avklart med Helse- og omsorgsdepartementet at direktoratet skal levere en plan til Helse- og omsorgsdepartementet 1. juli d.å. om hvordan et nasjonalt program kan organiseres i Norge. Planen skal utarbeides av direktoratet på bakgrunn av arbeid i prosjektgruppe og styringsgruppe.

Helsedirektoratet etablerte en prosjektgruppe i januar 2016, og styringsgruppen for pilotprogrammet i Helse Sør-Øst er supplert med fagdirektørene og et ekstra medlem fra universitetene, og har fått utvidet mandat til både å gjelde pilotprogrammet i Helse Sør-Øst og planlegging av et nasjonalt screeningprogram.

Direktoratet bestilte også oppdaterte helseøkonomiske beregninger, beregning av budsjettkonsekvenser, samt beregning av personellbehov fra Eline Aas, samt en etisk vurdering fra Bjørn Hofmann. Deres bidrag og beregninger har vært del av grunnlaget for diskusjonene i prosjektgruppen, og de har deltatt i møter både i styringsgruppen og i prosjektgruppen og lagt frem sine vurderinger og analyser. Bjørn Hofmanns etiske vurdering er inkludert i denne rapporten. Eline Aas sine analyser legges ved som egen rapport, i tillegg oppsummeres hovedtall fra analysene i denne rapporten. I tillegg til dette har øvrige rapporter fra 2016, sakspapirer og vedtak fra Nasjonalt råd, vært lagt til grunn som kunnskapsgrunnlag i arbeidet.

1.1.7 Alternative modeller og metoder

Styringsgruppen og prosjektgruppen har diskutert ulike modeller og metoder i et nasjonalt program. De modellene som i hovedsak har vært diskutert er:

- Modell med FIT som primær screeningmetode
- Modell med Koloskopi som primær screeningmetode
- Modell med Sigmoidoskopi som primær screeningmetode
- Randomisering mellom to metoder (FIT og koloskopi) (eventuelt tre metoder)

Det har mot slutten av arbeidet kommet forslag om litt ulike varianter av modell med FIT som primær screeningmetode, og med samtidig invitasjon til et forskningsprosjekt med randomisering mellom FIT og koloskopi.

INNLEDNING

Det har også vært foreslått modeller der man kan velge mellom koloskopi og FIT, eller bruke koloskopi som primær anbefalt metode, men med mulighet til å velge FIT for de som ønsker.

Når det gjelder implementering av programmet, har det vært diskutert flere mulige løsninger, inkludert en randomisert implementering.

Det har vært brede diskusjoner om fordeler og ulemper ved de ulike modellene, både i prosjektgruppen og i styringsgruppen. Det har i løpet av prosessen vært ulike syn på hvilke anbefalinger som bør gis, og ulike syn på hvilke konklusjoner som bør trekkes. Helsedirektoratet mener alle sider av de ulike modellene har vært diskutert bredt, slik at man har et grunnlag for en konklusjon. De ulike medlemmene i prosjektgruppen og i styringsgruppen har hatt forskjellig syn på hvilke momenter og hensyn som skal veie tyngst i sine vurderinger.

Helsedirektoratet har hatt en intern prosess med involverte fra flere avdelinger og divisjoner i forbindelse med arbeidet med rapporten og arbeidet med å få frem en anbefaling som Helsedirektoratet kan fremme for departementet. Det har vært sentralt for direktoratet at screeningprogrammet skal være et godt, likeverdig og rettferdig helsetilbud til befolkningen, som ivaretar den enkeltes integritet og selvbestemmelse og er i tråd med grunnleggende verdier for helsetjenesten.

1.1.8 Styringsgruppen

Styringsgruppen har hatt fire møter i løpet av våren 2017, etter at mandat og sammensetning ble justert i desember 2016.

Medlemmer

Kjell Magne Tveit - strategidirektør for kreftområdet i Helsedirektoratet (*Leder av styringsgruppen*)

Baard-Christian Schem – fagdirektør, Helse Vest RHF

Hartwig Kørner – overlege, professor, Helse Stavanger HF

Geir Tollåli – fagdirektør, Helse Nord RHF

Sonja Steigen – patolog, UNN, Helse Nord RHF

Eyvind Paulssen - overlege/gastroenterolog, professor - UNN, UIT Instituttleder

Henrik Sandbu – fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF

Arne Wibe – professor, St. Olavs hospital og NTNU

Geir Bøhler - konst. fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF

Giske Ursin – direktør, Kreftregisteret

Sidsel Sandvig – spesialrådgiver, Kreftforeningen

Knut Arne Wensaas – fastlege, Bergen, Norsk forening for allmenntmedisin

Michael Bretthauer – professor, Universitetet i Oslo, avd. for helseledelse og helseøkonomi

Stein Emil Vollset – professor, Universitetet i Bergen

Eva Skovlund – professor, NTNU

Bente Bryhn – seniorrådgiver, Helsedirektoratet, (*sekretariat for styringsgruppen*)

Pål Iden, assisterende fagdirektør Helse Vest, har møtt for Helse Vest i flere møter.

Kristian Onarheim, assisterende fagdirektør Helse Midt-Norge, har møtt for Helse Midt i flere møter.

I styringsgruppens møter har Thomas de Lange, leder av pilotprogrammet, Kreftregisteret, og Geir Hoff, forsker, Kreftregisteret, vært til stede som observatører og har deltatt i gruppens diskusjoner. De har også vært medlemmer av prosjektgruppen.

INNLEDNING

1.1.9 Prosjektgruppen

Prosjektgruppen hadde første møte i januar 2017, og har hatt fem møter der man har diskutert modeller og metoder for screeningprogram i Norge. Prosjektgruppen har bidratt i arbeidet med beslutningsnotat til styringsgruppen og i arbeidet med denne rapporten. Helsedirektoratets medlemmer i prosjektgruppen har hatt hovedansvaret for skriving av rapport, med bidrag fra prosjektgruppens medlemmer.

Medlemmer

Bente Bryhn, seniorrådgiver, avd. sykehustjenester, Helsedirektoratet (*Ledet prosjektgruppen*)

Cathrine Hannevig Welle-Watne, seniorrådgiver, avd. spesialisering og etterutdanning, Helsedirektoratet

Thomas de Lange, leder, seksjon for tarmkreftscreening, Kreftregisteret¹⁰

Geir Hoff, forsker, Kreftregisteret¹¹

Anita Jørgensen, spesialrådgiver/koordinator, seksjon for tarmkreftscreening, Kreftregisteret

Lars Karlsen, seksjonsoverlege, gastroseksjonen, Helse Stavanger HF

Jan-Magnus Kvamme, seksjonsleder/overlege, gastromedisinsk seksjon, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Ole Darre Næss, overlege, Gastroseksjonen, Vestre Viken HF, Bærum sykehus HF

Kristine Melbye Kolbjørnsen, sykepleier, Sykehuset Østfold HF, Moss

Espen Norvard, konst. overlege, avd. for klinisk patologi, Drammen sykehus, Vestre Viken HF

Margrethe Gaassand, brukerrepresentant, rådgiver, NORILCO¹²

Svein Høegh Henrichsen, seniorrådgiver, avdeling allmennhelsetjenester, Helsedirektoratet

Guro Smedshaug, seniorrådgiver, avd. ernæring og forebygging, Helsedirektoratet

Andre bidragsyttere og forfattere for delkapitler

Eline Aas, førsteamanuensis, avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo, (Budsjettkonsekvenser, personellkonsekvenser helseøkonomiske analyser)

¹⁰ Thomas de Lange trakk seg fra prosjektgruppen 27.05.17, men bidro i arbeidet frem til dette tidspunktet.

¹¹ Geir Hoff trakk seg fra prosjektgruppen 27.05.17, men bidro i arbeidet frem til dette tidspunktet.

¹² Norsk forening for stomi, reservoar og mage- tarmkreft

Camilla Closs Walmann, seniorrådgiver, avd. bioteknologi og helse rett, Helsedirektoratet
(Juridiske konsekvenser)

Bjørn Hofmann, professor, avd. for helsevitenskap, NTNU Gjøvik og Senter for medisinsk
etikk, Universitetet i Oslo (Ethiske aspekter)

I møtene i prosjektgruppen har Kjell Magne Tveit møtt som observatør for styringsgruppen.

2 BAKGRUNN

Ved vurdering av om det skal etableres et nasjonalt screeningprogram skal alle aktuelle aktører, fagpersoner med ulik fagbakgrunn, inkludert medisin, juss og etikk, bruker- og pasientorganisasjonene, helseforvaltning, helsemyndigheter og politiske myndigheter inngå i en prosess der alle sider ved forslaget eller forslagene belyses og diskuteres, og ulike aspekter vurderes. I vurdering av et nytt nasjonalt screeningprogram skal både faglige, medisinske, sosiale, praktiske, økonomiske, juridiske og etiske aspekter og problemstillinger belyses og vurderes og forslaget skal drøftes opp mot prioriteringskriteriene. Sentrale kriterier basert på vel etablerte og omforente prinsipper nasjonalt og internasjonalt finner man i Prioriteringskriteriene og WHO sine kriterier for screening.

2.1 Screening

Med screening menes en systematisk undersøkelse av en presumptivt frisk befolkningsgruppe for å finne individer med risikofaktorer for sykdom eller tidlige stadier av sykdom, før sykdommen gir symptomer. På norsk brukes også begrepet «masseundersøkelse». Hensikten med screening er at tidlig diagnostikk og behandling skal gi bedre prognose og redusert risiko for å dø av sykdommen. Screeningundersøkelser kan være diagnostiske, men er ikke alltid det. De benyttes til å oppdage om en person må undersøkes nærmere for å bekrefte eller avkrefte om funnet ved screeningtesten kan representere sykdom eller et forstadium til sykdom.

Testens eller metodens egenskaper måles blant annet i sensitivitet og spesifisitet.

Sensitivitet er testens evne til å plukke ut dem som er syke, har et forstadium til sykdom eller som har en bestemt risikofaktor for sykdom. Spesifisitet angir testens evne til å klassifisere friske som friske. Andre sentrale begreper er positiv og negativ prediktiv verdi. Positiv prediktiv verdi er sannsynligheten for at en person er syk eller har det aktuelle forstadiet til sykdom når testen er positiv. Negativ prediktiv verdi er sannsynligheten for å være frisk når testen er negativ. Deteksjonsrate uttrykker hvor mange av en type diagnose man finner per screenede person, eller per screeningundersøkelser utført. Prevalens er andelen av den aktuelle befolkningen som faktisk har sykdommen eller forstadiet til sykdommen det screenes for.

Å innføre et nasjonalt screeningsprogram handler om mer enn selve testen eller metoden. For at det skal være aktuelt å screene må det være godt dokumentert at det foreslåtte

programmet vil ha effekt når det gjelder å redusere sykkelighet og eventuelt risiko for å dø av den aktuelle sykdommen. Størrelsen av denne effekten må være stor nok til å forsvare bruk av ressurser og eventuell belastning og risiko for dem som screenes.

Både testsvaret og eventuell oppfølging som tilbys kan gi både tilsiktede og ikke-tilsiktede effekter. Videre skal etiske og juridiske spørsmål vurderes.

Fordelen med screening er er tidlig behandling og redusert risiko for å utvikle alvorlig sykdom og/eller redusert risiko for å dø av den aktuelle sykdommen. De fleste som deltar i et screeningprogram har ingen direkte nytte av screeningen men noen få individer unngår å utvikle sykdom eller å dø av sykdommen som følge av at sykdom eller forstadier til sykdom oppdages ved deltagelse i screeningprogrammet. Dette vet man ikke på forhånd hvem er. Det er en økende oppmerksomhet rundt risiko for sykdom og forebygging og deltagelse i screeningprogrammer kan bidra til at angst for fremtidig sykdom reduseres, men det kan også bidra til økt uro og angst hos noen. Andre negative sider av screening er at få screeningtester gir 100 prosent sikre svar og finner alle personer med sykdom. Noen syke vil kunne få et normalt screeningresultat, men at det utvikles kreft senere. Noen friske vil etter screening få funn som gjør at man henvises videre ved mistanke om sykdom, men hvor det viser seg å ikke være kreft eller forstadier. Det er også utfordringer knyttet til overbehandling.

2.2 WHO kriterier for screening

I 1968 publiserte WHO monografien "The Principles and Practice of Screening for Disease" skrevet av Wilson og Jungner. Denne rapporten inneholder 10 kriterier som siden har preget tenkning og vurdering av masseundersøkelser:

1. Tilstanden bør være et viktig helseproblem
2. Det bør være en behandling for tilstanden
3. Det bør være tilgjengelige fasiliteter for diagnostikk og behandling
4. Tilstanden bør ha et latensstadium
5. Det bør være tester for tilstanden
6. Testene for tilstanden bør være akseptable for befolkningen
7. Tilstanden sin naturlige utvikling bør være tilstrekkelig godt kjent
8. Det bør være enighet om hvem som bør behandles for tilstanden
9. Kostnaden med å finne en person med tilstanden bør være forsvarlig
10. Screeningens bør være en kontinuerlig prosess, og ikke et engangsprosjekt

2.3 Screening - kriterier for nasjonale programmer

I 2014 utarbeidet Helsedirektoratet en rapport om nasjonale screeningprogrammer. I rapporten beskrives 16 kriterier for et nasjonalt screeningprogram. Kjernen i kriteriene er

Verdens helseorganisasjons 10 kriterier for screening fra 1968¹³, samt tilsvarende kriterier utarbeidet i Storbritannia¹⁴ og Sverige¹⁵.

De 16 kriteriene for nasjonale screeningprogrammer som er beskrevet i rapporten er:

1. Tilstanden skal være et viktig helseproblem.
2. Tilstandens naturlige forløp skal være tilstrekkelig kjent.
3. Tilstanden skal ha en symptomfri fase som kan detekteres.
4. Det må finnes en sikker, presis og validert test.
5. Kriterier og prosedyrer for videre oppfølging av testpositive må være definert.
6. Testmetoden skal være akseptabel for målgruppen.
7. Det må finnes tiltak eller behandling som gir bedre effekt i tidlig stadium enn ved klinisk diagnostikk.
8. Tiltak/behandling må være etablert og godt dokumentert.
9. Tiltak/behandling skal være akseptable for målgruppen.
10. Screeningprogrammet skal redusere sykdomsspesifikk dødelighet eller sykelighet av tilstanden.
11. Helsegevinstene må være større enn de negative effektene.
12. Personvern og juridiske aspekter må være ivaretatt.
13. Screeningprogrammet skal være akseptabelt fra et etisk perspektiv.
14. Informasjon om deltagelse i screeningprogrammet må være kunnskapsbasert og bidra til informerte valg.
15. Screeningprogrammet skal tilfredsstillere kravene til kostnadseffektivitet.
16. Det må foreligge en plan for ledelse, kvalitetssikring og evaluering av programmet.

Ved vurdering av nye nasjonale screeningprogram og screeningtilbud, skal det foreslåtte programmet vurderes opp mot alle kriteriene over, og det skal fremskaffes et oppdatert kunnskapsgrunnlag for å kunne gjøre disse vurderingene. Når det gjelder kriterium 6 og 13 særlig disse aspektene vært gjenstand for diskusjon på bakgrunn av at det foreligger flere alternative metoder og det er foreslått ulike modeller for et program i Norge.

¹³ Wilson and Jungner; Public Health Papers No. 34. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1968

¹⁴ <http://www.screening.nsh.uk/>

¹⁵ <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-16>

2.4 Prioriteringskriterier i norsk helsetjeneste

En rekke offentlige utredninger har vurdert prioritering i helsetjenesten de siste tretti årene¹⁶. Lønning II-utvalget foreslo i sin utredning NOU 1997: 18 *Prioritering på ny* at kriteriene alvorlighetsgrad, forventet nytte og kostnadseffektivitet skulle legges til grunn for prioritering i Norge. De tre prioriteringskriteriene fra Lønning II-utvalget fikk tilslutning fra Stortinget og har ligget til grunn for prioritering i norsk helsetjeneste.

Prinsippene for prioritering bygger på et verdigrunnlag som har bred legitimitet i befolkningen og blant helsepersonell. Det innebærer å ivareta den enkeltes verdighet og egenverdi, at befolkningen skal ha likeverdig tilgang til helsetjenester, at like tilfeller skal behandles likt og at fordelingen skal være rettferdig. Videre er det sentralt at tillit mellom pasient og helsetjeneste ivaretas i vurdering av prioriterings spørsmål.

I *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste Melding om prioritering (prioriteringsmeldingen)* understrekes det at ikke bare prinsippene for prioritering, men også utformingen av beslutningsprosessene knyttet til prioritering, må ha en klar forankring i verdigrunnlaget. Åpenhet og brukermedvirkning er sentrale verdier både i møte mellom pasient og helsetjeneste og i beslutningsprosessene.

2.5 Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten

Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten har mandat som gir rådet en sentral rolle i vurdering av prioriterings spørsmål og av screening. (*"Rådet skal delta i vurderingen av befolkningsrettede tiltak som screening og vaksiner."*). I prioriteringsmeldingen foreslås kriterier og prinsipper for prioritering, og virkemidler, herunder aktører og prosesser for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Det slås fast at Nasjonalt råd fortsatt skal ha en sentral rolle som rådgiver i prioriterings spørsmål, i tråd med rådets mandat.

Anbefaling om en metode er ikke kun et faglig spørsmål, men en anbefaling man kommer frem til etter avveining mellom ulike hensyn og vurdering av ulike aspekter ved alternativene. Som del av prosess med vurdering og diskusjon rundt innføring av et nytt helsetilbud til en presumptivt frisk, symptomfri befolkning, skal Nasjonalt råd drøfte spørsmålene.

I sin diskusjon i møte 22. september 2016 kom rådet frem til følgende

2.5.1 Vedtak:

Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten mener at det under gitte forutsetninger bør innføres et nasjonalt screeningprogram for tykk- og endetarmkreft. Rådet mener det er tilstrekkelig dokumentert at screening reduserer tarmkreft dødeligheten.

¹⁶ *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste Melding om prioritering (prioriteringsmeldingen)*. Tidligere prioriteringsutredninger: Lønning I-utvalget (1987), Lønning II-utvalget (1997), Grundutvalget (1997), Norheimutvalget (2014) og Magnussengruppen (2015).

Det er en forutsetning med tilstrekkelig kapasitet ved oppstart av programmet, som sikrer at andre pasienter med behov for undersøkelser og behandling ikke blir tilsidesatt. Det er derfor behov for å arbeide langsiktig og planmessig for å sikre en forsvarlig innføring.

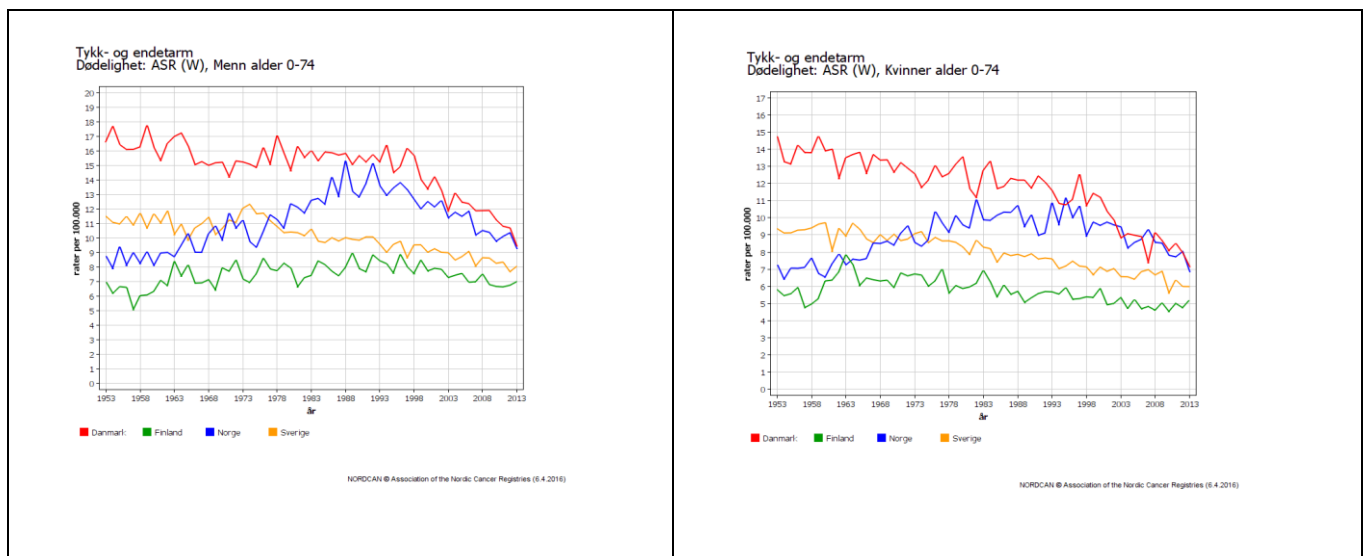
I kombinasjon med screeningprogrammet er det nødvendig å satse på andre befolkningsrettede forebyggende tiltak, slik som informasjon om sykdomssymptomer, livsstilsfaktorer med mer.

Det foregår en stadig vekst i kunnskapen på området og det er behov for at screeningmetodene videreutvikles i takt med at det opparbeides ny kunnskap og erfaringer. Rådet anbefaler at det sammen med etableringen av et nasjonalt screeningprogram etableres rutiner for registrering av resultater i register, som kan danne grunnlag for en påfølgende forskningsprosess.

Rådet anbefaler at Helsedirektoratet, i samarbeid med de regionale helseforetakene, Kreftregisteret og forskningsinstitusjoner, gis i oppdrag å videre vurdere hvilke metoder som er faglig fornuftig og forsvarlig å tilby i et program, hvor mange undersøkelser som skal tilbys, til hvilke aldersgrupper og hvordan en kan sikre en god utrulling som gir tilstrekkelig kapasitet og kvalitet på undersøkelsene. I og med at screeningprogrammer har en iboende fare for overdiagnostikk og medikalisering, stilles det store krav til den informasjonen som gis til befolkningen om tiltaket.

2.6 Tarmkreft – risikofaktorer, prevalens, insidens og dødelighet

Tarmkreft er den nest hyppigst forekommende kreftformen for menn og kvinner samlet. På verdensbasis oppdages det ca. 1,4 millioner nye tilfeller per år¹ og ca. 4100 nye tilfeller per år i Norge. Pasienter med tarmkreft har 5-års overlevelse på om lag 65 %. Prognosen er sterkt assosiert til stadium av sykdommen ved diagnose. Risikoen for tarmkreft øker betydelig med alder og da særlig fra 55 års alder. Risikoen påvirkes også av sosioøkonomiske faktorer, kosthold, overvekt, fysisk aktivitet og røyking. Inntak av salicylsyre over mange år har også vist å kunne redusere forekomst og død grunnet tarmkreft. Andre risikofaktorer inkluderer inflammatorisk tarmsykdom og tarmkreft i familien.



2.6.1 Tarmkreft i Norge

Forekomst og prognose for tarmkreft er godt kartlagt i Norge via Kreftregisteret og Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Risikoen for å få tarmkreft i Norge er henholdsvis 6,0 % hos kvinner og 7,6 % hos menn og dødeligheten er ca. 35 %. Det betyr at ca. 65 av 1000 nordmenn får tarmkreft og av disse vil omkring 23 av 1000 dø av sykdommen. Den siste rapporten fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk og endetarmskreft for perioden 2008-2013 viser at postoperativ overlevelse i 100 dager er ca. 96 %.

Tabell 1

Overlevelse ved tarmkreft avhengig av i hvilket stadium kreften oppdages

	5-års overlevelse ved tarmkreft
Stadium I	95 %
Stadium II	86 %
Stadium III	80 %
Stadium IV	T 14 % ET 20 %

T= tykktarmskreft, ET= endetarmskreft

2.7 Tarmkreftscreening i andre land

2.7.1 Internasjonale retningslinjer og anbefalinger for tarmkreftscreening

WHO

I 2002 anbefalte WHO screening med FIT fremfor gFOBT, men påpekte samtidig ufullstendig forskningsgrunnlag og at screeningtilbudet bør skreddersys i forhold til befolkningen og koloskopikapasitet. Senere oppdateringer fra WHO sier intet spesifikt om CRC screening, men generelt om cancer screening at det må vurderes ut i fra ressurser, epidemiologi, behandlingsmuligheter og kost/nytte-analyser i hvert land.

EU

EU Kommisjonen har siden 2003 anbefalt CRC screeningprogrammer mot tarmkreft, livmorhalskreft og brystkreft i sine medlemsland. Det er en forutsetning at dette foregår innenfor rammene av et screeningprogram og med innebygde systemer for løpende kvalitetssikring.

2.7.2 Nasjonale screeningprogrammer mot tarmkreft i andre land

Tarmkreftscreening er innført i mange land, og samtidig har det vært, og er, flere store tarmkreftscreening-studier internasjonalt. Den viste effekten av screening varierer fra land til land, og dette kan ha mange og sammensatte årsaker, både ulikheter i tarmkreftforekomst, oppmøte, alderskohorter og sosioøkonomiske forhold.

Danmark innførte et nasjonalt program for aldersgruppen 50-74 år i 2013. Fekal Immunokjemisk Test (FIT) ble valgt som screeningmetode. I England har det i mange år vært gjennomført et screeningprogram basert på Fecal Okkult Blod Test (reagerer på alle typer blod). Testen er i ferd med å byttes ut mot FIT. Det er også startet utrulling av et tilbud om sigmoidoskopi (én gang) i England til 55-åringer.

Mange vestlige land har innført eller er i ferd med å innføre CRC screeningtilbud. Se tabell nedenfor for Europa og en mer omfattende oversikt over hele verden i *Schreuders EH et al. CRC screening: A global overview of existing programmes. Gut 2015;64:1637-49*. Flere land med screening på usynlig blod i avføringen har startet opp med immunokjemisk test (FIT/iFOBT) i stedet for tradisjonell Guaiac-basert FOBT (gFOBT) – bl.a. England og Danmark.

Tabell 2. Land i Europa med organisert regional eller nasjonal CRC screening. Oversikten inkluderer både land med pågående screeningstudier som inkluderer et tilbud til deler av befolkningen, og land med et nasjonalt tilbud til alle i en nærmere bestemt alderskohorte (årstall for oppstart hvis kjent)¹⁷.

	U.s. på blod i avføring	Fleksibel sigmoidoscopi	Koloskopi
Østerrike	X (1980)		X (2005)
Belgia	X (2009)		
Bulgaria	X		
Kroatia	X (2007)		
Kypros	X		X
Czech Republic	X (2001)		X
Danmark	X (2014)		
Finland	X (2009)		
Frankrike	X (2003)		
Tyskland	X (1976)		X (2002)
Ungarn	X		
Irland	X (2012)		
Italia	X (2000)	X	
Latvia	X (2005)		
Malta	X (2012)		X
Nederland	X (2013)		
Polen			X (2000)
Portugal	X (2008)		
Slovak Republic			X (2013)
Slovenia	X (2008)		
Spania	X (2000)		
Sverige	X (2008)		
Storbritannia	X (2006)	X (2013)	

2.7.3 Oppportunistisk screening

Oppportunistisk screening er helsesjekk av friske symptomfrie personer på pasientens eller legens initiativ, utenfor rammene av et organisert screeningprogram. CRC-screening

¹⁷ Kilde: Hoff & Bretthauer In Cancer in Norway 2009. Altobelli et al Preventive Med 2014;62:132-41. Schreuders EH et al. Gut 2015; 64:1637-49

i USA er nesten utelukkende opportunistisk. I Europa har EU-kommisjonen i 2003 uttrykt at screening skal tilbys innenfor nasjonale organiserte programmer, og ikke som opportunistisk screening. Veterans Administration (VA) er en stor aktør i CRC screening i USA. Tidens største studie i VA er en randomisert studie på koloskopi vs. FIT screening. Rekruttering til studien startet i 2012 og forventes fullført i løpet av 2017. Polen hadde opportunistisk screening med koloskopi frem til 2012, da ble det startet opp et randomisert screeningprogram der de randomiserer mellom koloskopi og ikke-screening.

2.7.4 Studier – pågående screeningstudier i Norge og i andre land

Det er utfordrende å få til randomiserte studier i en befolkning hvor screening er et etablert tilbud. I USA ble det i 2009 bevilget 1,1 mrd. USD til Comparative Effectiveness Research (*CER – sammenlignende effektstudier*) etter initiativ av President Obama for å drive studier av helsetilbud, blant annet screening, med randomisert design¹⁸.

I Polen hadde man et opportunistisk program fra 2000 til 2012. I 2012 startet man et randomisert program i Polen der deltakerne blir randomisert til screening med koloskopi eller ikke-screening¹⁹.

Det er noen pågående, store randomiserte studier som sammenligner forskjellige screeningmetoder, men hvor resultatene ikke kan forventes å foreligge før tidligst om 10 år. I Spania og USA sammenlignes koloskopi mot FIT, men disse studiene har lav deltakelse²⁰ og kan derfor ha begrenset overføringsverdi, eller design som ikke inkluderer nok kvinner (Veterans Administration Organization, USA)²¹.

I Sverige gjennomføres SCREESCO studien²². Dette er en randomisert studie som sammenligner koloskopi med FIT og ingen screening (kontrollgruppe). Studien inviterer deltakere i de fleste len i Sverige. Stockholm deltar ikke fordi de har et regionalt screeningprogram som initialt var basert på gFOBT, men som siden har gått over til FIT.

I Norge pågår det norske pilotprogrammet i Helse Sør-Øst; *Bowel Cancer Screening in Norway (BCSN)*, som er en studie som sammenligner fleksibel sigmoidoskopi og FIT screening²³.

NordICC-studien inkluderer deltakere fra Norge, Polen, Nederland og Sverige og sammenligner koloskopiscreening mot ingen screening²⁴.

¹⁸ Sox HC, Greenfoeld S Ann Int Med 2009;151:203-5. Goodrich K, Conway PH J Hosp Med May/June 2010

¹⁹ Kaminski MF et al. Endoscopy 2015;47:1144-50

²⁰ Spania – Quintero H et al. N Engl J Med 2012;366:697-706

²¹ <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01239082>

²² <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078804>

²³ <http://www.kreftregisteret.no/tarmkreftscreening> og www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01538550

²⁴ Holme Ø et al. JAMA 2014;312:606-15

2.8 Tarmkreftscreening i Norge

Historisk har oppmøtet vært høyere i Norge i de studiene som har vært, og gjennomføres i Norge, enn i de fleste andre land. Resultater fra studier i Norge er de som er mest overførbare for norske forhold.

I Norge pågår det tre store randomiserte studier, den ene er en pilot på et nasjonalt program. Studiene genererer kunnskap om effekten av screening, både når det gjelder mortalitet, insidens, komplikasjoner og andre effekter av screening. De tre studiene er:

- NORCCAP (Norwegian Colorectal Cancer Prevention) studien
En randomisert studie på sigmoidoskopiscreening med 100.000 deltagere fra Telemark og Oslo
- NordICC (Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer) studien
En randomisert studie på koloskopiscreening med 95.000 deltagere fra Aust- og Vest-Agder i Norge, samt Polen, Sverige og Nederland.
- Pilotprosjektet på et nasjonalt program-BCSN
En randomisert sammenligning av to screeningmetoder iFOBT og sigmoidoskopi med 140.000 deltagere i Vestre Viken og Østfold sykehusområder, Helse Sør-Øst.

Studiene er finansiert av offentlige midler, enten som egen post på statsbudsjettet (Pilotprogrammet) eller ved tildelinger fra Norges Forskingsråd og Helseforetakene. Kreftforeningen har også vært med å støtte NORCCAP-studien.

Resultater på mortalitet og insidens fra NordICC og BCSN (piloten) vil foreligge om 7-10 år.

3 METODER

Tarmkreftscreening

Tarmkreftscreening er et helsetilbud til befolkningen for å redusere den store belastningen tarmkreft representerer for de som får sykdommen og deres pårørende. I løpet av livet vil ca. 7 av 100 personer få tarmkreft. Formålet med tarmkreftscreening er å finne de som vil få tarmkreft uten å belaste andre unødvendig. Et tarmkreftscreeningprogram må finne den rette balansen mellom disse to avveiningene. Det finnes i hovedsak to prinsipper for screening, forebyggende screening og oppdagelse i tidlig stadium.

Forebyggende screening

Screening for påvisning og fjerning av polypper kalles ofte for preventiv screening eller forebyggende screening. Hensikten er å redusere forekomsten av sykdommen slik at også dødeligheten av sykdommen reduseres. Eksempler på metoder for forebyggende tarmkreftscreening er endoskopi (sigmoidoskopi eller koloskopi) og CT-kolografi. Testene er ofte invasive (instrument eller væsker føres inn i tarmen) og krever tarmtømming, men testene trenger ikke å gjentas ofte. Retningslinjer for screening i USA har endret målsettingen fra primært å hindre død grunnet tarmkreft, til primært å hindre utvikling av tarmkreft, dvs. forebyggende screening.

Tidlig-deteksjonsscreening (Påvise etablert kreft i tidlig stadium)

Screening som primært fokuserer på oppdagelse av kreftsvulster i tidlig stadium (der kreften kan helbredes), kalles tidlig-deteksjonsscreening. Metodene som brukes er ofte mindre invasive enn de nevnt ovenfor, men fokuserer primært på reduksjon av dødelighet av tarmkreft og ikke på å senke forekomsten av sykdommen. Disse testene må gjentas for å ha effekt, f.eks. årlig eller hvert annet år. Repeterte testinger av avføring for okkult (usynlig blod) - FOBT - og nyere metoder som påvisning av genmutasjoner i avføring eller blod, tilhører denne gruppen av screeningmetoder.

Metoder for tarmkreftscreening

Endoskopi

To endoskopiske metoder er aktuelle for tarmkreftscreening: koloskopi, en undersøkelse av hele tykktarmen med en bøyeleg «kikkert» etter rengjøring av tarmen, og sigmoidoskopi, der rengjøringen er enklere og ca. 50 cm av tykktarmen - som måler ca. 1 meter - undersøkes. Endoskopi med direkte inspeksjon av tarmslimhinnen er den beste måten å påvise og fjerne polypper. Man regner med at mindre enn 10 % av polyppene blir til kreft i løpet av et liv. De fleste polypper som gir høy risiko for kreft er over 10mm. For polypper som er mindre enn 10mm har vi foreløpig ingen metode for å gradere kreftrisiko uten å undersøke dem under mikroskop etter at de er fjernet. Dette medfører en betydelig overbehandling av polypper.

Test for usynlig blod i avføringen (FOBT)

Svulster i tarmen har ofte sårdannelser i overflaten som kan blø i perioder og medfører blod i avføringen som oftest er usynlig, men fanges opp av avføringstester. Hvis svulsten ikke blør på tidspunktet testen blir tatt, oppdages ikke svulsten. Polypper blør sjelden og lite. Dette er testens største svakhet. På tross av metodens begrensninger kan effekten av testen bli ganske god i et screeningprogram hvis testen gjentas med jevne mellomrom. Testen er en enkel hjemmetest som sendes inn til et laboratorium med vanlig post. Metoden brukes i screeningprogram i mange europeiske land. Den «gamle» testmetoden gFOBT gir utslag på alt blod, både humant blod og blod fra matvarer, og tre forskjellige avføringer må testes. En mer moderne metode er FIT (iFOBT) som gir utslag bare på eget blod og kun én avføring testes. Metoden gir utslag på blodtap fra tykktarm og i mye mindre grad fra magesekk og tynntarm (f.eks. fra magesår). Metoden gir større deltakelse i screeningprogram enn gFOBT da det kun er én avføringsprøve som testes.

Billedannende teknikker

Røntgenundersøkelse med dobbelkontrast gass/barium klyster (DCBE – double contrast barium enema) har ingen plass i screening. CT-kolografi og kapselendoskopi er metoder med potensiale, men ingen av disse er hittil blitt evaluert i høykvalitetsstudier mht. forekomst og dødelighet av tarmkreft. I motsetning til ved koloskopi kan det ved disse metodene hverken tas vevsprøver eller fjernes polypper. Begge metodene krever oppfølging med koloskopi ved positive funn, noe som vil være aktuelt hos en betydelig andel av undersøkte individer pga. den høye andelen deltagere som får påvist polypper.

Tester for molekulære markører i blod og avføring

Deler av DNA-molekylet (arvestoffet i hver celle) eller dets biprodukter, kalles molekulære markører. Unormal DNA-funksjon i svulster kan gjenfinnes som mer eller mindre svulstspesifikke markører i blod eller avføring. Det finnes en kommersielt tilgjengelig test i USA, men den krever innlevering av et relativt stort volum avføring og prisen er omtrent som kostnaden for en full koloskopi. Tester for molekulære markører er fortsatt under utvikling

og bør testes ut innenfor rammene av et screeningprogram som primært benytter en annen metodikk.

3.1 Fekal Immunokjemisk Test (FIT)

Fekal Immunokjemisk Test (FIT) brukes i pilotprosjektet og er aktuell for et nasjonalt screeningprogram. Metoden har større følsomhet enn gFOBT, og fordi den gir bedre utslag enn gFOBT på de største polyppene, håper man at den også kan virke kreftforebyggende.

3.1.1 Grenseverdi (Cut-off)

Den vanligste typen FIT (OC Sensor, Eiken Chemicals, Tokyo, Japan) er en kvantitativ test, dvs. at den angir konsentrasjonen av blod (hemoglobin) i avføringsprøven – ikke bare om testen er positiv eller negativ for blod. Screeningprogrammet kan derfor definere grensen for en positiv og negativ test.

3.1.2 Sensitivitet og spesifisitet

En metodes sensitivitet for å oppdage f.eks. kreftsvulster uttrykker «hvor mange prosent av alle de eksisterende kreftsvulstene som blir oppdaget ved screeningen». God sensitivitet betyr «få falske negative testsvar». Spesifisitet sier på samme måte «hvor stor andel av friske blir korrekt klassifisert ved en negativ test». God spesifisitet betyr «få falske positive testsvar». En skiller mellom sensitivitet og spesifisitet for selve testen (én screeningrunde) og screeningprogrammets sensitivitet og spesifisitet (f.eks. etter 10 år med screening hvert annet år). Det viktigste er hvordan programmet fungerer – f.eks. programmets sensitivitet - men det er også det som er vanskeligst å anslå.

3.1.3 Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Screening med de eldre avføringstestene hvert annet år reduserer den relative risikoen for død grunnet tarmkreft med 14 % (95 % konfidensintervall 6 % til 22 %), men har ingen effekt på forekomsten av tarmkreft fordi testen sjelden avdekker polypper. Langtidsoppfølging av den nye FIT testen foreligger ikke, men på grunn av bedre evne til å avdekke polypper, kan den kanskje også forebygge kreft.

I et livsløpsperspektiv vil 26 av 1000 dø av tarmkreft. Hvis den absolutte risikoen reduseres med 14 %, betyr det at antallet som dør av tarmkreft vil reduseres fra 26 til 23 av 1000, men det forhindrer ikke død grunnet annen årsak (totaldød). Det pågår tre randomiserte studier i hhv. Sverige, USA og Spania som sammenligner FIT mot koloskopi, men resultatene på dødelighet og forekomst forventes ikke å foreligge før tidligst om 10 år.

3.1.4 Komplikasjoner

Det er ikke registrert komplikasjoner i forbindelse med at man tar avføringsprøver. Eventuelle komplikasjoner kommer i forbindelse med koloskopiutredning av de som avgir en positiv test (se under «koloskopi»). Derfor er det viktig at screeningstesten gir få falskt positive prøvesvar for at antallet unødvendige koloskopier minimeres. En metaanalyse av FOBT-screeningstudiene viser at alvorlige komplikasjoner oppstår hos 3 av 10.000

screeningdeltakere. I den pågående spanske studien var komplikasjonsraten etter en runde FIT-screening 0,1 %. Unødvendig fjerning av polypper er en utfordring ved alle tester.

3.1.5 Oppmøte

De fleste FOBT-programmene har frammøte i underkant av 50 %. Oppmøtet er noe høyere for FIT (17-77 % oppslutning), som krever kun én avføringsprøve per screeningrunde, enn for gFOBT som krever tre avføringsprøver (16-47 % oppslutning). Finland hadde et oppmøte på 70 % i gFOBT-programmet. I det norske pilotprosjektet er oppmøtet til første runde 59 % og til andre runde 52 %. Effekten av FIT-tester er avhengig av at programmet har høyt oppmøte ved gjentatte screeningrunder.

3.2 Sigmoidoskopi

Ved sigmoidoskopi inspiseres nederste halvdel av tykktarmen der de fleste polyppene påvises. Metoden kan altså ikke påvise forandringer i den øvre delen av tarmen. Imidlertid har mange som har polypper/svulster i øvre delen av tarmen også forandringer i den nedre del av tarmen. Ca. halvparten av polyppene i øvre del av tykktarmen blir ikke oppdaget etter sigmoidoskopiscreening. De fleste polyppene finnes i nedre halvdel av tykktarmen, men med økende alder øker forekomsten av polypper i den øvre halvdel uten at det foreligger polypper i nedre del. En av ulempene med forenklet tømningsregime til sigmoidoskopi er at ca. 20 % har en dårlig tømt tarm. Det medfører at man kan overse både kreft og polypper. I tillegg vil en dårlig tømt tarm kunne føre til søl med avføring som deltager og endoskopipersonalet opplever som en ekstra belastning.

3.2.1 Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Flere store randomiserte studier har vist at den relative reduksjonen i risiko i dødelighet og forekomst av tarmkreft er henholdsvis ca. 28 % (95 % konfidens intervall 21-35%) og 18% (95% konfidens intervall 10% til 27%), selv om sigmoidoskopi kun dekker nedre halvdel av tykktarmen. Effekten av polypfjerning varer i mer enn 17 år etter bare én screeningrunde med sigmoidoskopi. Antall dødsfall av tarmkreft reduseres fra 26 til 19 av 1000. I tillegg reduserer sigmoidoskopi forekomst av tarmkreft fra ca. 65 til 53 per 1000.

3.2.2 Komplikasjoner

I den norske sigmoidoskopistudien NORCCAP ble 12960 personer screenet med sigmoidoskopi. Det var ingen alvorlige komplikasjoner i forbindelse med sigmoidoskopi. I det pågående pilotprosjektet der - det foreløpig er utført ca. 25000 sigmoidoskopier - har det oppstått 3 perforasjoner (hull på tarmen) i forbindelse med sigmoidoskopi. I NORCCAP-studien fikk 20 % utført koloskopiutredning. Etter koloskopi med polypfjerning oppsto det én perforasjon (hull på tarmen) per 470 koloskopier. I pilotprosjektet har det oppstått 4 perforasjoner hvorav én har blitt operert, dvs. ca. 1 per 1000 koloskopier. En hjertesyk pasient fikk hjerteinfarkt i forbindelse med koloskopi og døde.

3.2.3 Oppmøte

I den norske sigmoidoskopistudien NORCCAP var oppmøtet 63 %. I pilotprosjektet er oppmøtet 51 % hos de som randomiseres til sigmoidoskopi.

3.3 Koloskopi

Koloskopi er en endoskopisk undersøkelse av hele tykktarmen og krever rengjøring av tarmen på forhånd. Tømmingen utføres vanligvis hjemme. Undersøkelsen medfører lite ubehag for de fleste, men kan hos noen være svært smertefull, særlig for kvinner. Medikasjon gis hovedsakelig ved behov, dvs. ved ca. 1/3 av koloskopiene. Kvaliteten på utførte koloskopier varierer. Dokumentasjon på denne variasjonen førte i 2003 til opprettelse av de to første kvalitetsregistrene på koloskopi, ett i Storbritannia og ett i Norge. Kvalitetssikring er senere blitt et internasjonalt erklært behov for å redusere komplikasjoner og antall krefttilfeller som overses ved undersøkelsen.

Fire pågående studier evaluerer koloskopi brukt som screeningmetode—NordICC-studien, SCREESCO-studien i Sverige, COLONPREV-studien i Spania og CONFIRM-studien i USA.⁵

3.3.1 Sensitivitet-spesifisitet

Sensitivitet for påvisning av tarmkreft er anslått til 92-99 % og 88-98 % for avansert neoplasi (dvs. kreft og høy-risiko adenomer (polypper)).

3.3.2 Effekt på forekomst og dødelighet av tarmkreft

Det foreligger ikke resultater fra randomiserte studier på koloskopiscreening. Resultatene fra de fire pågående studiene vil tidligst foreligge om 8 til 10 år. Effektestimatene på forekomst og dødelighet av tarmkreft er derfor usikre. De randomiserte studiene som pågår er designet for å påvise en relativ reduksjon av dødelighet på 25 %. Denne effekten er i samme størrelsesorden som observert i sigmoidoskopistudiene, men på grunn av koloskopiens høyere sensitivitet antas det at effekten er større. Det foreligger ikke langtidsresultater fra studier som sammenligner to screeningmetoder, men illustrasjonene under gir et overblikk over effekten av gFOBT (gammel avføringstest) og sigmoidoskopi.

Tabell 3: Effektivitet (basert på antall inviterte) for sigmoidoskopi og gFOBT brukt i screening for kolorektal kreft testet i randomiserte studier.

Test og effektmål	Populasjon	Screening-gruppe	Relativ effekt; RR (95%KI)	Antall deltagere	Kvalitet (GRAD)
CRC dødelighet Sigmoidoskopi (1)	8 per 1000	6 per 1000 (5-6)	0,73 (0,64-0,83)	414,744 (5 studier)	Høy
CRC dødelighet gFOBT (1)	8 per 1000	7 per 1000 (6-7)	0,86 (0,80-0,92)	329,642 (4 studier)	Høy
CRC forekomst sigmoidoskopi (2)	20 per 1000	13 per 1000 (12-14)	0,79 (0,74-0,84)	414,744 (5 studier)	Høy

3.3.3 Oppmøte

Oppmøte i de randomiserte studiene har vært svært varierende, fra 23 % i Nederland til 61 % i en region i Norge.

3.3.4 Komplikasjoner

Alvorlige komplikasjoner (hovedsakelig perforasjon eller blødning) forekommer i 2-3 per 1000 screeningkoloskopier. I den norske delen av NordICC -studien var raten av alvorlige komplikasjoner (perforasjoner eller blødninger) på 0,15 %.

4 KJØNN, ALDER OG EFFEKT AV SCREENING

I tillegg til forskjell på effekt mellom de ulike metodene, er det dokumentert ulik effekt av screening hos kvinner og menn. Dette gjør valget av metode og aldersgruppe mer komplisert.

Det foreligger begrenset informasjon om ulikheter i effekt av tarmkreftscreening for menn og kvinner. Hittil er derfor anbefalingene like metoder for kvinner og menn. De siste årene har det kommet resultater fra flere store randomiserte studier som indikerer at tarmkreftscreening med sigmoidoskopi kan være mindre effektivt for kvinner enn for menn: I en nylig publisert samle-analyse av tre av de fire store randomiserte studiene på sigmoidoskopi-screening (Norge, USA, Italia) ble det vist at CRC dødeligheten reduseres signifikant for menn (RR 0,66; 95 % KI 0,56-0,78), men ikke for kvinner (RR 0,85; 95 % KI 0,71-1,03). Forekomst ble derimot redusert både for kvinner (RR 0,82; 95 % KI 0,75-0,91) og menn (RR 0,78; 95 % KI 0,73-0,83). Effekten hos kvinner var begrenset til de under 60 år, mens det for menn også var effekt for de eldre.

Når det gjelder de andre aktuelle metodene er det mer usikkert om det er mindre effekt hos kvinner enn hos menn. Men i en stor randomisert studie fra USA som sammenlignet avføringstest årlig eller annethvert år med ingen screening ble det vist at CRC dødelighet var redusert med 38 % (RR 0,62; 95 % KI 0,5-0,78) for menn, mot kun 17 % for kvinner (RR 0,83; 95 % KI 0,67-1,04). Det var dårligst effekt hos eldre kvinner (over 70 år).

Alder ved screening

Det er viktig å velge en hensiktsmessig alder for screening. Det vil si å screene i en alder der man kan forvente størst effekt når det gjelder reduksjon i forekomst og død av tarmkreft, samtidig som ulemper og risiko er minst mulig og forventet oppmøte høyt.

Den største økningen i forekomst av polypper skjer i aldersgruppen 55-60 år. Den største økningen i forekomst av tarmkreft kommer ti år senere. Over 65-70 års alder er det en stadig økende andel av befolkningen som bruker blodfortynnende medisiner og har sykdommer

som kan forkorte forventet levetid og gi økt risiko for komplikasjoner ved screening og koloskopiutredning etter avlagt positiv screeningprøve. De fleste screeningprogram basert på avføringstest tilbyr screening i aldersgruppen 50-74 år. Sigmoidoskopistudiene har stort sett begrenset tilbudet til aldersgruppen 50-64 år eller 55-64 år.

Sigmoidoskopiscreeningprogrammet i Storbritannia tilbyr undersøkelse det året man fyller 55 år, det vil si et årskull per år.

Det har i arbeidet med utvikling av en plan for nasjonal tarmkreftscreening vært enighet om å tilby screening til kvinner og menn ved 55 års alder.

5 ETISKE ASPEKTER VED TARMKREFTSCREENING

Bjørn Hofmann, professor, Avdeling for helsevitenskap, NTNU Gjøvik og Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.

Å forhindre sykdom og unngå død er begge sterke moralske imperativ, og screening kan effektivt bidra til begge. Samtidig har screening også andre etiske aspekter. For det første henvender screening seg til friske mennesker. Mens hjelpeplikten tradisjonelt synes svakere for friske, så står plikten til ikke å volde skade sterkere. Det er strengere krav til at risikoen ved tiltaket skal være lav. Samtidig er kravene skjerpet til at befolkningen er godt informert, har forstått informasjonen og foretar frivillige valg.

For det andre er screening en tillitsutsatt tjeneste. Det vil si at den baserer seg på tillit (for å oppnå høy deltagelse) og den kan undergrave tilliten til helsetjenesten og myndighetene om den oppfattes å være mer skadelig enn nyttig. Dessuten vil et tilbud av mange oppfattes som en anbefaling, noe som stiller krav til at det som tilbys er forsvarlig og nyttig, om tilliten skal opprettholdes.

Det som er spesielt for «tarmkreftscreening», er at det er et kreftforebyggende tiltak (mer enn et tiltak for å oppdage kreft). Det er derfor viktig å kommunisere at dette ikke er diagnostisk screening. Man forebygger kreft ved å fjerne polypper. Å lansere det som «tarmkreftscreening» kan derfor være misvisende. Hva man kaller tiltaket, er også viktig for å oppnå reelt samtykke.

«Tarmkreftscreening» vil dessuten være en preferansesensitiv, og ikke en nødvendig, helsetjeneste. Det er derfor viktig at folk kan velge selv, og at aktuelle deltagere er godt informert, har forstått informasjonen, og at de tar selvstendige valg. Dette er særlig viktig da alle de aktuelle screeningformene innebærer fjerning av polypper som ikke ville medført kreft. Som med mange andre forebyggende tiltak, vil noen få dra nytte av tiltaket mens mange ikke vil ha nytte av det, men kun utsettes for risikoen. Grundig og god informasjon står derfor helt sentralt, men som det fremgår, er screening komplisert og det kan være utfordrende å informere godt.

De aktuelle screeningalternativene er svært ulike både med hensyn på hvor intervenserende de er, hvor stor risikoen er, og hvor stort utbyttet er. Ved preferansesensitive helsetiltak av

ulik karakter kan det hevdes at det er rimelig at folk kan velge mellom tiltakene og ikke bare om de vil ha ett tiltak eller ikke. Samtidig gir kompliserte tilbud utfordringer med gjennomføring og med å informere på en god måte som gjør at personene forstår hva tiltakene innebærer slik at de kan ta informerte selvstendige valg. Om befolkningen skal gis slike valg og hvilke valg de skal gis, er et vanskelig etisk spørsmål.

Forskning viser videre at det er moralsk relevante forskjeller på kvinner og menn og ulike aldersgrupper når det gjelder effekt for de ulike screeningmetodene. Slike forskjeller kan etisk sett forsvare et differensiert tilbud. Samtidig kan det lett føre til en oppfatning av forskjellsbehandling. Selv om dette er en kommunikasjonsmessig utfordring mer enn et etisk problem, vil det være relevant for vurderingen.

I henhold til WHO's kriterier for screening, skal testen være akseptabel for befolkningen. Hvilke tester som oppfattes som akseptable, vil variere i befolkningen, særlig fordi det er store forskjeller på å levere avføringsprøver og gjennomgå sigmoidoskopi og koloskopi. Det gjør at individer kanskje ikke vil velge de screeningmetodene som har best utbytte for befolkningen som helhet, noe som gjør det utfordrende å avveie velgjørenhet mot selvbestemmelse. Tilsvarende kan det å tilby ett bestemt screeningtilbud skape konflikter mellom velgjørenhetsprinsippet (tilby best metode) og autonomiprinsippet (å velge selv). Dersom en av metodene oppfattes som klart best, vil denne kunne tilbys med henvisning at selvbestemmelsen er ivaretatt ved at personen kan takke nei til tilbudet.

Praktiske problemer med gjennomføringen kan også gi etiske utfordringer. Befolkningen i Norge skal ha lik tilgang på helsetjenester av god kvalitet. Vi vet at reisevei influerer på oppmøte og ulikhet med hensyn på tømmingsmetoder (og derved hvor godt folk er tømt), og hvor godt utbyttet blir (for endoskopiske teknikker). Dessuten vil enkelte grupper ha barrierer for bestemte former for screening. Geografiske forskjeller vil derfor kunne oppstå avhengig av metodevalg og gi utfordringer med prinsippet om lik tilgang til tjenester. Valg av cut-off i de ulike formene for screening vil ha konsekvenser for utbyttet av screeningen og innbefatte klare etiske utfordringer. Det er også etisk utfordrende dersom screeningprogrammet trekker ressurser fra tilbudet til pasienter som allerede har tarmkreft eller andre pasientgrupper.

Å følge screeningprogrammet med forskning er viktig for å kunne kontrollere at programmet har den ønskede effekt og for å kunne justere og optimalisere det. Det vil være bred enighet om slik følgeforskning. For «tarmkreftscreening» i Norge er det derimot foreslått å innføre dette som et nasjonalt forskningsprosjekt, der man skal undersøke effekten av ulike screeningmetoder (primærforskning). Det er et sterkt etisk imperativ å fremskaffe best mulig kunnskap om de metoder som brukes i helsetjenesten. Det er også kjent at screeningprogrammer er innført i mange land uten god kunnskap²⁵. Samtidig undergraver

²⁵ Hoff G. Scand J Gastroenterol 2015;50:718-26

argumentene for et forskningsprosjekt forutsetningene for å innføre screening: Hvis vi har så lite kunnskap at screening må innføres som et (primær)forskningsprosjekt, så har vi for lite kunnskap til å innføre et screeningprogram. Hvis man ikke kan innføre screening etter de meget gode studiene som er gjennomført i Norge, vil man kunne hevde at studiene er av liten verdi.

Å igangsette store kostbare forskningsprosjekter vil derfor kreve gode begrunnelser, da det vil beslaglegge betydelige ressurser som kunne vært brukt til behandling av manifest sykdom, andre screeningtiltak, eller til annen forskning. Dessuten vil det være en forutsetning at et slikt forskningsprosjekt vil fremskaffe kunnskap som ikke fremkommer av annen forskning i nær fremtid. På den annen side har vi svært gode muligheter til å igangsette et unikt forskningsprosjekt i Norge, som vil vekke betydelig interesse internasjonalt.

Å organisere screeningen som forskningsprosjekt reiser også forskningsetiske utfordringer. Forutsetningen for et forskningsprosjekt er at det eksisterer en genuin usikkerhet om effekten og/eller risikoen til gitte tiltak (equipoise). Problemet her er at det foreligger kunnskap om noen av screeningmetodene allerede. Dette reiser også en annen forskningsetisk utfordring, nemlig at deltagerne i et forskningsprosjekt skal få det beste tilgjengelige helsetiltak (som sammenligning) (Standard of Care). Man skal altså ikke tilby et tiltak som har kjent dårligere utbytte. Det skal ikke medføre en direkte ulempe å delta i forskningsprosjektet. For at et forskningsprosjekt skal godkjennes av Regional etisk komite (REK) må disse prinsippene være oppfylt. Dessuten gjelder mange av de samme utfordringene for screeningprogram også for et forskningsprosjekt: Selvbestemmelse, likhet og rettferdighet.

Det finnes ulike alternativer for innføring av et screeningprogram og forskningsprosjekt – inklusive ulike hybridvarianter. Avveiningen mellom å tilby et screeningprogram og et rent forskningsprosjekt er etisk relevant, da man må veie helseutbyttet for befolkningen mot kvaliteten på forskningen. Det vil være problematisk å velge forskningskvalitet foran folkehelse. Samtidig som det er viktig å fremskaffe god kunnskap, er det avgjørende for tilliten at befolkningen ikke oppfatter at helsemyndighetene gambler med deres helse. I dag er det to screeningmetoder som har vist å ha effekt fra studier av høy kvalitet (gFOBT og simoidoskopi). Ikke å tilby de metodene som har best dokumentert effekt, er etisk utfordrende og krever en svært god begrunnelse.

Å innføre screening der den inviterte kan velge å være med i et forskningsprosjekt er en måte å balansere hensynet til folkehelse og kunnskap på. Ved slike modeller er det viktig hvordan de inviterte informeres. Det er en moralsk relevant forskjell på å bli invitert til et forskningsprosjekt og så å bli tilbudt ett gitt screeningalternativ dersom man ikke deltar, og det å bli invitert til en gitt screeningmetode og så bli invitert til å være med i et

forskningsprosjekt i tillegg, om man ønsker det. Ved slike alternativer er det moralsk relevant å spørre seg om man kombinerer et dårlig screeningprogram med et dårlig forskningsdesign.

6 JURIDISKE ASPEKTER VED ET NASJONALT SCREENINGPROGRAM MOT TARMKREFT

6.1 Rettigheter etter pasient- og brukerrettighetsloven

Det er frivillig å delta i screeningprogrammer. Screening er en forbyggende og/eller diagnostisk handling utført av helsepersonell som anses som helsehjelp, jf. pasient- og brukerrettighetsloven²⁶ § 1-3 bokstav c. Grupper som får tilbud om å delta i nasjonale screeningprogram har rett til informasjon om undersøkelsen og behandlingen, jf. pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 3. Retten til informasjon ligger til grunn for pasientens mulighet til å kunne samtykke og medvirke. For at et samtykke skal være informert, skal den som undersøkes ha fått tilstrekkelig informasjon om formål, metoder, ventede fordeler og mulige ulemper i forbindelse med tiltaket.

Når en person får invitasjon til deltakelse i et screeningprogram innebærer det ikke at vedkommende er tildelt rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten i henhold til pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 b. Personen kalles ikke inn på bakgrunn av en henvisning fra helse- og omsorgstjenesten, og det er ikke gjort en vurdering etter pasient- og brukerrettighetsloven § 2-2.

Hvis personer som har deltatt i screeningen blir tilbakekalt til spesialisthelsetjenesten for videre oppfølging på bakgrunn av resultater i screeningen, må spesialisthelsetjenesten på det tidspunktet vurdere om den enkelte har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten jf. pasient- og brukerrettighetsloven §§ 2-1 b og 2-2. Vurderingen skal gjøres selv om pasienten ikke er henvist til spesialisthelsetjenesten fra helse- og omsorgstjenesten.

²⁶ <https://lovdata.no/NL/lov/1999-07-02-63>

Dersom vurderingen tilsier at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp, skal spesialisthelsetjenesten også fastsette en frist for når pasienten senest skal få denne hjelpen.

6.2 Helseregisterloven og kreftregisterforskriften

For å kunne organisere et screeningprogram vil det være behov for å samle inn å sende ut invitasjoner til en bestemt befolkningsgruppe. Det vil også være nødvendig å samle helseopplysninger om undersøkelsene og behandlingen for å sikre en faglig forsvarlig gjennomføring og kvalitetssikring av screeningprogrammet. Ved lagring av personidentifiserbare helseopplysninger vil opplysningene som registreres være å anse som helseopplysninger etter helseregisterloven.

Etter helseregisterloven § 11²⁷ andre ledd kan Kreftregisteret inneholde helseopplysninger om personer som har deltatt i undersøkelsesprogram for tidlig diagnose og kontroll for kreftsykdom. Det er dermed hjemmel for å oppbevare opplysninger om deltakere i et nasjonalt screeningprogram for tarmkreft. Personer kan reservere seg mot at opplysninger i forbindelse med negative prøvesvar lagres i Kreftregisteret. Kreftregisterforskriften²⁸ gir nærmere regler om hvilke opplysninger som kan behandles i registeret.

6.3 Randomisering og forholdet til helseforskningsloven

Forholdet til helseforskningsloven har vært diskutert i forbindelse med valg av modell for og innretning av screeningprogrammet.

Helseforskningsloven²⁹ gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger, herunder pilotstudier og utprøvende behandling, jf. helseforskningsloven § 2.

Medisinsk og helsefaglig forskning er definert i helseforskningsloven § 4 bokstav a som "virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom".

Helse- og omsorgsdepartementets veileder til helseforskningsloven redegjør nærmere for virkeområdet til helseforskningsloven³⁰ og i omtalen om avgrensningen mot kvalitetssikringsprosjekter, som ikke reguleres av helseforskningsloven, skriver departementet:

²⁷ <https://lovdata.no/NL/lov/2014-06-20-43/§11>

²⁸ <https://lovdata.no/SF/forskrift/2001-12-21-1477>

²⁹ <https://lovdata.no/NL/lov/2008-06-20-44>

³⁰ <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/hra/veileder-til-helseforskningsloven.pdf>

"Kvalitetssikring som er en del av helsetjenesten faller i utgangspunktet utenfor helseforskningslovens virkeområde. Slik kvalitetssikring trenger derfor, i motsetning til medisinsk og helsefaglig forskning, ikke forhåndsgodkjenning fra REK. Verken forskning eller kvalitetssikring er entydige begrep og det kan derfor være vanskelig å avgjøre om et prosjekt er forskning eller kvalitetssikring.

Med begrepet "vitenskapelig metodikk" siktes det både til generelle vitenskapsteoretiske prinsipper for begrunnelse og resonnement, og til de mer spesielle teknikker som utvikles innenfor forskjellige vitenskapelige disipliner for å produsere gyldig kunnskap. Det kan vanskelig sies noe konkret om hva som vil være å regne for vitenskapelig metodikk i det enkelte tilfelle, da dette vil kunne variere fra fag til fag og over tid. Begrepet må imidlertid tolkes vidt. Begrepet vitenskapelig metodikk benyttes for å skille mot aktiviteter som ikke går systematisk til verks, eller mot aktiviteter som ikke tar sikte på å fremskaffe generaliserbare funn, og som det derfor ikke er naturlig å betegne som forskning. Dette betyr imidlertid ikke at all aktivitet som går systematisk til verks omfattes av begrepet "medisinsk og helsefaglig forskning". Også andre aktiviteter enn forskning kan gå systematisk til verks. Dersom forskningen utføres med andre siktemål enn å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom, er den ikke omfattet av loven. Begrepene "helse og sykdom" må tolkes vidt. Kvalitetssikring kan defineres som prosjekter, undersøkelser, evalueringer o.l. som har som formål å kontrollere at diagnostikk og behandling faktisk gir de intenderte resultater. Nasjonale tiltak for å sikre og forbedre kvaliteten i tjenestene inkluderer utvikling av nasjonale kvalitetsindikatorer, samordning og styrking av medisinske kvalitetsregistre og å utarbeide gode faglige retningslinjer. Kvalitetsarbeidet må baseres på systematisk dokumentasjon."

Dersom man i et nasjonalt screeningprogram i utgangspunktet randomiserer de inviterte til en av to eller tre ulike undersøkelsesmetoder, legger vi til grunn at metodikken brukes nettopp for å fremskaffe generaliserbare funn. Formålet med randomiseringen er bedre kunnskap om effekten av tarmkreftscreening og ulike screeningmetoder for tarmkreft. Det tilsier at det nasjonale screeningprogrammet også vil være et helseforskningsprosjekt som må ha forhåndsgodkjenning av REK etter reglene i helseforskningsloven.

7 ORGANISATORISKE OG ADMINISTRATIVE KONSEKVENSER

7.1 Rammer og prinsipper for plassering av screeningsentre

Endelig avgjørelse om plassering av screeningvirksomheten ved de enkelte RHF-ene skal tas av RHF-ene, men det er flere hensyn som skal tas ved valg av organisering i det enkelte RHF og HF.

I Sykehuset Østfold, Moss og Vestre Viken, Bærum er det etablerte screeningsentre som del av pilotprogrammet, og disse kan fortsette med screeningvirksomhet ved utrulling av et nasjonalt program. Med dagens bemanning og lokaler kan disse dekke Østfold, Akershus/eller deler av Akershus, Oslo, Buskerud/eller deler av Buskerud. Det er bred enighet i prosjektgruppe og styringsgruppe om at prinsippet om desentralisert tilbud, kortest mulig reisevei, og samordning og samlokalisering mellom klinisk virksomhet og screening bør følges som hovedprinsipper ved valg av plassering av virksomheten i regionene. Det anbefales at screeningsentre plasseres i eksisterende gastrolaber i HF-ene. Dette er på bakgrunn av erfaringene i pilotprogrammet i Helse Sør-Øst, og at screeningvirksomheten bør utføres i tilknytning til annen klinisk virksomhet, både av hensyn til fleksibilitet, variert arbeid, håndtering av eventuelle komplikasjoner og kvalitet. I enkelte områder er det mange gastroavdelinger/poliklinikker som ligger nærme hverandre, og da kan man vurdere om ikke alle skal drive med screeningrelatert virksomhet. Valg av metode har betydning for organisering av endoskopivirksomheten. Ved et FIT-program vil behov for koloskopier være lavere enn ved et koloskopiprogram, og koloskopier vil være generert av funn i primærscreeningen.

Antall koloskopier ved ulike metoder – i et fullt utrullet program

Det er gjort beregninger³¹ av antall koloskopier årlig ved et fullt utrullet program med ulike metoder.

Tabell 4: Antall undersøkelser årlig

	Koloskopi som metode	Sigmoidoskopi som metode	FIT som metode
Koloskopier	47 378	7 684	21 249
Sigmoidoskopier	0	46 896	0
Totalt antall endoskopier	47 378	54 580	21 249

7.2 Screeningsentre, patologitjeneste og laboratorievirksomhet

Lokalisering av screeningsentre, patologitjeneste og laboratorievirksomhet er avhengig av en rekke faktorer. Det må avklares hvilken metode som skal brukes i et nasjonalt program, før lokalisering kan planlegges konkret. RHF-ene har ansvar for endoskopivirksomhet, patologitjeneste og laboratorievirksomheten i et nasjonalt program.

Et program med koloskopi i primærscreeningen vil innebære en økning fra dagens 80 000 koloskopier, til om lag 127 000 koloskopier årlig i spesialisthelsetjenesten ved et fullt utrullet program. Med FIT som primær metode vil det innebære en økning fra 80 000 til 100 000 årlig.

7.2.1 Status

Under er en oversikt over avdelinger ved sykehusene med endoskopivirksomhet.

³¹ Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft. Eline Aas, Helseøkonomisk analyse AS 27.06.2017

Tabell 5: Gastromedisinske/indremedisinske avdelinger med poliklinisk endoskopi virksomhet i regionene:

Fylke	HF	Gastromedisinske/indremedisinske avdelinger/enheter i Norge ³²
Buskerud	Vestre Viken HF	Bærum sykehus Hønefoss
Østfold	Sykehuset Østfold HF	Moss
Akershus	Akershus universitetssykehus HF	Lørenskog
Telemark	Sykehuset Telemark HF	Skien
Vestfold	Sykehuset Vestfold HF	Tønsberg Larvik
Nordland	Nordlandssykehuset HF Helgelandssykehuset HF	Bodø Lofoten Vesterålen Mosjøen Sandnessjøen Mo i Rana
Nord-Trøndelag	Helse Nord-Trøndelag HF	Namsos Levanger
Sør-Trøndelag	St. Olavs Hospital HF	Trondheim
Møre og Romsdal	Helse Møre og Romsdal HF	Ålesund Kristiansund Molde Volda
Rogaland	Helse Stavanger HF Helse Fonna HF	Stavanger Haugesund
Hordaland	Helse Bergen HF	Bergen
Finnmark	Finnmarkssykehuset HF	Hammerfest Kirkenes Alta
Troms	Universitetssykehuset Nord-Norge HF	Tromsø Narvik Harstad Svalbard
Hedmark	Sykehuset Innlandet HF	Elverum Gjøvik Kongsvinger Hamar
Oppland	Sykehuset Innlandet HF	Lillehammer Tynset
Sogn og Fjordane	Helse Førde HF	Førde
Aust-Agder	Sørlandet sykehus HF	Arendal
Vest-Agder	Sørlandet sykehus HF	Kristiansand

³² Oversikt over hvor det er gastromedisinsk avdeling/indremedisinske avdelinger med gastromedisinsk utredning/behandling. Informasjonen er hentet fra HF-enes nettsider februar 2017.

Patologiavdelinger i Norge

- Sykehuset Østfold HF, Kalnes
- Akershus universitetssykehus HF, Oslo
- Oslo universitetssykehus HF, Oslo
- Sykehuset Innlandet HF, Lillehammer
- Vestre Viken HF, Drammen
- Sykehuset i Vestfold HF, Tønsberg
- Sykehuset Telemark HF, Skien
- Sørlandet Sykehus, HF, Kristiansand
- Stavanger universitetssjukehus- Helse Stavanger HF, Stavanger
- Haukeland universitetssykehus- Helse Bergen HF, Bergen
- Førde sentralsjukehus- Helse Førde HF, Førde
- Haugesund sjukehus, Helse Fonna HF, Haugesund
- Helse Sunnmøre HF, Ålesund
- Helse Nordmøre og Romsdal HF, Molde
- St. Olavs hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim, Trondheim
- Nordlandssykehuset- Nordlánda Skihppijviesso HF, Bodø
- Universitetssykehuset Nord-Norge- Davvi-Norgga Universitehtabuohcceviessu HF, Tromsø

Laboratorievirksomhet

I pilotprogrammet i Helse Sør-Øst er det et sentralt laboratorium ved OUS som analyserer alle prøvesvar fra FIT-prøvene som sendes inn i posten. I et nasjonalt program må det vurderes om man skal ha et sentralt laboratorium som betjener hele landet eller om virksomheten skal etableres i hver region.

7.3 Roller og ansvar i et nasjonalt program

Et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft kan organiseres etter samme prinsipper som Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet når det gjelder roller, oppgaver og ansvar. Det innebærer følgende oppgave- og ansvarsfordeling:

Kreftregisteret

Kreftregisteret får ansvar for invitasjons- og svarrutiner, informasjonsvirksomhet, IT-løsninger, kode- og registreringsarbeid, kvalitetssikring og kvalitetsmanual, evaluering, forskning, internasjonalt samarbeid og nasjonal koordinering når det gjelder programmet.

De regionale helseforetakene

De regionale helseforetakene har sørge- for ansvar når det gjelder spesialisthelsetjenesten, og ansvar for gjennomføring av screeningundersøkelsene og videre oppfølging ved funn og må etablere tilstrekkelig kapasitet for utdanning av leger og tilstrekkelig kapasitet for screeningaktiviteten. Det er spesielt viktig å bygge opp kapasitet innen gastroenterologi og patologi. RHF-ene får ansvar og for oppbygging og etablering av fasiliteter og kapasitet for screeningundersøkelser med koloskopi og oppfølgende undersøkelser. Screening utføres ved, eller i tilknytning til etablerte endoskopienheter ved helseforetakene.

Referansegruppe

Kreftregisteret kan etablere en tverrfaglig og bredt sammensatt referansegruppe for programmet, som gir råd om gjennomføring og administrasjon av programmet.

Styringsgruppe

I likhet med i Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet vil Helsedirektoratet etablere en styringsgruppe for det nasjonale programmet. Styringsgruppen ledes av Helsedirektoratet og består av Kreftregisterets direktør, representanter fra ledelsen i de fire RHF-ene og Kreftforeningen. Helsedirektoratet har sekretariat for styringsgruppen.

7.4 Kvalitetssikring og forskning

Det er viktig at et eventuelt nasjonalt screeningprogram organiseres på en måte som gjør at man kan evaluere, og at det kan forskes. Det bør etableres rutiner for av registrering av data og opplysninger i kvalitetsregistre i forbindelse med screeningprogrammet. I tillegg kan det organiseres en eller flere studier, blant annet kohortstudier, og screeningdeltakere kan inviteres til å delta i tilknyttede studier.

Ved innsamling av opplysninger i forbindelse med screeningen, vil man kunne samle store mengder data som kan brukes til forskning og evaluering. Når det gjelder implementering kan dette gjøres på flere måter.

EU-kommisjonen har anbefalt screening for kolorektal cancer (CRC) i medlemslandene siden 2003 forutsatt at det utføres innenfor rammene av et program med kvalitetssikring av alle deler av programmet. Det er utarbeidet europeiske retningslinjer for screening-relatert kvalitetssikring [1](#).

Grenseoppgang mellom kvalitetssikring og forskning kan være uklar. Evalueringer av kvalitet og måloppnåelse (effekt) krever ofte vitenskapelig metodikk (design og statistikk). Evalueringene er ofte av allmenn interesse og derfor publisérbare som forskningsresultater. Generelt ved screening for livsstilsrelatert sykdom, er det vanskelig å nå de med spesielt høy risiko. Disse har lav deltakelse. Et screeningprogram må ha et fokus på dette ved å prøve ut og videreutvikle strategier for å redusere over- og underbehandling. Nye screeningmetoder og strategier for eksempel for rengjøring av tarm før endoskopi bør prøves ut i et program. Utvikling og utprøving av nye screening-metoder og – strategier må fortrinnsvis gjøres innenfor rammene av nasjonale programmer.

Kvalitetssikring

De europeiske retningslinjene for CRC screening og diagnostikk bør være retningsgivende også for Norge. Her trekkes fram noen sentrale områder – ikke minst fordi de erfaringsmessig har pekt seg ut som viktige i de mange CRC-screeningstudiene vi har hatt i Norge:

Screening basert på avføringsprøver:

Følge kvalitetssikringsrutiner fra leverandør i forhold til teknisk utstyr, bearbeiding og lagring av prøvemateriale og analyser.

Få med i leverandøravtaler spesifikasjoner på eventuelle endringer av buffer og annet som kan påvirke analyseresultatene. Dette må inkludere tilstrekkelig dokumentasjon på hva eventuelle endringer vil føre til, det vil si konkretiserte endringer i resultatenes tallverdier ved laboratorieanalyser.

Logistikk:

- * IKT-systemer som fanger opp dem som har screenet positivt, men som ikke har fått tilsendt prøvesvar med avtale om koloskopiutredning.
- * IKT-systemer som fanger opp dem som ikke møter til koloskopiutredning.
- * IKT-systemer som sikrer utsending av test-kits til dem som skal ha nye runder screening med avføringsprøver.

Screening basert på fleksibel sigmoidoskopi (FS) eller koloskopi (CS) – enten dette er som primærscreening eller endoskopisk utredning av positiv screeningstest med annen metode enn endoskopi:

Rutiner som fanger opp om den enkelte er helsemessig egnet til å gjennomgå CS eller FS og eventuelle forberedelser hjemme til disse undersøkelsene (allmenntilstand, medikamenter). Vurdering av kvalitet på rengjøring av tarmen til CS og FS. Løpende registrering i egnet register. Intervensjon ved behov, eventuelt igangsetting av randomiserte studier for forbedring.

Minimumskrav til alle skopører før engasjement i screening (primærscreening eller CS-utredning av screening positive). Dokumentasjon av kvalitet ved deltakelse i Gastronet og eventuell «sertifisering» etter deltakelse i «Skopiskolen».

Obligatorisk deltakelse i Gastronet eller tilsvarende kvalitetsregister så lenge skopøeren er involvert i CRC screening.

Polypp (og helst adenom) deteksjonsrate per skopør. Registrering av funn, nivå nådd (f.eks. «caecum»), grunn til eventuell inkomplett undersøkelse, sedasjon gitt, komplikasjoner, angi intervall til eventuell neste kontroll/neste screeningrunde. Registrering i egnet register.

Intervensjon ved sub-optimal prestasjon, eventuelt kursing av skopør.

Pasienttilbakemelding etter CS eller FS. Dette kan ivaretas av pasientsvarskjemaet i Gastronet, men det papirbaserte Gastronet favner ikke eventuelle komplikasjoner utover første døgn etter undersøkelsen. Gastronet bør videreutvikles med en elektronisk rapporteringsløsning for pasientene (rapportering «dagen derpå» som nå, men i tillegg en rapport etter 2 uker for å fange opp mulige sen-komplikasjoner).

Løpende registrering av «intervall-CRC» og «oversette CRC-tilfeller», dvs. CRC som dukker opp mellom screeningrunder eller 6-36 måneder etter siste CS uten påvist CRC. Dette krever hyppige koblinger mot NPR (dato for koloskopier i forhold til CRC-diagnose), Kreftregisteret (lokalisering i segment av tarmen for CRC og utbredelse/differensiering) og tilgang til sykehusenes EPJ. Disse koblingene og tilgangene må legges som en premiss for alle deltakende skopisentre og skopører for at de skal få delta i screeningprogrammet. NPR-data er mangelfulle, bl.a. mangler identifikasjon på den som har utført koloskopien. Det er vist at pasienter undersøkt av skopører med lav adenom deteksjonsrate, har større risiko for intervall-CRC enn de som er undersøkt av skopør med høy deteksjonsrate.

Løpende monitorering av patologibesvarelser, eventuelt intervensjon/kursing ved definerte grader av avvikt fra forventet rapporteringsprofil (f.eks. om en patolog har uvanlig høy/lav andel «høygrading dysplasi» eller «serraterte polypper» i forhold til andre som bedømmer preparater fra samme befolkningsutvalg).

Kvalitetssikring av rengjøringsprosedyrer av koloskop ved alle deltakende skopisentre.

7.5 Kvalitetsmanual

Det skal utarbeides en kvalitetsmanual for det nasjonale screeningprogrammet før programmet starter opp. Kvalitetsmanualen utarbeides og oppdateres av Kreftregisteret i samarbeid med en tverrfaglig sammensatt faggruppe og endringer godkjennes i styringsgruppen. Kvalitetsmanualen skal være basert på et oppdatert kunnskapsgrunnlag, på regelverk og retningslinjer nasjonalt, samt internasjonale retningslinjer og veiledere om screeningprogrammer og tarmkreftscreening.

Kvalitetsmanualen må også inneholde spesifikasjonskrav til medisinskteknisk utstyr som brukes i screening og de til enhver tid gjeldende prosedyrer for bruk av utstyret.

Kvalitetsmanualen må også inneholde oppdaterte kvalitetsparametere og kvalitetsmål og kontrollrutiner for oppfølging av dette.

7.5.1 Sentre – krav til utstyr, organisering av virksomheten mv

Det etableres en infrastruktur der den enkelte enhet vil få ansvar for et geografisk område. I store byområder vil ett eller to sykehus kunne dekke behovet, mens i landet for øvrig må screeningaktiviteten utføres ved lokalsykehuset med endoskopienhet. Erfaringer fra pilotprosjektet tilsier at screeningenhetene bør ligge på et sykehus med både gastroenterologisk og gastrokirurgisk tilbud og at de bør være integrert med endoskopienheten. I pilotprosjektet har man høstet gode erfaringer med å legge screeningvirksomheten utenfor universitetssykehusene, både med tanke på det faglige fokuset og opplæring av nye leger og sykepleiere.

Alle leger som skal delta i screeningvirksomhet må kunne dokumentere fullført koloskopiinstruktørkurs/Lapconorkurs og tilfredsstillende internasjonale kvalitetskrav for prosedyrene de utfører.

Det medisinsktekniske utstyret som brukes i screening må tilfredsstillende aktuelle nasjonale eller internasjonale retningslinjer.

7.6 IT – system

Kreftregisteret har fått utarbeidet en rapport om behov og mulige løsninger for et nasjonalt screeningprogram når det gjelder IT-løsninger.

Det er igangsatt et arbeid for å planlegge en ny IKT infrastruktur for å tilfredsstillende behovene til et nasjonalt screeningprogram. Denne prosessen vil involvere interessenter fra Kreftregisteret, regionale helseforetak, E-Helsedirektoratet, brukere ved sykehusene og leverandører.

7.7 Randomisert implementering

Uavhengig av hvilken modell som velges, vil det være aktuelt å vurdere nærmere hvordan man implementerer programmet på en måte som kan gi mulighet for kvalitetssikring og evaluering underveis. Det har vært foreslått at man i en implementeringsfase foretar en randomisert implementering av screeningtilbudet der man i utrullingsfasen randomiserer mellom tilbud og ikke-tilbud på individnivå, fremfor å velge område for område, der alle 55-åringer i regionen inviteres samme år. Randomisert implementering kan gjøres på flere måter. Dette må utredes nærmere i den videre planlegging.

I forbindelse med innføring av tarmkreftscreening til 55-åringer, vil personer i årskullene over de som inviteres (56-59-åringer) benyttes som en ikke screenet kontrollgruppe.

7.8 Befolkningsrettede forebyggende tiltak i forbindelse med screeningprogrammet

I sitt vedtak 22.09.16 la Nasjonalt råd vekt på at screeningen må følges av andre forebyggende tiltak rettet mot befolkningen. I kombinasjon med screeningprogrammet er det nødvendig å satse på andre befolkningsrettede forebyggende tiltak, slik som informasjon om sykdomssymptomer, livsstilsfaktorer med mer. Livsstils-veiledning bør derfor vurderes som en del av screeningsprogrammet ³³

7.9 Primærhelsetjenesten og fastlegenes rolle

Fastlegene har ingen formell rolle i programmet fordi invitasjon sendes ut sentralt, og innsendelse av prøver ved FIT sendes per post tilbake til laboratoriet. Det er spesialisthelsetjenesten som foretar de endoskopiske undersøkelsene i programmet.

Primærhelsetjenesten og fastlegene møter pasientene og vil få spørsmål om screening både fra pasienter som har fått invitasjon, og fra andre pasienter. Det er svært viktig med informasjon rettet mot fastlegene om programmet – og at fastlegene og primærhelsetjenesten involveres når informasjon utformes og når implementeringstiltak planlegges for programmet.

Primærhelsetjenesten og fastlegenes må få informasjon slik at de har god kjennskap og kunnskap om programmet, og kan svare på eventuelle spørsmål og ha samtaler med pasienter som spør dem om screeningen.

³³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183203>

7.10 Nasjonal implementering i løpet av fem år

Det er uttrykt ønske fra RHF-ene side om at alle fire RHF starter invitasjon av deltakere innen sin region i løpet av første år med invitasjon til nasjonal screening, og at utrulling skjer gradvis innen hver region, i løpet av en fem-års periode.

En gradvis implementering kan innebære at om lag en femtedel av kohorten av 55-åringer inviteres år 1, 2 femtedeler år 2, tre femtedeler år 3, fire femtedeler år 4 og hele kohorten av 55-åringer inviteres i løpet av år 5 – når programmet er nasjonalt dekkende. Ved 60 % oppmøte vil antall screenede det første året av screening være om lag 7900, år 2: 15000, år 3: 24000, år 4: 32000 og år 5: 42000 (fullt utrullet program).

En mulig utrullingstakt i en fem års utrullingsperiode med jevn årlig økning av screeningdeltakere, vil kunne bli slik:

Tabell 6: Antall inviterte de fem første årene – eksempel på fordeling:

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
13153	25962	39975	53223	71321

Tabell 7: Ved 60 % oppmøte: antall screenede de fem første årene – eksempel på fordeling:

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
7891	15577	23985	31933	42792

Det er foreløpig ikke tatt direkte stilling til utrullingstakt og detaljer ut over at det er enighet om et fem-års perspektiv på utrulling av programmet i Norge. Mer konkret planlegging av utrulling innen de fire regionene må gjøres etter at et ev. oppdrag fra HOD er gitt til RHF-ene og direktoratet om forberedelse, planlegging og iverksetting screeningprogrammet i Norge.

8 PERSONELL OG KOMPETANSE

8.1 Personell og kompetanse– konsekvenser ved nasjonal screening

Det er gjort beregninger av konsekvenser av screening med ulike metoder, når det gjelder personellbehov nasjonalt og ved de fire RHF-ene. Vi har særlig hatt fokus på legespesialister og sykepleiere, som er de personellgruppene som har de største utfordringene med hensyn til kapasitet og rekruttering.

Et program med koloskopi i primærscreeningen vil innebære en økning fra dagens 80 000 koloskopier, til om lag 127 000 koloskopier årlig i spesialisthelsetjenesten ved et fullt utrullet program. Med FIT som primær metode vil det innebære en økning fra 80 000 til 100 000 årlig. Personellbehov ved sigmoidoskopi som screeningmetode tas ikke med her. Konsekvenser i form av økt årsverksinnsats for aktuelle personellgrupper vises i figur og tabell nedenfor. Personell innen Lab-patologi og Lab-avføringsprøver utgjør i hovedsak bioingeniører.

8.1.1 FIT i primærscreeningen

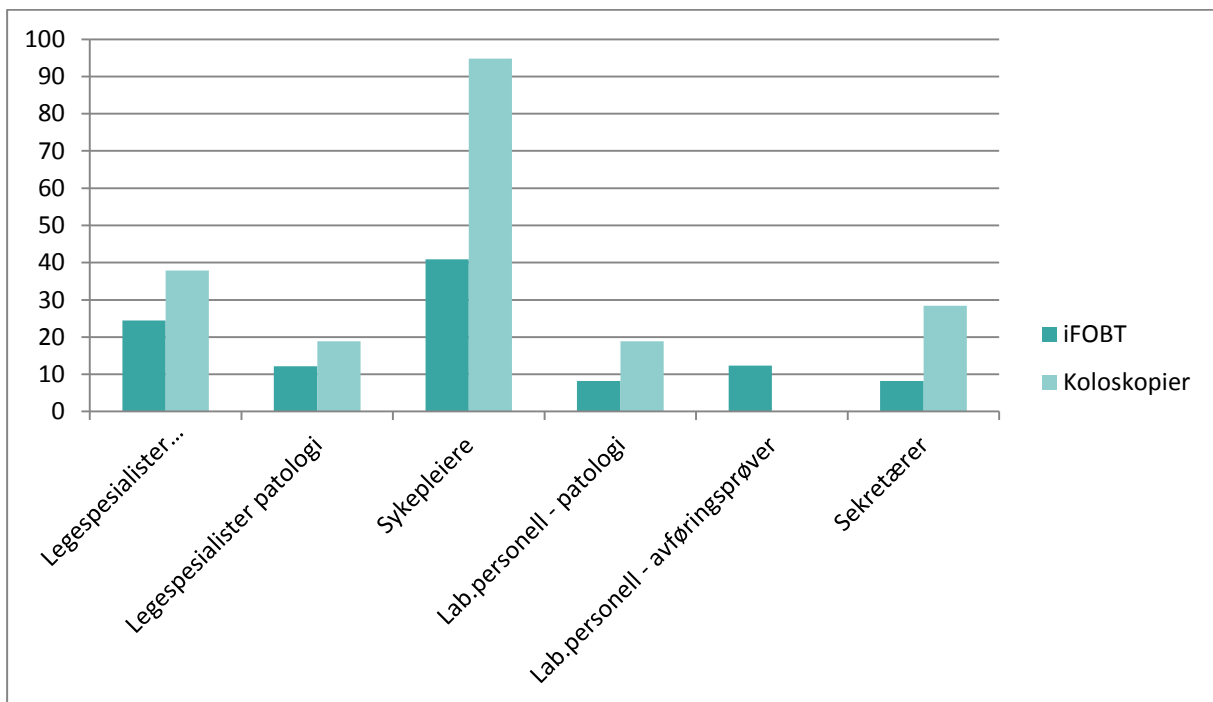
Vurderingene av personellbehov tar utgangspunkt i rapporten om budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft³⁴ der det lagt til grunn en utrulling over 5 år og et fremmøte på 60 %. Tabellen nedenfor er hentet fra rapporten og viser at ved innføring av iFOBT som metode vil det ved full utrulling gjennomføres om lag 21250 koloskopier. Det innebærer et behov å øke ressursinnsatsen for leger og sykepleiere med til sammen ca. 37 årsverk for leger, hvorav ca. 25 gastroenterologer (spesialister i fordøyelsessykdommer) og 12 årsverk for spesialister i patologi, samt ca. 41 årsverk for sykepleiere. Se figur 2.

³⁴ Eline Aas 2017: Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft

8.1.2 Koloskopi i primærscreeningen

Ved innføring av koloskopi som screeningmetode det beregnet at det i et fullt utrullet program vil kreve ca. 57 nye legeårsverk, hvorav 38 årsverk for gastroenterologer og 19 årsverk for patologer. Beregningen viser et behov for ca. 95 nye sykepleierårsverk.³⁵ Se figur nedenfor.

Fig 2: Personell (hele årsverk)



³⁵ For oversikt over øvrige personellgrupper, og oppsummering, samt sammenlikning med de øvrige modellene: se oppsummerte tall fra beregninger i eget vedlegg, og rapport fra Eline Aas om personellbehov og budsjettkonsekvenser.

Tabell 8 Antall undersøkelser, årsverk og kostnader

	iFOBT	Sigmoidoskopi	Koloskopi
Undersøkelser			
Sigmoidoskopier		46 896	
Koloskopier	21 249	7 684	47 378
Personell (fulle årsverk)			
Legespesialister gastroenterologi	24,5	32,5	37,9
Legespesialister patologi	12,2	6,1	18,9
Sykepleiere	40,9	66,1	94,8
Lab-patologi	8,2	6,1	18,9
Lab-avføringsprøver	12,3		
Sekretærer	8,2	16,8	28,4
Kostnader (2015 i millioner)			
Screening	84,3	156,5	214,3
Oppfølging	84,5	76,4	43,5
Behandling	508,3	419,1	419,1
Totale kostnader	677,1	652,0	676,9
Kostnader ingen screening	526,1	526,1	526,1
Sparte behandlingkostnader	-17,8	-107,0	-107,0
Netto kostnad screening*	151,0	125,9	150,8
Tapt arbeidstid	7,5	7,5	8,9

*Netto kostnader screening er kostnader ved screening-kostnader ingen screening (f.eks. iFOBT: 677,1-526,1=151)

Beregningene for fullt implementert screeningprogram viser at koloskopi er den mest personellkrevende metoden. Kostnadsberegningene som er foretatt viser besparelser knyttet til personellkostnader og andre kostnader (behandlingkostnader mv). Beregningene er beheftet med usikkerhet, gitt flere variabler som fremtidig behandlingstilbud, endret kostnadsbilde, demografiske endringer og endret sykkelighet og helse i befolkningen. Gitt at beregningene er korrekte vil det innebære et redusert behov for personell på lengre sikt, knyttet til utredning og behandling av tarmkreft i spesialisthelsetjenesten.

8.1.3 Erfaringer fra pilotprogrammet

I arbeidsgrupperapport om et nasjonalt screeningprogram fra 2016³⁶ er det redegjort for personellbehov. Rapporten er basert på erfaringer/resultater fra pilotprogrammet i Helse Sør-Øst. Beregnet personellbehov samsvarer med tallene fra de økonomiske beregningene

³⁶ Rapport om et nasjonalt screeningprogram 31.08.16

gjort i rapporten fra Eline Aas, Helseøkonomisk Analyse AS. Det påpekes at det er usikkerhet knyttet til personellbehov/tilgang på nødvendig screeningpersonell ved etablering av screeningsentre i hele landet. Det er viktig med integrering mellom screening og øvrig klinisk virksomhet, og en balanse mellom screening-genererte endoskopiske undersøkelser og øvrige. I rapporten pekes det på at erfaringene fra pilotprogrammet har vist at det er lett å rekruttere leger til LiS-stillinger og bioingeniører, mens det kan bli en utfordring å rekruttere ferdige spesialister og sykepleiere.

8.1.4 Behov for legespesialister

Det er uttrykt bekymring for mangel på spesialister både i patologi og gastroenterologi. Det er derfor foreslått en nærmere kartlegging og utarbeidelse av en realistisk plan for å bygge opp kapasiteten innenfor disse spesialitetene innen hvert RHF. Dette kan innebære behov for opprettelse av flere LiS-stillinger innen disse to spesialitetene.

Hvor store kapasitetsutfordringene innen gastroenterologi og patologi vil bli avhenger av endelig valg av modell metode og hvor raskt/hvordan programmet implementeres.

Årlige rapporter til Helse- og omsorgsdepartementet om utviklingen i årsverk/antall leger i primær- og spesialisthelsetjenesten³⁷ viser årlig vekst for leger i begge tjenestenivåer. Basert på data fra Legestillingsregisteret³⁸ gis det blant annet en oversikt over utdanningskapasitet i alle spesialiteter. I rapporten for 2016 ble det også innhentet vurderinger/analyser fra de regionale helseforetakene om sårbare spesialiteter. Lav utdanningskapasitet, økt behovsvekst på grunn av økt antall eldre i befolkningen, høyt press på eksisterende kapasitet var blant de kriteriene som ble benyttet for å se om det er spesialiteter som trenger økt oppmerksomhet, for eksempel i form av økt utdanningskapasitet. Per i dag finnes det ikke tilstrekkelig gode data for antall leger i spesialisering (LiS) i fordøyelsessykdommer. LiS som utdanner seg i de indremedisinske og kirurgiske grenspesialitetene registreres ofte på hovedspesialitet blant annet fordi de har tjeneste innen flere grenspesialiteter før de velger spesialitet. Det kan også ha med organisatoriske forhold/ ansettelsesforhold å gjøre. Denne usikkerheten i tallene gjør at vi ikke har godt nok grunnlag for å vurdere utdanningskapasiteten i grenspesialitetene regionalt og nasjonalt. Imidlertid anses utdanningskapasiteten generelt i indremedisinske fag å være god. I rapporten fra 2016 ble det gitt innspill om stort press på eksisterende kapasitet og ventet underdekning dersom screening for tarmkreft innføres, men ikke alle RHF-ene meldte om kapasitetsutfordringer i denne grenspesialiteten.

³⁷ IS-2554 Leger i primær- og spesialisthelsetjenesten – Rapport 2016

³⁸ <https://register.helsedirektoratet.no/Position>

Data fra Legestillingsregisteret viser at spesialiteten patologi har en relativt lav utdanningskapasitet. I rapporter som danner grunnlag for Helsedirektoratets rapport pekes det på mangel på utdanningsstillinger i patologi. Samtidig er det meldt om problemer med rekruttering til ledige stillinger enkelte steder.

8.1.5 Behov for sykepleiere

Beregningene i tabellen ovenfor viser stor forskjell mellom FIT og koloskopi hva gjelder behovet for sykepleiere, henholdsvis 41 og 95 nye årsverk ved fullt innført program. Det er ikke foretatt egne undersøkelser knyttet rekrutteringssituasjonen for sykepleiere, men det er gitt innspill fra prosjektgruppen om at sykepleierstillinger på sykehus og spesielt poliklinikkstillinger med liten/ingen vaktbelastning tradisjonelt har vært lettere å besette enn for eksempel sykepleierstillinger i kommunehelsetjenesten. Samtidig viser erfaringene fra pilotprosjektet av det kan bli en utfordring å rekruttere tilstrekkelig med sykepleiere til screeningsentre.

8.1.6 Personellbehov sekretariat i Kreftregisteret

Basert på erfaringer fra pilotprosjektet og mammografiprogrammet har Kreftregisteret vurdert personellbehov ved Kreftregisteret ved et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft. Kreftregisteret beskriver behov for til sammen 11 hele stillinger (leder, koordinator, planleggere, informasjonsmedarbeider, koder/sekretær, datamanagere, statistiker og stillinger for forskning, kvalitetssikring og evaluering av programmet.)

8.1.7 Opplæring - kompetansebehov

Det er påpekt at personellsituasjonen innebærer at screeningprogrammet ikke kan innføres i hele landet samtidig, men må innføres trinnvis i alle regioner slik at man får bygget opp kapasiteten gradvis. Før oppstart vil det også være et stort opplæringsbehov for personellet ved senterne. Det må tas høyde for de ressursene dette vil kreve.

I forbindelse med det nasjonale pilotprosjektet for tarmkreftscreening ble det etablert et regionalt senter for opplæring i gastrointestinal endoskopi. Senteret er tilknyttet Oslo Universitetssykehus. Målene for senteret er blant annet å utdanne et nettverk av instruktører som kan drive opplæring på sykehus rundt i landet, etablere en utdanning/opplæring i endoskopi for nye skopører og etterutdanning for praktiserende endoskopører.

Per juni 2017 er det utdannet 26 instruktører fra 18 sykehus. Senteret har i tillegg bidratt med opplæring av 16 endoskopører i pilotprosjektet. Ved innføring av et nasjonalt screeningprogram vil det være behov for å utdanne flere instruktører som kan gi opplæring av nye endoskopører. I rapporten med erfaringer fra pilotprosjektet 2012 – 2016 påpekes at

det vil være behov for at ca. halvparten av overlegene i fordøyelsessykdommer blir sertifiserte instruktører.

8.1.8 Oppgavedeling og screening

Helsedirektoratet fikk i 2014 i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å sette i gang pilotprosjekter med oppgavedeling ved de fire RHF-ene, hvorav ett prosjekt knyttet til oppgavedeling mellom leger og sykepleiere innenfor endoskopiundersøkelser. Forut for dette utarbeidet Helsedirektoratet to rapporter; kartlegging av erfaringer fra ulike forsøk med endret oppgavedeling i spesialisthelsetjenesten og utredning av hvorvidt oppgavedeling på nærmere bestemte områder kan bidra til å redusere ventetid og gi mer effektiv pasientbehandling. Det er igangsatt noen pilotprosjekter, men oppgavedelingsprosjektet med sykepleiere som endoskopører er ikke igangsatt. I den oppfølgende dialogen mellom departementet og direktoratet om dette ble det vurdert at det var hensiktsmessig å forsøke å koble pilotprosjektet om oppgavedeling mellom sykepleiere og leger innen endoskopiundersøkelser, opp mot det pågående prosjektet «Screeningprogram mot tarmkreft – forprosjekt» i Helse Sør-Øst. Oppdraget har vært drøftet i prosjektgruppen og styringsgruppen for screeningprogrammet. Ved Kreftregisteret ble det i 2015 utarbeidet en rapport med prosjektbeskrivelse for et oppgavedelingsprosjekt med sykepleiere som endoskopører i et begrenset område³⁹. Bakgrunnen var manglende endoskopikapasitet og økning i antall utførte undersøkelser, samt ventelister på endoskopiske undersøkelser. Det er fortsatt kapasitetsutfordringer innen gastroenterologi, og dette aktualiserer en nærmere utredning av oppgavedeling innen skopiundersøkelser. Det må i tilfelle vurderes om det er aktuelt å benytte sykepleiere som skopører i screeningsammenheng og om det er aktuelt ved valg av koloskopi som screeningmetode.

Styringsgruppen for pilotprogrammet og nasjonal screening har diskutert spørsmål om oppgavedeling innen tarmkreftscreening og skopi flere ganger. Foreløpig har konklusjonen og anbefalingen vært at dersom dette skulle igangsettes, må det prøves ut i et begrenset område og begrenset tidsrom som en pilot før man kan ta stilling til om det er aktuelt å bruke sykepleiere som skopører i et nasjonalt screeningprogram i Norge.

³⁹ Thomas De Lange, Geir Hoff, Anita Jørgensen og Giske Urin 2015: Prosjektbeskrivelse – Sykepleiere som endoskopører

9 KOSTNADSEFFEKT VED ULIKE METODER

Analysen av budsjettkonsekvenser baserer seg på analyser av kost-effekt. Det vises til vedlagte Budsjettkonsekvensanalyse, og til nedenstående tabeller. I disse beregninger er effekt av FIT (iFOBT) satt identisk med effekt av gFOBT, og effekt av koloskopi satt identisk med effekt av sigmoidoskopi. Er effekten større ved FIT og koloskopi enn beregningsgrunnlaget, vil kost-effektforholdet være gunstigere enn de oppgitte tall.

Oppsummert viser beregningene at med 60% oppmøte vil screening med FIT (iFOBT) i 5 runder medføre en kostnad per vunnet QALY på henholdsvis 378 307 kr for menn og 459 384 kr for kvinner. Hvis man i stedet ser på ICER for vunnete leveår, er ICER lavere enn ICER med bruk av QALYs.

Screening med sigmoidoskopi og 60% fremmøte medfører en kostnad per vunnet QALY på henholdsvis 98 678 kr for menn og 130 564 kr for kvinner. Med utgangspunkt i vunnete leveår er ICERs ved sigmoidoskopiscreening lavere enn ved iFOBT-screening.

I et helsetjenesteperspektiv vil screening med koloskopi sammenliknet med ingen screening medføre en kostnad per vunnet QALY på henholdsvis 117 949 kr for menn og 157 321 kr for kvinner. Med utgangspunkt i vunnete leveår er ICERs lavere for begge kjønn enn ved iFOBT.

Konklusjon: Vurderes de to aktuelle metodene koloskopi og FIT opp mot hverandre, er koloskopi klart mer kostnadseffektiv enn FIT.

Kost-effekt av screening med iFOBT versus ingen screening for en kohort av 55-åring i Norge.
 Helsetjenesteperspektiv. 5 runder screening hvert annet år. 60% fremmøte

MENN				KVINNER		
Alternativ	Kostnader	QALYs	Leveår	Kostnader	QALYs	Leveår
Ingen screening	15041	13,982	16,021	12666	14,609	17,116
<u>iFOBT</u>	17008	13,987	16,028	14688	14,613	17,121
Forskjeller	1967	0,005	0,007	2022	0,004	0,006
ICER		378307	298781		459384	356088

Kost-effekt av screening med sigmoidoskopi versus ingen screening for en kohort av 55-åring i Norge. Helsetjenesteperspektiv. 60% fremmøte

MENN				KVINNER		
Alternativ	Kostnader	QALYs	Leveår	Kostnader	QALYs	Leveår
Ingen screening	15041	13,982	16,021	12666	14,609	17,116
<u>Sigmoidoskopi</u>	17389	14,005	16,046	15031	14,627	17,133
Forskjeller	2349	0,024	0,024	2365	0,018	0,018
ICER		98678	96004		130564	133786

Kost-effekt av screening med koloskopi versus ingen screening for en kohort av 55-åring i Norge. Helsetjenesteperspektiv. 60% fremmøte

MENN				KVINNER		
Alternativ	Kostnader	QALYs	Leveår	Kostnader	QALYs	Leveår
Ingen screening	15041	13,982	16,021	12666	14,609	17,116
<u>Koloskopi</u>	17785	14,005	16,045	15428	14,626	17,133
Forskjeller	2744	0,023	0,024	2762	0,018	0,017
ICER		117949	115054		157321	162237

10 BUDSJETTKONSEKVENSER VED ULIKE METODER

I forbindelse med utredning av et nasjonalt program, har Helsedirektoratet bestilt en egen rapport med oppdatert helseøkonomiske analyser. Rapporten er vedlagt i oversendelse av denne rapporten til Helse- og omsorgsdepartementet.

Analysene har tatt utgangspunkt at 60 % av de inviterte møter til screening. For øvrig grunnlag for analysene: se rapporten vedlagt.

Antall endoskopier

Det er gjort beregninger av antall endoskopier årlig ved et fullt utrullet program med ulike metoder:

Tabell 12: Antall undersøkelser årlig

	Koloskopi som metode	Sigmoidoskopi som metode	FIT som metode
Koloskopier	47 378	7 684	21 249
Sigmoidoskopier	0	46 896	0
Totalt antall endoskopier	47 378	54 580	21 249

I vedlagte rapport er det også beregnet hvordan undersøkelsene fordeler seg på de fire helseregioner gjennom utrullingsperioden.

Budsjettkonsekvenser nasjonalt

Det er gjort beregninger av konsekvenser for årlige budsjett gjennom implementeringsperioden og i et fullt utrullet program.

Tabell 13: Kostnader ved full utrulling:

	Koloskopi som metode	Sigmoidoskopi som metode	FIT som metode
Screening	214,3	156,5	84,3
Oppfølging	43,5	76,4	84,5
Screening + oppfølging	257,8	232,9	168,8
Behandling	419,1	419,1	508,3
Totale kostnader	676,9	652,0	677,1

De årlige kostnadene i utrullingsperioden er også beregnet. Ved bruk at de to aktuelle metodene FIT og koloskopi er de årlige kostnader til screening og oppfølging beregnet som følger i perioden 2019 til 2023:

Screeningmetode	2019	2020	2021	2022	2023
iFOBT	5,7	11,5	23,0	35,9	56,0
Koloskopi	38,7	78,5	120,9	169,1	231,0

I vedlagte rapport er det også beregnet årlige kostnader fram til 2034 fordelt på de fire helseregioner.

I de årlige kostnader er også lagt inn som avskrivninger investeringskostnader knyttet til utstyr og lokaler. Nødvendige bygginvesteringer er vanskelig å beregne på dette tidspunkt. Situasjonen er ulik i de ulike sykehus. Ved noen sykehus vil man kunne benytte eksisterende endoskopilokaler, i andre kan det være nødvendig å bygge om eller bygge nytt. Dette må kartlegges av RHF-ene i den videre prosess. Basert på kostnader fra screeningsentrene i Moss og Bærum i pilotprogrammet, kan settes opp en gjennomsnittlig investeringskostnad per 4000 skopier:

Investeringsbehov per 4000 skopier.

Type investering	2017 priser	Antall per 4000	Total investering per 4000
<u>Scop rack</u>	1 405 339	1	1 405 339
Skop	518 894	3	1 556 683
Vaskemaskin	702 670	2	1 405 339
Tørkeskap	270 258	1	270 258
Investering i bygg	1 621 545	0,5	810 773
SUM investeringer			5 448 391

Besparelser for helsetjenesten på lengre sikt

Det vises til rapporten om budsjettkonsekvenser. I disse analysene av økonomiske konsekvenser for helsetjenesten av innføring av et screeningprogram mot tarmkreft med ulike metoder,⁴⁰ er det beregnet at et program med FIT vil kunne innebære besparelser på lengre sikt for helsetjenesten, med 17,8 millioner kroner årlig ved et fullt utrullet program. Til sammenlikning er det beregnet besparelser på 107 millioner kroner på lengre sikt ved et koloskopiprogram. Besparelsene er knyttet til både personellkostnader og andre kostnader (behandlingskostnader blant annet). Beregningene er beheftet med usikkerhet, gitt flere variabler som fremtidig behandlingstilbud, endret kostnadsbilde, og ulike demografiske forhold som kan være endret i fremtiden, som endret sykelighet og helse i befolkningen.

Beregningene viser at sparte behandlingskostnader med FIT som metode vil være 17,8 mill. kr., mens det med koloskopi som metode vil være 107 mill. kr. Dersom beregningene er korrekte vil det innebære et redusert behov for personell på lengre sikt, knyttet til utredning og behandling av tarmkreft i spesialisthelsetjenesten.

Sammenlikning av behandlingskostnader ved ingen screening og sparte behandlings-kostnader etter screeningmetode og år etter utrulling

Kostnader (mill kr)							
År	2019	2020	2021	2022	2033	2034	2035
Ingen screening	3,1	9,8	20,7	36,0	412,8	467,7	526,1
Behandlingskostnader for screening versus ingen screening							
<u>Sigmoidoskopi</u>	-0,8	-2,6	-5,4	-9,4	-98,5	-104,1	-107,0
<u>iFOBT</u>	-0,4	-0,9	-1,9	-2,9	-17,8	-17,8	-17,8
Koloskopi	-0,8	-2,6	-5,4	-9,4	-98,5	-104,1	-107,0

⁴⁰ Eline Aas 2017: Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft

11 MODELLER FOR ORGANISERING AV PROGRAMMET

11.1 Innledning

Uavhengig av metode, vil et screeningprogram generere behov for økt kapasitet for koloskopier, patologi og tykk- og endetarmsoperasjoner. Omfanget av dette vil være avhengig av valgt modell, slik det fremgår av kapittel 8 (9 og 10).

11.1.1 Hvilke metoder er aktuelle?

Sigmoidoskopi, koloskopi og FIT (iFOBT) er de tre aktuelle metodene for et nasjonalt screeningprogram, med start i 2019. Alle tre metodene er i bruk i ulike screeningprogrammer og screeningstudier nasjonalt og internasjonalt. I Norge har man erfaringer med bruk av metodene i de tre store screeningstudiene og har dermed kunnskap om både organisatoriske forhold, oppmøte og komplikasjoner ved bruk av disse metodene til screening. Når det gjelder forskningsresultater om langtidseffekt på sykdomsspesifikk dødelighet og forekomst av tarmkreft, foreligger det kun publiserte resultater for sigmoidoskopi etter mer enn 10 års oppfølging. Det foreligger tidlige resultater (baseline data) fra en koloskopistudie i Norge (NordICC), og metoden er veletablert i klinikken som diagnostisk og terapeutisk metode. Data fra studier med undersøkelse av blod i avføringen med gammel metode (gFOBT), er lagt til grunn ved beregning av effekt av FIT. Tilsvarende legges sigmoidoskopi-resultater til grunn for beregninger av effekt av koloskopi. I arbeidet med plan har man basert seg på aktuell kunnskap og erfaring og tatt utgangspunkt i at både sigmoidoskopi, koloskopi og FIT kan være aktuelle metoder i et nasjonalt screeningprogram i Norge. Flere andre metoder er under utvikling og kan bli aktuelle på lengre sikt, som omtalt i kapittel 3, men disse har ikke et slikt kunnskapsgrunnlag eller erfaringsbasert grunnlag at de anses som aktuelle å benytte per i dag i et nasjonalt program.

11.2 Alderskohorte

Prosjektgruppen og styringsgruppen har tatt utgangspunkt i at screening bør tilbys én alderskohorte og forslaget er at tilbudet gis til 55- åringer det året de fyller 55.

11.3 Modell med sigmoidoskopi som primær screeningmetode

Et nasjonalt screeningprogram med sigmoidoskopi vil innebære at det tilbys undersøkelse med sigmoidoskopi én gang i livet. Kvinner og menn inviteres til screening det året de fyller 55 år. Målsetting med programmet er både redusert forekomst av tarmkreft og redusert dødelighet av tarmkreft i den inviterte gruppen.

Ingen land har foreløpig et landsdekkende, nasjonalt organisert screeningprogram med tilbud om sigmoidoskopi til alle, men i England rulles det nå ut som et landsdekkende tilbud til 55-åringer.

Effekt på dødelighet og forekomst: Det foreligger resultater om effekt på dødelighet og forekomst av tarmkreft ved bruk av sigmoidoskopi som screeningmetode fra flere store randomiserte studier, inkludert den norske sigmoidoskopistudien NORCCAP.

Kunnskapssenterets oppsummering av forskningsresultater fra tarmkreftscreening (2016) viser at et screeningprogram mot tarmkreft med sigmoidoskopi fører til 27 % (95 % KI 20 til 34 %) færre dødsfall som følge av tarmkreft (relativ risikoreduksjon).

Sigmoidoskopi reduserer dessuten antall nye tilfeller av tarmkreft med 22 % (95 % KI 18 til 26 %).

Kjønnforskjeller: I en nylig publisert artikkel (Holme 2017) fremgår det at kvinner over 60 år ikke har signifikant effekt av sigmoidoskopi. Imidlertid er det også nylig publisert en artikkel med resultater fra England (Atkin 2017), som viser noe effekt for kvinner over 60 år. Det er likevel en betydelig mindre effekt av sigmoidoskopiscreening for kvinner enn for menn.

Negative effekter – komplikasjoner: Alvorlige komplikasjoner (hovedsakelig perforasjon eller blødning) forekommer i 0,08 av screeningtilfellene.

Antatt oppmøte i programmet i Norge er 60 %, basert på oppmøtet i studiene som har vært og som pågår i Norge.

Ved tilbud om sigmoidoskopi ved 55-års alder foreligger det data på at den forebyggende effekten varer i minst 17 år.

Kostnader: Et program med sigmoidoskopi som primærmetode i Norge er beregnet til å koste 232,9 mill. kroner årlig (156,5 til screening, 76,4 til oppfølging).⁴¹

Personell: Når det gjelder leger er det beregnet at programmet krever 44,3 legeårsverk, hvorav 35,4 er endoskopører/gastroenterologer/indremedisin, og 8,9 er patologer. Videre vil det være behov for 70,9 sykepleierårsverk til et slikt program⁴².

I dag foretas om lag 80 000 koloskopier årlig i Norge. Det er beregnet at et sigmoidoskopi-program i Norge vil innebære en økning av dette med 7 684 koloskopier generert av screeningen.

Sparte behandlingskostnader – på lengre sikt: Det er beregnet at et program med sigmoidoskopi vil innebære besparelser på lengre sikt for helsetjenesten med 107 millioner kroner årlig ved et fullt ut rullet program.

Sigmoidoskopi brukes i veldig begrenset omfang i vanlig klinisk praksis i dag. I praksis innebærer det at de fleste endoskopører har liten erfaring med metoden og vil trenge opplæring. Forskjellen i tidsbruk er ikke stor mellom koloskopi og sigmoidoskopi, slik det gjennomføres på sentra i dag. Fra sentrene i pilotprosjektet er erfaringen at både leger og sykepleiere opplever sigmoidoskopiene som et «udelikat» arbeid og at det representerer en del utfordringer man ikke har med koloskopi, der tarmen skal være helt tømt før undersøkelsen. Screeningsentrene i pilotprosjektet har opplevd relativt stor turnover blant personellet.

For deltakerne innebærer et program med primær endoskopiundersøkelse reisevei til screeningsentrene. Sigmoidoskopi innebærer et tømmingsregime med klyster gjennomført på screeningsenteret, med eventuelt et tillegg av annet preparat dagen før. Det betyr i praksis at de inviterte kan møte ved screeningsenteret samme dag uten å være tømt på forhånd. På den annen side opplever screeningsentrene at over 20 % av de frammøtte ikke er godt nok tømt. Dette medfører lavere kvalitet på undersøkelsene.

Modell med sigmoidoskopi som primær screeningmetode anbefales ikke i Norge, dels fordi metoden ikke er i bruk klinisk, at det oppleves utilfredsstillende for endoskopørene å ikke undersøke hele tykktarmen når man først gjør undersøkelsen og fordi det er dokumentert liten effekt av metoden hos kvinner, spesielt over 60 år.

⁴¹ Eline Aas 2017 – se utkast til rapport vedlagt

⁴² For oversikt over øvrige personellgrupper, og oppsummering, samt sammenlikning med de øvrige modellene: se oppsummerte tall fra beregninger i eget vedlegg, og rapport fra Eline Aas om personellbehov og budsjettkonsekvenser.

11.1 Modell med koloskopi som primær screeningmetode

Et nasjonalt screeningprogram med koloskopi vil innebære at det tilbys undersøkelse med koloskopi én gang i livet. Kvinner og menn inviteres til screening det året de fyller 55 år. Målsetting med programmet er både redusert forekomst og redusert dødelighet av tarmkreft i den inviterte gruppen.

Ingen land har foreløpig innført et nasjonalt organisert, nasjonalt dekkende screeningprogram med tilbud om koloskopi til alle. Flere store screeningstudier er imidlertid i gang med bruk av koloskopi som primær screeningmetode. I Nord-Europa pågår [NordICC-studien](#)⁴³, med randomisert sammenlikning mellom koloskopiscreening og ikke-screening, også inkludert norske deltakere (fra Sørlandet).

Effekt på dødelighet og forekomst: Det foreligger ikke resultater om effekt på dødelighet og forekomst fra randomiserte studier med koloskopiscreening. Resultater vil først foreligge om 8-10 år. Vurdering av potensialet for koloskopi som metode i forebygging av tarmkreft og død av tarmkreft baseres på beregninger fra studier med langtidsoppfølging etter bruk av sigmoidoskopi som screeningmetode. Kunnskapscenterets oppsummering av forskningsresultater (2016) viser at et screeningprogram mot tarmkreft med sigmoidoskopi fører til 27 % (95 % KI 20 til 34 %) færre dødsfall som følge av tarmkreft (relativ risikoreduksjon). Sigmoidoskopi reduserer dessuten antall nye tilfeller av tarmkreft med 22 % (95 % KI 18 til 26 %). Det er grunn til å tro at effekten av koloskopi er større enn effekten av sigmoidoskopi, men vi mangler data for dette.

Koloskopi er en endoskopisk undersøkelse av hele tykktarmen og krever rengjøring av tarmen på forhånd. Undersøkelsen medfører lite ubehag for de fleste, men kan være smertefull for noen. Medikasjon gis ved behov. Sensitiviteten for påvisning av tarmkreft er anslått til 92-99 %, og 88-98 % for avansert neoplasia (kreft og høy-risiko adenomer).

Negative effekter – komplikasjoner: Alvorlige komplikasjoner (hovedsakelig perforasjon eller blødning) forekommer i 2-3 per 1000 screeningkoloskopier. I den norske delen av NordICC-studien var raten av alvorlige komplikasjoner (perforasjoner eller blødninger) på 0,15 %.

Antatt oppmøte i programmet i Norge er 60 %. Dette er basert på oppmøtet i Norge i NordICC-studien. Til sammenlikning var oppmøtet blant inviterte kvinner til Mammografiprogrammet⁴⁴ i perioden 2014-2015 i gjennomsnitt 75,3 %. Dette tilsier

⁴³ Studien er en internasjonal multisenter-studie med deltakere fra de nordiske landene, Polen og Nederland.

⁴⁴ Mammografiprogrammet inviterer kvinner i alderen 50-69 år til Mammografiscreening hvert annet år

kanskje at det er et potensiale for å øke oppmøtet i et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft, i forhold til oppmøtet i de gjennomførte studiene ved tarmkreft.

Ved tilbud om sigmoidoskopi ved 55-års alder foreligger det data på at den forebyggende effekten varer i minst 17 år.⁴⁵ Basert på oppsummert kunnskap om effekt av sigmoidoskopiscreening er det også mulig at effekten varer enda lenger.

Kostnader i Norge: Et program med koloskopi som primær metode er beregnet å koste 257,8 mill. kroner årlig (214,3 til screening, 43,5 til oppfølging)⁴⁶. Når det gjelder leger er det beregnet at programmet krever 47,4 legeårsverk, hvorav 31,6 er endoskopører/gastroenterologer/indremedisinere, og 15,8 er patologer. Videre vil det være behov for 79 sykepleierårsverk til programmet⁴⁷.

Opplæring/kapasitet: I dag foretas det årlig om lag 80 000 koloskopier i Norge. Det er beregnet at et koloskopiprogram innebærer en økning av dette med 47 378 koloskopier tilknyttet screeningen.

Sentre: Et koloskopiprogram vil innebære at screening gjennomføres ved mange av gastroenterologiseksjonene i alle regionene. En desentralisert modell i store deler av landet er å foretrekke på bakgrunn av blant annet reisevei for deltakerne. I mer tettbebygde strøk med kortere avstander, kan screeningtilbud gis på noen større sentre.

Utrulling av et koloskopiprogram: Helsedirektoratet antar at en slik økning i legeårsverk og koloskopier ikke kan gjennomføres i i forkant av implementeringsperioden 2019-2023, men at det vil ta flere år å få et koloskopiprogram nasjonalt. Sannsynligvis vil kapasiteten, når det gjelder legeårsverk for å ivareta et nasjonalt program med koloskopi, ikke være fullt etablert før anslagsvis i 2024-2028.

Sparte behandlingstkostnader – på lengre sikt: Det er beregnet at et program med koloskopi vil innebære besparelser på lengre sikt for helsetjenesten, med 107 millioner kroner årlig ved et fullt ut rullet program. Til sammenlikning er det beregnet at et FIT-program vil føre til sparte behandlingstkostnader på 17,8 millioner kroner årlig, ved fullt ut rullet program. Besparelsene for helsetjenesten på lengre sikt vil altså være betydelig større ved koloskopi enn ved FIT.

Sett fra endoskopørens side er koloskopi en undersøkelse som brukes i vanlig klinisk praksis i dag. Forskjellen i tidsbruk er ikke stor mellom koloskopi og sigmoidoskopi, med dagens praksis av tømmingsregimer.

⁴⁵ Data fra studier med sigmoidoskopi

⁴⁶ Eline Aas 2017 – se utkast til rapport vedlagt

⁴⁷ For oversikt over øvrige personellgrupper, og oppsummering, samt sammenlikning med de øvrige modellene: se oppsummerte tall fra beregninger i eget vedlegg, og rapport fra Eline Aas om personellbehov og budsjettkonsekvenser.

For deltakerne innebærer et program med endoskopiundersøkelse reisevei til screeningsentrene, og koloskopi innebærer et tømmingsregime med full rengjøring av tarmen på forhånd.

Basert på det store behovet for personell, spesielt gastroenterologer, anses det lite realistisk at koloskopi kan etableres som eneste metode med start i 2019 og med en implementeringsperiode på 5 år. Mest realistisk er det at innføring av koloskopi som standard screeningmetode innføres over noe lengre tid, ved å tilby den mindre endoskopikrevende metoden FIT ved start av programmet og med en gradvis overgang til koloskopi over en viss tidsperiode (5-10 år).

11.2 Modell med FIT som primær screeningmetode

Et nasjonalt screeningprogram med FIT (iFOBT) innebærer at det tilbys undersøkelse av usynlig blod i avføringen hvert annet år i fem runder (10 år) med oppfølgende koloskopi ved funn. Kvinner og menn inviteres til første runde med FIT det året de fyller 55 år. Målsetting med programmet er først og fremst redusert dødelighet i den inviterte gruppen. Den økte følsomheten ved FIT sammenlignet med den gamle metoden gFOBT for å påvise polypper gjør at det også er mulig at forekomsten kan reduseres, selv om det ikke er vist i studier. Ved påvist blod i avføringen vil deltakerne henvises videre til koloskopiundersøkelse. Basert på resultater i pilotprogrammet i Helse Sør-Øst, antas det at om lag 10 % av deltakerne henvises videre til koloskopi på bakgrunn av funn i primærscreeningen.

FIT-test brukt i screening tas av deltakerne hjemme, etter at de har fått prøvekit i posten. Prøven returneres i frankert postsending. FIT-testen innebærer således minimalt med tidsbruk for deltakerne.

Flere land har innført testen i screeningprogram i Europa. Blant annet har Danmark og England nasjonale screeningprogrammer med tilbud om FIT til befolkningen. I Norge pågår pilotprosjektet med randomisering mellom FIT og sigmoidoskopi, som har gitt erfaring med bruk av testen i en norsk befolkning.

Det pågår tre randomiserte studier i hhv. Sverige, USA og Spania som sammenlikner FIT mot koloskopi. Resultater fra disse om dødelighet og forekomst forventes ikke å foreligge før om 10 år.

Effekt på dødelighet og forekomst.

Bruk av gFOBTi screeningsammenheng er beregnet⁴⁸ å føre til 14 % (95 % KI 6 til 22 %) færre dødsfall som følge av kolorektal kreft (relativ risikoreduksjon). gFOBT har ikke vist signifikant effekt på forekomsten av tarmkreft. Imidlertid anses FIT å være en mer sensitiv test enn gFOBT, og det er mulig at FIT også kan ha en effekt på forekomst av kreft. Det er imidlertid ikke publisert langtidsresultater fra bruk av FIT i screeningsammenheng enda. Denne rapporten baserer effekten av FIT på resultatene som er oppnådd med gFOBT. Pilotprogrammet i Helse Sør-Øst (pågått siden 2012) vil etter hvert publisere resultater om metodens effekt på dødelighet og forekomst i en norsk befolkning.

Negative effekter – komplikasjoner: Å ta avføringsprøve representerer i seg selv ikke risiko for negative komplikasjoner. Eventuelle komplikasjoner kan komme i forbindelse med videre utredning ved funn, når man henvises til koloskopiundersøkelse, som innebærer en liten risiko for komplikasjoner (se koloskopi).

Antatt oppmøte i programmet er 60 %. Dette er basert på oppmøtet i pilotprogrammet i Helse Sør-Øst. Det er sannsynligvis et potensiale for å øke oppmøtet etterhvert.

Kostnader i Norge: Et program med FIT som primær metode er beregnet⁴⁹ til å koste 168,8 mill. kroner årlig (84,3 til screening, 84,5 til oppfølging).

Når det gjelder leger er det beregnet at programmet krever 21,3 legeårsverk, hvorav 14,2 er endoskopører/gastroenterologer/indremedisinere, og 7,1 er patologer. Videre vil det være behov for 35,4 sykepleierårsverk til programmet⁵⁰.

Opplæring/kapasitet: I dag foretas det årlig om lag 80 000 koloskopier i Norge. Det er beregnet at et FIT-program innebærer en økning av dette med 21 249 koloskopier til screeningen.

Sparte behandlingkostnader – på lengre sikt: Det er beregnet at et program med FIT vil innebære besparelser på lengre sikt for helsetjenesten, med 17,8 millioner kroner årlig ved et fullt ut rullet program.

Dersom FIT velges som screeningmetode i et nasjonalt program i Norge, mener prosjektgruppen det er realistisk å planlegge for at programmet kan bli et nasjonalt

⁴⁸ Fra Kunnskapssenterets oppsummering 2016. Det foreligger bare publiserte resultater etter bruk av gFOBT med langtidsoppfølging over 10 år.

⁴⁹ Eline Aas 2017 – se utkast til rapport vedlagt

⁵⁰ For oversikt over øvrige personellgrupper, og oppsummering, samt sammenlikning med de øvrige modellene: se oppsummerte tall fra beregninger i eget vedlegg, og rapport fra Eline Aas om personellbehov og budsjettkonsekvenser.

tilbud til alle 55-åringene innen utgangen av 2023. De første deltakerne kan inviteres til screening i 2019.

11.3 Modell med randomisering mellom flere metoder

Det har vært foreslått å etablere et nasjonalt program som randomiserer screeningdeltakerne til én av to eller tre metoder. Dette innebærer at man inviterer alle 55-åringene til å delta i en randomisert studie. Forutsetningen for å motta et screeningtilbud i Norge vil da være deltakelse i den nasjonale studien. Man kan ikke velge screeningmetode. Hvis man ikke ønsker å være med i studien, vil man ikke få annet tilbud.

Forslaget innebærer i praksis at man innfører en randomisert modell med sammenligning mellom koloskopi- og FIT-screening. Dette er beskrevet som et «screeningprogram med mandat å utføre sammenlignende effektstudier mellom aktuelle screeningmetoder – i første omgang sammenligning mellom FIT og koloskopi».

Programmet kan innføres suksessivt. Dette gjøres ved å dele Norge opp i 5 likeverdige befolkningsområder (område 1-5 i eksemplet under), og begynne med ett årskull (55-åringene) i ett område. Deretter inviteres innbyggere i et nytt område hvert år. I løpet av 5 år vil tilbudet bli landsdekkende, og i løpet av 15-20 år vil årskullene som da er i alderen 55 til og med 70 år ha fått tilbud om screening med enten FIT eller koloskopi.

De områdene som ikke inviteres til én av de to screeningmetodene, benyttes som en ikke-screenet kontrollgruppe. Antallet i de fargelagte rutene er antall personer som inviteres. Betegnelsen «rest» i tabellen betegner den gruppen fra andre områder som ikke inviteres.

Tabell 17: Modell for implementering av et randomisert screeningprogram

Alder	FIT	Kolo	Rest	FIT	Kolo	Rest	FIT	Kolo	Rest	FIT	Kolo	Rest	FIT	Kolo	Rest
	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
55	7000	7000	56000	14000	14000	42000	21000	21000	28000	28000	28000	14000	35000	35000	0
56				6976	6976	55808	13952	13952	41856	20928	20928	27904	27904	27904	13952
57							6948	6948	55586	13896	13896	41689	20845	20845	27793
58										6921	6921	55369	13842	13842	41527
59													6893	6893	55154

I 2020 vil man i denne modellen invitere kvinner og menn som er født i 1965, og fyller 55 det året, og er bosatt i område 1 i Norge, dvs. 1/5 av det årskullet i Norge. I 2021 vil man invitere alle som er født i 1966 og er 55 år i område 1 og 2, dvs. 2/5 av det årskullet i Norge. De som var 55 år i 2020 i område 1 har blitt 56 år og det antas at noen dør, slik at gruppen er redusert fra 7000 til 6976. Etter 5 år vil man i område 1 ha invitert fem årskull, og det første årskullet har blitt 5 år eldre. Av de opprinnelige 7000 i hver gruppe har noen dødd, slik at det antas å gjenstå 6893 i gruppen. I det siste området er det kun invitert ett årskull etter 5 år.

Denne modellen vil gi en god vitenskapelig basert sammenligning mellom aktuelle screeningmetoder, som er foreslått å være FIT og koloskopi. Fra et forskningsmessig synspunkt vil dette være en ideell modell som kan gi sterk vitenskapelig dokumentasjon av resultater av metodene både på kort og lang sikt. Imidlertid er modellen utfordrende i forhold til målsetting om å innføre et helsetilbud til befolkningen, samt til de etiske prinsippene likeverd, rettferdighet og selvbestemmelse.

11.4 Modell med randomisert studie i tillegg til standard metode («Blandet pragmatisk design»)

Blandet pragmatisk designmetoden er en blanding av et tradisjonelt screeningtilbud og en randomisert undersøkelse.

Modellen innebærer at målgruppen får tilbud om en definert screeningundersøkelse (FIT) samtidig som de inviteres til å delta i en randomisert forskningsstudie. I studien blir det trukket lodd om deltageren skal få standard undersøkelsen (FIT) eller en alternativ undersøkelse (koloskopi).

I et nasjonalt screeningprogram vil denne modellen bety at 55-åringene inviteres til å delta i screeningprogrammet, der de kan velge om de vil delta i en randomisert studie der man sammenligner FIT og koloskopi, eller om de vil ha standardmetoden FIT. Ønsker de å delta i

den randomiserte studien, vil loddtrekning avgjøre om man skal få FIT eller koloskopi som metode. I studien vil det ikke være mulig å velge metode selv.

En blandet pragmatisk modell er basert på at hele den aktuelle befolkningen inviteres til et systematisk evaluerbart screeningprogram der det primære helsetilbudet er å delta i en systematisk sammenligning av en «standardmetode» og en «alternativ metode». De som ikke ønsker å delta får tilbud om screening med «standardmetoden». I den systematiske sammenligningen blir det trukket lodd om hvem som blir invitert til «standard metoden» og hvem som blir invitert til den alternativ undersøkelsen. Alle får et tilbud om screening, også de som ikke ønsker å delta i en randomisert studie. Dette er en modell for sammenligning av flere metoder. Det er foreslått at modellen innebærer at man kan endre metoder som sammenliknes når og hvis det kommer nye forskningsresultater og ny kunnskap som tilsier dette. Metodene som sammenlignes kan endres ved behov.

Hvis man bruker denne modellen med FIT som primær metode, er det foreslått at alle 55-åringer inviteres til en sammenligning mellom FIT (standard metode) og koloskopi (koloskopi) ved hjelp av loddtrekning mellom metodene. De som ønsker FIT kan velge det, mens de som takker ja til deltakelse i studien blir trukket ut til enten FIT eller koloskopi. For å unngå seleksjonsskjevhet og sikre intern validitet er det foreslått at man i en slik modell legger opp til at deltakere avgjør om de vil være med i den randomiserte delen av screeningen før de har fått vite hvilken screeningmetode de er randomisert til.

Modellen tillater kontinuerlig monitorering og kvalitetssikring og er fleksibel også i den forstand at randomisering til de to metodene ikke trenger å være 1:1, men kan endres over tid etter som man har fått mer kunnskap om oppmøte, samt effekt og sikkerhet av de to metodene. Koloskopikapasitet kan også tas med i betraktning når man avgjør andel som skal randomiseres til koloskopi. Modellen innebærer også at det er mulig å introdusere nye metoder. Hvis man konkluderer med at koloskopi er den beste metoden vil dette kunne bli standard metode. I fortsettelsen av dette kan man sammenligne koloskopi med en ny alternativ metode.

Rutiner for invitasjon til screeningen må planlegges nærmere og informasjonen til de inviterte må utformes slik at det er mulig å gi et informert samtykke til deltakelse i studiedelen av programmet.

«Blandet pragmatisk design modellen» vi kunne gi et screeningtilbud til befolkningen med et grunntilbud, og samtidig vil modellen bidra til å svare på flere vitenskapelige problemstillinger og hypoteser, hvilken test som er teknisk best med sammenligning av andel positive tester, andel av positive tester der det påvises betydningsfulle polypper, andelen krefttilfeller, bivirkninger av screening og pasientopplevelsen. Modellen gir de inviterte valget mellom å delta i en studie med randomisering, eller ikke, og gir mulighet til å motta et screeningtilbud uten å delta i en randomisert studie.

En forskningsteknisk svakhet med den randomiserte delen av modellen er at den ikke vil kunne svare eksakt på hvordan oppmøte til den enkelte testen ville ha vært dersom den ble innført i et tradisjonelt screeningprogram. Det kan også være utfordringer knyttet til seleksjonsskjevhet i en slik modell.

12 DISKUSJON

Det er mange hensyn å ta i vurdering av et nytt nasjonalt screeningtilbud og det skal være høy terskel for å innføre et nytt helsetilbud til en frisk, symptomfri befolkning. Måten det organiseres på skal være slik at befolkningen fortsatt opplever at de kan ha tillit til at helsemyndighetene og politikerne prioriterer et rettferdig og likeverdig helsetilbud.

Sentrale spørsmål i vurdering av hvordan et nasjonalt screeningprogram skal organiseres på, er: Hvilken undersøkelse eller test er best egnet i et nasjonalt program? Hvilken metode anses å være best ut fra en totalvurdering, basert på dagens kunnskap og erfaringer?

Hvis flere metoder er aktuelle, er det spørsmål om metodene er så forskjellige at de ikke kan sies å være likeverdige. Andre sentrale spørsmål er hvordan man skal ivareta deltakernes integritet og selvbestemmelse, samt viktige prinsipper som likhet og rettferdighet i utforming av helsetilbudet.

Det er også viktig at screeningprogrammet organiseres slik at man kan evaluere programmet underveis, og ha systemer for kvalitetsforbedring og kvalitetssikring. Et screeningprogram skal også kunne endres basert på ny kunnskap. Dette vil gjelde uansett hvilken metode eller modell man velger i programmet. Det er også ønskelig at screeningprogrammet kan bidra til ny kunnskap både nasjonalt og internasjonalt.

Nasjonalt råd for prioritering og Helsedirektoratet har anbefalt et nasjonalt screeningprogram som skal være et *helsetilbud til befolkningen*. Bakgrunnen er at man mener det foreligger et kunnskapsgrunnlag som tilsier at man har grunnlag for å tilby screening som et helsetilbud. Den offentlige helsetjenesten og helsetilbud i Norge er basert på visse felles, grunnleggende verdier – som at tilbudet skal være rettferdig og likeverdig og ivareta integritet og selvbestemmelse hos de som får helsetilbudet. Det overordnede målet med et nasjonalt tarmkreftscreeningprogram er redusert dødelighet og forekomst av tarmkreft. Befolkningens tillit til helsetjenesten i Norge i dag er høy, og en invitasjon til screening oppfattes av mange som en anbefaling. Bak invitasjonen ligger også en anbefaling fra helsemyndighetene – uten en slik anbefaling ville ikke programmet iverksettes. Befolkningen stoler på at tjenesten som tilbys er basert på

kunnskap og at tilbudet er i befolkningens interesse. For den enkelte som inviteres og som takker ja til tilbudet, dreier det seg om å redusere sin egen risiko for å få tarmkreft, eller å redusere risikoen for å dø av tarmkreft.

I prosessen med vurderinger av de alternative metoder og modeller har brukerne fremhevet at kvalitet og effekt av metodene er det sentrale for dem, og at kvaliteten og effekt av tilbudet er sentralt for dem som vil takke ja til screening. Dette synspunktet er støttet av undersøkelser blant bruker- og pasienter i pasientorganisasjonen.

Ved innføring av et nasjonalt screeningprogram må det gjøres avveininger mellom hensynet til innføring av et likeverdig tilbud til befolkningen så raskt som mulig og behov før en kontrollert oppbygging av en infrastruktur for screening, med tilstrekkelig kapasitet innen endoskopi og patologi, med liten risiko for uuntenderte effekter i en utbyggingsfase. Screeningen vil føre til økt behov for kontroller, oppfølgende undersøkelser og noe økt behov for behandling i en lengre periode, før man på lengre sikt kan forvente redusert behandlingsbehov på grunn av færre avanserte krefttilfeller og redusert forekomst.

Ved oppbygging av et nasjonalt screeningprogram i Norge, vil det være behov for en økning av kapasiteten ved sykehusene når det gjelder leger og sykepleiere. Også innen laboratorievirksomhet og merkantilt personell er det behov for økt antall personell. Når det er etablert et nasjonalt program, vil man ha gjort seg flere erfaringer og bygget opp kompetanse i alle regioner. Da vil man ha erfaringer i praksis i alle regionene og et bedre grunnlag for å vurdere eventuell omlegging av programmet.

Forskning og kvalitetssikring i et program

Et screeningprogram genererer store mengder data over tid, og gir gode muligheter for forskning og kvalitetsforbedring. Ulike forskningsstudier kan derfor knyttes til programmet. Forskning kan være både prospektive kontrollerte studier og kohortstudier basert på registerdata. Følgforskning kan organiseres i tilknytning til screeningprogrammet.

Det har vært en utvikling av flere nye screeningmetoder de siste tyve årene, og det vil fortsette å komme ny kunnskap om screening. Et screeningprogram må derfor ha mulighet til å bli endret hvis nye forskningsresultater eller erfaring i programmet tilsier dette.

Forskning er omfattet av Helseforskningsloven og det skal være frivillig å delta i forskningsprosjekter. Disse må vurderes etisk og godkjennes av REK.

Redusert dødelighet og forekomst av tarmkreft er målsetning ved tarmkreftscreening og det er også et mål for et helsetilbud at flest mulig i målgruppen får et best mulig tilbud. Dette betyr at man bør velge den screeningmodellen som vurderes til å gi den største gevinsten både for den enkelte og for samfunnet. Det er også viktig med et høyt oppmøte for å oppnå dette.

Kunnskap om effekt av koloskopi, FIT og sigmoidoskopi som screeningmetode i en norsk befolkning

Kunnskap om effekt av de ulike screeningmetoder får man fra vitenskapelige studier og erfaringer gjort i ulike land og befolkningspopulasjoner. Resultater fra studier og erfaringer i den norske befolkningen er viktig med tanke på overførbarhet til et nasjonalt screeningprogram. Resultatene fra den norske NORCCAP-studien har gitt viktig kunnskap og resultater med stor betydning for organisering av CRC-screening både nasjonalt og internasjonalt.. Pilotprogrammet i Helse Sør-Øst og det pågående pilotprosjektet og NordICC vil etter hvert publisere resultater fra screening i en norsk populasjon med FIT, sigmoidoskopi og koloskopi.

Valgfrihet

Ideelt sett burde man etter en totalvurdering komme frem til én metode som man mener er best, både for den enkelte og i et folkehelseperspektiv, ut fra foreliggende kunnskap og dokumentasjon. Hvis det er flere aktuelle metoder med ulike fordeler og ulemper kan valgfrihet mellom metodene være et alternativ. Et slikt alternativ er foreslått basert på koloskopi som primær metode, men mulighet til å velge FIT. I denne modellen får man grundig informasjon i invitasjonen om metodene og forskjellen på dem, med opplysning om at koloskopi er vurdert til å være mest effektiv når det gjelder forebygging og å påvise kreft tidlig, men at FIT også er en god metode, og et alternativ for de som initialt ikke ønsker en invasiv metode.

Valgfrihet mellom metoder som prinsipp må avveies mot en rekke hensyn, som håndterbar planlegging, gjennomførbarhet og hensyn til informerte valg. Det kan være vanskelig for deltakerne dersom de blir stilt overfor valg de ikke opplever at de er kvalifisert til å ta.

Oppmøte og oppslutning

Oppmøte i tarmscreeningprosjektene (randomiserte studier) gjennomført i Norge er i størrelsesorden 50-60 %. Hvorvidt oppmøteprosenten kan økes når man får et anbefalt nasjonalt screeningprogram er usikkert, men det vil være et mål å øke oppmøteprosenten mer enn i de studiene som har vært i Norge. I Mammografiprogrammet, som er et nasjonalt tilbud til kvinner med én metode, er

oppmøtet over 73 % i den aldersgruppen som er aktuell for tarmkreftscreening (50-60 år).

Når det gjelder oppmøte ved bruk av de ulike metodene (FIT, koloskopi og sigmoidoskopi) i studier er det ikke store forskjeller på oppmøtet ved ulike metoder. Ulikheter i oppmøteprosent anses ikke å være et avgjørende argument for eller mot den ene eller andre metoden eller modellen.

Screening bare som tilbud til menn?

Basert på resultater fra screeningstudier ved bruk av sigmoidoskopi ser man at effekten er ulik hos kvinner og menn. Generelt har menn bedre effekt enn kvinner av sigmoidoskopiscreening. Det er ikke avklart hva som er bakgrunnen for dette, men mye av forklaringen kan ligge i en større andel av lesjoner i høyre halvdel av colon hos kvinner enn hos menn, spesielt gjelder det eldre kvinner. Det kan også være andre årsaker til kjønnsforskjellene. Det foreligger ikke sikker dokumentasjon på om det er forskjell i effekt hos kvinner og menn ved bruk av koloskopi eller FIT i screening.

Prosjektgruppen har diskutert mulighet for å innføre et screeningtilbud bare til menn, eventuelt i påvente av flere resultater knyttet til effekt hos kvinner. Man har imidlertid konkludert med at et nasjonalt screeningtilbud bør omfatte både kvinner og menn.

Organisering og kapasitet

I RHF-ene og sykehusene er det bekymring for kapasitet knyttet til endoskopi og patologi. Uansett metode og organisering bør det planlegges grundig hvordan man bygger opp kapasitet og sørger for at screeningen ikke går ut over den kliniske virksomhet. Ved valg av FIT som primær screeningmetode vil nasjonal screening kunne implementeres raskere enn ved valg av koloskopi, spesielt fordi det ved FIT er behov for færre leger og sykepleiere.

Det er en forutsetning for vellykket implementering av et nasjonalt screeningprogram at det utdannes tilstrekkelig personell og at det avsettes midler til planlegging, investering og drift gjennom hele utbyggings- og etableringsfasen.

Screening utenfor programmet, opportunistisk screening

Alle modellene vil innebære at det i en implementeringsfase kan komme til å bli en økt etterspørsel etter undersøkelse med koloskopi eller FIT blant personer som ikke er i målgruppen, eller personer som bor i områder der det enda ikke er et screeningtilbud.

Når det gjelder modeller der en forskningsstudie er en del av modellen, vil det kunne påvirke resultatene. Videre kan det være usikkert om noen av de som takker ja til en

studie, for eksempel med FIT og koloskopi, gjør dette i håp om å få en koloskopiundersøkelse, og eventuelt velger privat kjøp av koloskopi dersom de ikke blir trukket ut til dette tilbudet. Det kan vurderes å også undersøke grad av opportunistisk screening utenfor programmet i en egen studie, for eksempel gjennom spørreskjema eller med andre metoder.

12.1 Vurdering av sigmoidoskopi-modell

Sigmoidoskopi er den av metodene med forskningsresultater med best effekt på dødelighet og som i tillegg gir dokumentert redusert forekomst av tarmkreft. Prosjektgruppen og styringsgruppen har imidlertid konkludert med at sigmoidoskopi ikke er en aktuell metode i et nasjonalt screeningprogram i Norge. Dette er basert på en totalvurdering av ulike sider og effekter ved bruk av metoden, sammenliknet med alternativene. Den siste samleanalysen (Holme i BMJ januar 2017), med data også fra Norge, viser ingen effekt hos kvinner over 60 år ved bruk av sigmoidoskopi i primærscreening, og en begrenset effekt hos kvinner yngre enn 60 år. I tillegg brukes sigmoidoskopi lite i klinisk praksis i dag ved utredning av malignitet i kolon. Det norske gastroenterologimiljøet er skeptiske til å benytte sigmoidoskopi som metode i screeningsammenheng. Erfaringene fra screeningsentrene, forskjeller i tidsbruk, kostnader, kostnadseffekt, rapporterte komplikasjoner og oppmøte er heller ikke slik at sigmoidoskopi vil foretrekkes fremfor koloskopi.

12.2 Vurdering av koloskopi-modell

Det foreligger ikke publiserte forskningsresultater på dødelighet og forekomst av tarmkreft ved bruk av koloskopi i primærscreening. Det er imidlertid all grunn til å tro at en undersøkelse av hele tarmen (koloskopi) vil ha minst like god effekt, og sannsynligvis bedre, enn en undersøkelse av nedre del av tarmen (sigmoidoskopi). Man vet imidlertid ikke hvor mye bedre effekt koloskopi vil ha som screeningmetode. Når det gjelder komplikasjoner og oppmøte, har man data fra studier i Norge og internasjonalt når det gjelder bruk av koloskopi som screeningmetode.

Koloskopi anses å ha det største potensiale for å redusere dødelighet av tarmkreft og redusere forekomst av tarmkreft, med sannsynlig større effekt enn sigmoidoskopi som er den best dokumenterte metoden. Metoden er i vanlig bruk i klinisk diagnostikk og behandling ved alle norske endoskopisentre i dag. Komplikasjonsrisikoen anses å være akseptabel. Hovedinnvendingen mot koloskopi er utilstrekkelige personalressurser. Spesielt krever metoden et høyt antall endoskopører (gastroenterologer) med en økning av koloskopier nasjonalt på om lag 50 % ved full utrulling. Det foretas i dag om lag

80 000 koloskopier årlig i Norge. Ved et fullt utrullet koloskopiprogram, vil det innebære om lag 127 000 koloskopier årlig i Norge. Det er foretatt helseøkonomiske beregninger av besparelser på lengre sikt ved innføring av screening med ulike metoder. Ut fra beregningene vil et koloskopiprogram kunne innebære vesentlig større besparelser for helsetjenesten på lengre sikt sammenliknet med FIT, fordi man med koloskopi vil kunne oppnå både forebygging og tidlig oppdagelse av kreft. Færre vil få tarmkreft på lengre sikt, og det vil bli gitt mindre omfattende behandling der kreft oppdages i tidlige stadier. Kostnadseffektiviteten er vist å være klart bedre ved koloskopi enn ved andre screeningmetoder. At oppmøteprosenten i et screeningprogram er like god som i de studiene som har vært i Norge med sigmoidoskopi og koloskopi, er viktig for nytteeffekten på befolkningsnivå. Oppmøteprosenten er viktig ved alle metoder, også i et FIT-program, der undersøkelsen må gjentas annet hvert år i 10 år.

Ulemper med koloskopi i forhold til FIT er at metoden representerer intervensjon hos alle som deltar med en liten, men reell risiko for komplikasjoner. Risikoen er ansett å være lav, og innenfor det akseptable. Metoden krever mer av deltakerne i form av tarmtømming og frammøte ved screeningsenteret. En fordel er imidlertid at undersøkelsen gjøres én gang i livet.

Det er et antatt forbedringspotensiale i kvalitet og tidsbruk ved koloskopi. Det er etablert opplæringsmetoder i koloskopi, og funksjoner som *scopguide* har gjort undersøkelsen enklere. Koloskopi er en metode som brukes i økende omfang i screening internasjonalt. Kostnadene totalt sett ved koloskopi er noe større enn ved sigmoidoskopi og FIT. Men forskjellene er ikke store nok til at noen i prosessen har argumentert med at dette er et avgjørende argument mot koloskopi.

Koloskopi vurderes som den viktigste metode, dersom man utelukkende legger til grunn metodens egenskaper til å avdekke og fjerne forstadier og avdekke kreft i tidlige stadier. Det er imidlertid risiko for en vellykket implementering hvis man legger opp til koloskopi på nåværende tidspunkt. Situasjonen i sykehusene når det gjelder kompetent personell er slik at det vil være en risiko å innføre et koloskopiprogram i Norge på relativt kort sikt (innen 5 år). Ved rask innføring av koloskopiscreening nasjonalt er det fare for at screeningprogrammet får uintenderte sideeffekter, med negative konsekvenser for andre pasientgrupper med indikasjon for utredning og behandling. Det vil ta noe tid å utdanne tilstrekkelig personell for et nasjonalt koloskopiprogram.

FIT først og gradvis implementering av koloskopi nasjonalt

Mange av de som har vurdert metodevalg i denne prosessen har ønsket å innføre et nasjonalt program med koloskopi som primær metode, men med FIT som basistilbud til

alle 55-åringer initialt (de første årene), og med overgang til koloskopi når kapasiteten er bygget opp. Det er vurdert at man innen 5 år fra start av programmet kan starte utrulling av et koloskopiprogram, hvis utdanning og rekruttering av helsepersonell sikres og erfaring og dokumentasjon understøtter dette. En overgang fra FIT til koloskopi bør skje gradvis, fortrinnsvis gjennom randomisert implementering og gradvis økende andel som tilbys koloskopi. Ved en randomisert implementering vil man få erfaring når det gjelder koloskopi i screeningsammenheng, som oppmøteprosent, pasientopplevelse, primære endoskopifunn og komplikasjoner.

I denne modellen vil man kunne måle oppmøteprosent og antall krefttilfeller som oppdages ved hjelp av screeningtesten, antall krefttilfeller som oppdages på tross av at man har hatt en negativ screeningtest og antall krefttilfeller som oppdages hos de som velger ikke å delta i screeningprogrammet. Man vil også få resultater på hvor mange som dør av tarmkreft i disse tre gruppene. I tillegg vil man få resultater på komplikasjoner forbundet med screeningtesten, oppfølgende undersøkelser og behandling etter en positiv test, samt hvordan de som velger å delta opplever undersøkelsene på kort og lang sikt.

12.3 Vurdering av FIT-modell

FIT er en vel etablert metode til bruk i diagnostikk og screening. Man har lang erfaring med bruk av metoden, men ikke lang nok til å ha forskningsresultater om effekt på dødelighet og forekomst av tarmkreft. Imidlertid antas det at FIT har bedre effekt enn gFOBT, men det er usikkert hvor mye bedre.

FIT er så langt ikke vist å ha effekt på forekomst av tarmkreft, selv om dette er mulig, basert på den økte sensitivitet i forhold til gFOBT. På basis av kunnskapsoppsummeringer legges til grunn at effekten på sykdomsspesifikk død ved bruk av FIT er om lag halvparten av den effekten man har ved bruk av en skopiundersøkelse (sigmoidoskopi). På lengre sikt vil FIT innebære vesentlig mindre besparelser for helsetjenesten enn koloskopi og sigmoidoskopi, med en vesentlig lavere kost-nytteeffekt.

Ved bruk av FIT som primær screeningmetode vil et mindre antall leger, sykepleiere og annet personell brukes til screeningaktivitet i Norge, sammenlignet med bruk av sigmoidoskopi eller koloskopi som primær screeningmetode.

Hvis FIT velges som standardtilbudet til befolkningen, vil screeningprogrammet kunne rulles ut raskt. En hovedgrunn til å velge FIT fremfor skopiundersøkelseer hensynet til kapasitet og den øvrige helsetjeneste. Gjennom etablering av en modell med FIT som standardmetode vil man bygge kompetanse og infrastruktur nasjonalt og regionalt

gjennom en 5-årsperiode, med et etablert screeningtilbud innenfor en rimelig tidshorisont. Forutsatt finansiering, vil de første deltakerne kunne inviteres til screening i 2019, og tilbudet kan være nasjonalt innen 2023.

Ved funn i primærscreeningen med FIT vil deltakerne henvises videre til oppfølgende koloskopi. I pilotprogrammet henvises om lag 10 prosent videre til koloskopi ved første runde FIT. Ved andre runde FIT vil om lag 8 prosent henvises til koloskopi. Trolig vil andelen som henvises til koloskopi falle ytterligere med flere runder FIT.

12.4 Vurdering av modell med randomisering mellom to ulike metoder

En modell med randomisering mellom to ulike metoder vil kunne gi forskningsresultater som kan gi svar på flere uavklarte spørsmål. Spørsmålet om effekt på de harde endepunktene, dødelighet og forekomst, vil ikke besvares før etter 10 år eller mer. Andre forskningsresultater vil derimot kunne foreligge tidligere enn dette.

I denne modellen inviterer man etter loddtrekning alle 55 åringer til enten FIT eller koloskopi og det vil ikke være mulig å velge screeningmetode selv.

Det har vært en bred diskusjon om dette forslaget i prosjektgruppen og i styringsgruppen. Forslag om randomisering til to eller flere metoder i et nasjonalt screeningprogram, uten at det foreligger et tilbud om å delta med en standardmetode, reiser flere etiske problemstillinger knyttet til prinsipper om likeverd, rettferdighet og selvbestemmelse. Det er også spørsmål om det er mulig i et nasjonalt screeningprogram å ha en strategi med randomisering til ulike metoder med antatt ulike effekter og ulikt potensiale for den enkelte inviterte.

Det er en utfordring med modellen at de inviterte ikke vil få screening hvis de ikke er villige til å delta i en randomisert forskningsstudie. Mange vil også mene at de to metodene FIT og koloskopi ikke er likeverdige på individnivå. Selv om det ikke foreligger resultater fra forskningsstudier med lang tids oppfølging ved bruk av FIT og koloskopi, er begge metoder brukt i screeningstudier eller programmer nasjonalt og internasjonalt. Disse bygger i stor grad på resultater fra screening med gFOBT og sigmoidoskopi.

Hensikten med en modell med randomisert design er å besvare forskningsspørsmål og problemstillinger, både når det gjelder effekt og skadevirkninger. Hensikten er også å ha en kontrollert innføring av et screeningprogram, der man får gode data som kan besvare spørsmål, og i neste omgang kan brukes til å forbedre screeningtilbudet.

Hvorvidt randomisering mellom FIT og koloskopi som det primære screeningtilbud er å anse som etisk forsvarlig, avhenger av hvilke målsettinger og hensyn man vektlegger. Det avhenger av om man mener koloskopi og FIT er likeverdige alternativer eller ikke, og om

man mener én av metodene vil være et bedre screeningtilbud til deltakerne enn den andre metoden.

Metodene FIT og koloskopi vurderes av mange som forskjellige når det gjelder effekt på dødelighet og forekomst av tarmkreft. Koloskopi forventes å ha effekt både på dødelighet og forekomst, mens FIT forventes å ha effekt på dødelighet,. Det er uavklart om FIT har effekt på forekomst. Begge metoder er sannsynligvis bedre enn hhv gFOBT og sigmoidoskopi. Koloskopi fremstår som den beste metoden når det gjelder både å forebygge og å oppdage kreft i tidlige stadier, noe som er en overordnet målsetting i et nasjonalt program.

I diskusjonen om dette forslaget har de som ønsket denne modellen vektlagt at man ikke kan slå fast at koloskopi er bedre enn FIT, og at man ikke vet nok om metodene til å innføre én av dem (koloskopi) fremfor en annen (FIT), fordi det ikke foreligger forskningsresultater fra randomiserte studier om effekt på mortalitet og insidens ved bruk av FIT og koloskopi i screening.

Videre er det vektlagt at randomisering gir unike og viktige resultater på sikt som vil bidra til forbedring av screeningtilbudet på lengre sikt for befolkningen. Det er viktig med kvalitetssikring i et nasjonalt screeningprogram. Randomisering kan være en måte å få gode data som gjør at man kan drive kontinuerlig kvalitetssikring med forskningsmetodikk av programmet.

Det er viktig å fremskaffe ny kunnskap. Men argumentene for et forskningsprosjekt kan samtidig undergrave forutsetningene for å innføre screening som et nasjonalt helsetilbud. Hvis vi har så lite kunnskap at screening må innføres som et forskningsprosjekt med primær randomisering, vil noen mene at vi har for lite kunnskap til å innføre et nasjonalt screeningprogram som et helsetilbud. På den annen side vil et slikt prosjekt kunne være et unikt forskningsprosjekt internasjonalt.

Modellen reiser også forskningsetiske utfordringer. Forutsetningen for et forskningsprosjekt er at det eksisterer en genuin usikkerhet om effekten og/eller risikoen til gitte tiltak (equipoise). Det foreligger kunnskap om screeningmetodene. Er usikkerheten om effekt stor nok eller av en slik art at man kan si at det foreligger equipoise? En annen forskningsetisk utfordring er at deltagerne ikke skal få et tilbud som har *kjent* dårligere utbytte. Det beste tilgjengelige helsetiltak (Standard of Care) skal sammenliknes med det mest lovende.

For screeningdeltakerne er det sentralt at tilbudet man gir er best mulig for den enkelte, og at det er et forståelig og rettferdig tilbud, som ikke oppleves som en planlagt

forskjellsbehandling. I en modell med randomisering til to eller flere metoder, vil ikke de inviterte kunne velge selv hvilken metode man får. Åpenhet om intensjon og bakgrunn for valg av metode eller metoder er svært viktig. Informasjonen må være slik at deltakerne forstår hva de er invitert til slik at de kan gi et informert samtykke. Hvis det organiseres et nasjonalt screeningprogram med randomisering uten at det foreligger et standardtilbud, dreier det seg om et nasjonalt forskningsprosjekt. Deltakelse i et forskningsprosjekt skal være frivillig med informert samtykke. Forskningsprosjekter faller inn under Helseforskningsloven og REK skal godkjenne prosjektet.

12.5 Vurdering av modell med randomisert studie i tillegg til standard metode («Blandet pragmatisk design»)

Modellen innebærer at de inviterte velger mellom standard screeningmetode eller å delta i en randomisert forskningsstudie med randomisering mellom to (eller eventuelt flere) metoder.

Alle 55 åringer inviteres til å delta i screeningprogrammet. De kan velge mellom standardmetoden (som er FIT) eller å delta i en randomisert studie med sammenlikning mellom FIT og koloskopi. I studien avgjør loddtrekking hvilken undersøkelse man får og det er ikke mulig å velge test selv. I denne modellen kan man undersøke flere prosessindikatorer med svar etter relativt kort oppfølgingstid, som oppmøteprosent, pasientopplevelse, funn av lesjoner og komplikasjoner. Ved lengre tids oppfølging vil man også kunne få svar på metodenes effekt på dødelighet og forekomst av tarmkreft.

En forskningsteknisk svakhet med den randomiserte studien er at den ikke vil kunne si noe om hvordan oppmøte til den enkelte testen vil være dersom den ble innført i et tradisjonelt screeningprogram.

Etter en tidsperiode på noen år (5-10 år) vil man kunne gå helt over til koloskopi som standardmetode i dette programmet, hvis erfaringer i programmet og ny kunnskap tilsier dette. I utforming av protokollen for forskningsstudien i en slik modell tas det høyde for at man kan gjøre endringer av studien. I modellen der man har valgt FIT som standardmetode initialt, kan være ønskelig å gå over til koloskopi som primær screeningmetode når det er kapasitet til det, og man har fått erfaring med nasjonal screening og mer kunnskap.

I denne modellen vil man fra start av programmet benytte koloskopi som metode for en del av de inviterte (noen av de som takker ja til forskningsstudien). Hvor stor andel som gjennomgår primær koloskopi er avhengig av hvor mange som velger studien og hvor mange som velger standardmetoden FIT, samt hvordan randomiseringsnøkkelen blir. Starter man med randomisering 1:1 mellom de to

metoder, vil halvparten av de inviterte få koloskopi hvis alle inviterte velger å delta i studien. Mer sannsynlig er at noen velger å delta i studien, mens andre velger standardmetoden. Man vil relativt raskt få informasjon om oppmøte, primærfunn, tilfredshet og komplikasjoner. Det er viktig å avklare om, og på hvilket grunnlag randomiseringsnøkkelen kan endres, og hva som skal være grunnlag for evt. å gå over til koloskopi i primærscreeningen.

I vurdering av modell med randomisering mellom to metoder (12.4.) er det beskrevet noen flere problemstillinger som også vil kunne gjelde for denne modellen.

Med et program med denne modellen vil det være særdeles viktig å utforme god og grundig informasjon til de inviterte om programmet og om metodene. Deltakerne får et valg mellom å delta i en studie med to svært ulike metoder, der man ikke vet hvilken metode man trekkes ut til, eller å takke ja til standard-metoden (FIT). Det er viktig at informasjonen utformes slik at deltakerne blir godt opplyst og blir i stand til å ta informerte valg.

13 ANBEFALINGER OG KONKLUSJON

Målsettingen med screening mot tarmkreft er å redusere forekomst og dødelighet av sykdommen i befolkningen ved å finne og fjerne forstadier til kreft, og finne kreft i en tidlig, symptomfri fase, noe som gir færre krefttilfeller, bedre prognose og redusert dødelighet.

Utgangspunktet er etablering av et nytt helsetilbud til den norske befolkning. Det er flere screeningmetoder som er i bruk i verden i dag og hver av metodene har noe ulike egenskaper. Direktoratet mener man vet tilstrekkelig mye om metodene til å innføre et nasjonalt screeningtilbud som et helsetilbud til befolkningen. Samtidig er det ønskelig at et nasjonalt screeningprogram organiseres med muligheter til både kvalitetssikring og forskning. Basert på oppdatert kunnskapsoppsummering og faglige vurderinger vil et screeningprogram med en endoskopisk undersøkelse som primær screeningmetode redusere både sykdomsspesifikk dødelighet og forekomst av tarmkreft. Et program med undersøkelse av usynlig blod i avføringen vil redusere sykdomsspesifikk dødelighet.

Det har vært brede diskusjoner i prosjektgruppen og i styringsgruppen om fordeler og ulemper ved de ulike modellene. Det har i løpet av prosessen vært ulike syn på hvilke anbefalinger som bør gis, og hvilke konklusjoner som bør trekkes. Helsedirektoratet mener alle sider av de ulike modellene har vært diskutert, og at man har et godt grunnlag for en konklusjon.

Det har vært sentralt for direktoratet at screeningprogrammet skal være et godt, likeverdig og rettferdig helsetilbud til befolkningen, som ivaretar den enkeltes integritet og selvbestemmelse og er i tråd med grunnleggende verdier for helsetjenesten.

Helsedirektoratet gir følgende anbefalinger for et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft:

- Det bør igangsettes et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge
- Screeningprogrammet kan rulles ut nasjonalt over en periode på 5 år, med oppstart i 2019

- Tilbudet gis til kvinner og menn det året de fyller 55 år
- Ved start av programmet vil standardtilbudet være FIT til alle inviterte.
- I screeningprogrammet kan de inviterte velge om de vil ha FIT eller om de vil delta i en randomisert forskningsstudie (sammenligning av koloskopi og FIT).
- Standardtilbudet i det nasjonale screeningprogrammet i Norge kan endres fra FIT til koloskopi når nødvendig kapasitet er bygget opp nasjonalt.
- De som samtykker til å delta i den randomiserte forskningsstudien trekkes ut til enten koloskopi (én gang i livet) eller FIT (5 runder, annet hvert år). Studien vil undersøke ulike prosessindikatorer ved de to metodene. Forskningsstudien planlegges og godkjennes etter regelverk for forskning i Norge, inkludert REK-behandling.
- Programmet organiseres slik at nødvendig kvalitetssikring og evaluering av programmet kan gjøres underveis.
- Ulike forskningsprosjekter kan knyttes til programmet. Disse må vurderes av REK i henhold til helseforskningsloven.
- Det etableres tilstrekkelig kapasitet for utdanning av leger for å sikre at tilbudet ikke har negative konsekvenser for helsetjenesten. Det er spesielt viktig å bygge opp kapasitet innen gastroenterologi og patologi.
- RHF-ene har ansvar for oppbygging og etablering av fasiliteter og kapasitet for screeningundersøkelser med koloskopi og oppfølgende undersøkelser.
- Screening utføres ved, eller i tilknytning til etablerte endoskopienheter ved helseforetakene.
- Roller, ansvar og oppgaver for aktørene i programmet følger de samme prinsippene som i Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet⁵¹.
- Screeningprogrammet kan endres hvis og når det foreligger ny kunnskap som tilsier dette
- For å igangsette nasjonal screening mot tarmkreft forutsettes det øremerkede midler til formålet. Det er beregnet at ved et fullt utrullet program med koloskopi vil årlige kostnader være 250 mill. NOK.

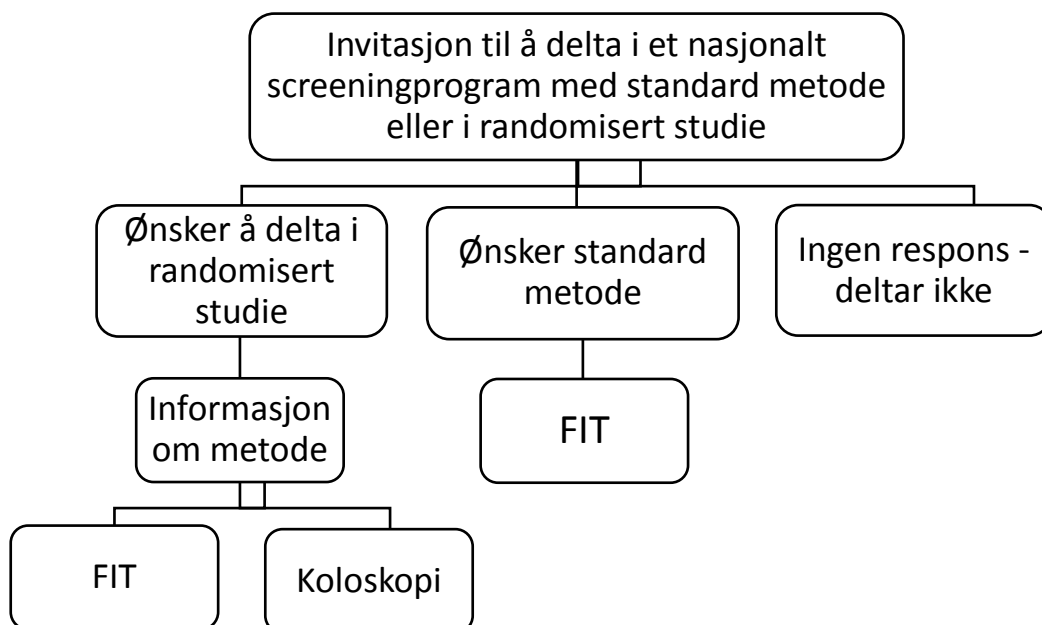
Bakgrunn for valg av metode

Koloskopi vurderes av Helsedirektoratet til å ha størst potensiale for å redusere forekomst og dødelighet av tarmkreft, og med et akseptabelt nivå av bivirkninger. Hvis man i 2019 hadde hatt tilstrekkelig koloskopikapasitet, ville Helsedirektoratet anbefalt bruk av koloskopi som primær screeningmetode. Ved start av programmet vil standardtilbudet være FIT til alle inviterte. Bakgrunn for dette er en totalvurdering av ulike sider ved de aktuelle metodene. Koloskopi er den mest kostnadseffektive av de aktuelle metodene, og de helseøkonomiske

⁵¹ Se nærmere beskrivelse i kapittel 7 og kapittel 14.

beregningene viser at det er vesentlig større besparelser i helsetjenesten på lengre sikt ved bruk av koloskopi enn FIT. Helsedirektoratet anser imidlertid at det er risiko for at det kliniske tilbudet kan svekkes hvis man tilbyr koloskopi til alle på relativt kort sikt. I en oppbyggingsfase anbefales det derfor å starte med FIT som metode, gjentatt 5 ganger over en tiårsperiode. På denne måten kan man bygge opp infrastruktur nasjonalt, styrke kompetanseoppbygging og utdanning av personell, og endre opplegget til koloskopi når kapasiteten er bygget opp.

Figur som viser anbefalt modell:



14 VIDERE PROSESS

Nåværende styringsgruppe har sin funksjon, sammensetning og mandat frem til rapporten er mottatt av Helse- og omsorgsdepartementet og HOD har gitt tilbakemelding til Hdir. Etter dette vil mandat og sammensetning av styringsgruppen revideres slik at den igjen blir en styringsgruppe for pilotprosjektet i Helse Sør-Øst. Helsedirektoratet anbefaler at direktoratet etablerer en ny og egen styringsgruppe for et nasjonalt screeningprogram etter at eventuelle oppdrag om nasjonal screeningprogram er gitt av departementet.

Organisering av et nasjonalt program

Helsedirektoratet anbefaler at et nasjonalt screeningprogram organiseres etter samme prinsipper som Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet når det gjelder roller, oppgaver og ansvar. I kapittel 7.3. er det redegjort for dette.

Videre planlegging og igangsetting forutsetter egne midler over statsbudsjettet 2018 og særskilte oppdrag til RHF-ene og Helsedirektoratet.

Pilotprogrammet i HSØ fortsetter ut 2018. Det vil komme flere resultater derfra på lengre sikt, og erfaringene derfra har vært, og er fortsatt viktige for videre planlegging av et nasjonalt program.

Endring av programmet – nasjonale prosesser

Helsedirektoratet anbefaler at ved vurdering av større endring av det nasjonale programmet, skal det utføres metodevurdering (enkel eller fullstendig) og Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten skal drøfte større endringer ut fra et prioriteringsperspektiv. Eksempel på større endringer av programmet er endring av metoder utvidelse av alderskohort, mv. Det er viktig å legge opp til en prosess som involverer alle aktuelle aktører og baserer seg på et oppdatert kunnskapsgrunnlag der alle sider av forslagene er belyst.

Helsedirektoratet er i dialog med Helse- og omsorgsdepartementet om prosesser, roller og ansvar når det gjelder nasjonale screeningprogrammer generelt, opprettelse av nye programmer og større endringer i eksisterende programmer.

15 REFERANSER OG LITTERATUR

Aas, E., Analyser av kostander og kostnadseffektivitet ved ulike screeningmetoder for tarmkreft. https://helsedirektoratet.no/Documents/Kreft/Kost-effektrapport_screeningtarmkreft-090916-Aas.pdf

Altobelli et al Preventive Med 2014;62:132-41. Schreuders EH et al. Gut 2015; 64:1637-49

Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, et al. Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. Prev Med 2014;62:132-41.

American Recovery and Reinvestment Act of 2009. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ5/html/PLAWhttps://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ5/html/PLAW-111publ5.htm111publ5.htm>, 2009.

Annu Rev Public Health 2012;33:425-45.

Armaroli P et al. European Code against Cancer, 4th edition: Cancer screening. Cancer Epidemiol 2015; 39S:S 139-S 152

Atia MA, Ramirez FC, Gurudu SR. Quality monitoring in colonoscopy: Time to act. World J Gastrointest Endosc 2015;7:328-35.

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1624-33.

Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, Duffy S and Cross AJ. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. The Lancet. 2017.

Benson VS, Atkin WS, Green J, et al. Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: The International Colorectal Cancer Screening Network. Int J Cancer 2012;130:2961-73.

Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016.

Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? Gut 2004;53:277-283.

Boyle P et al. Annals of Oncology 2003;14:973-1005.

Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. BMJ 2012;344:e2864.

Bretthauer M, Hoff G. [Prevention and early diagnosis of colorectal cancer]. Tidsskr Nor Laegeforen 2007;127:2688-91.

Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016.

Bretthauer M, Skovlund E, Grotmol T, et al. Inter-endoscopist variation in polyp and neoplasia pick-up rates in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer. Scand J Gastroenterol 2003;38:1268-74.

Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. Gut 2014;63:317-25.

CONFIRM strial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT1239082>, 2016.

de Lange, Thomas, Eilertsen, Benedicte Sofie, Erfaring fra nasjonalt pilotprosjekt for tarmkreftscreening 2012-2016. Statusrapport og oppsummering av resultater og erfaringer i pilotprogrammet i Helse Sør-Øst i perioden 2012-2016, rapport utarbeidet av Kreftregisteret.
https://helsedirektoratet.no/Documents/Kreft/Rapport%20Erfaring_nasjonalt_pilotprosjekt_tarmkreftscreening%20Kreftregisteret.pdf

de Lange T, Randel KR, Schult AL, Knudsen MD, Kirkøyen B, Botteri E, Berstad P, Jørgensen A, Ursin G, Bretthauer M, Hoff G. Sigmoidoscopy and faecal occult blood test - a comparative screening trial. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017 May 23;137(10):727-730. doi: 10.4045/tidsskr.16.1031. eCollection 2017 May. English,

Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network metaanalysis. Gastrointest Endosc 2015;81:700-709 e3.

Emilsson L, Holme O, Bretthauer M, et al. Su1037 Aspirin versus Screening for Colorectal Cancer Prevention: Comparative Effectiveness Network MetaAnalysis. Gastroenterology 2016;150:S452.

Eskeland SL, Sponheim J, Dalen E, et al. Do EPAGE II guidelines help to select and prioritize patients referred to colonoscopy? United European Gastroenterology Week. Volume 1. Berlin, Germany, 2013:A588-A615.

Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. J Med Screen 2005;12:83-8.

Fretheim, A., Reinar, L. M., Bretthauer, M., Helseeffekter av screening for kolorektalkreft, Hurtigoppsummering, Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet, 2016. En oppdatert kunnskapsoppsummering av forskningsresultater om effekt av screening mot tarmkreft.
<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/helseeffekter-av-screening-for-kolorektal-kreft>

Gastronet. https://www.kreftregisteret.no/contentassets/c05cec4708a3419283c5f9680c3d4ceb/gastronet_jandes_2014_gh210815.pdf, 2016.

Gavin DR, Valori RM, Anderson JT, et al. The national colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. Gut 2013;62:242-9.

Globocan 2012, Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. In: Globocan, ed. International Agency for Research on Cancer 2012.

Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, et al. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:635-42.

Goodrich K, Conway PH *J Hosp Med* May/June 2010

Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6.

Guren MG. Årsrapport Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft In: Norway CRo, ed: Cancer Registry of Norway, 2015.

Helse- og omsorgsdepartementet, Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering.

Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.

Hoff G, Dominitz J *Gut* 2010;59:407-14

Hoff G. Gastrointestinal cancer screening: screening may release new research funding to improve health service also in routine clinics. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:718-26.

Hoff G. Look to Poland! Conversion from opportunistic screening to a randomized, national screening program for colorectal cancer. *Endoscopy* 2015;47:1104-5.

Hoff G. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:718-26

Hofmann, B., Ethiske aspekter ved tarmkreftscreening. Rapport utarbeidet for Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. 6. september 2016. <http://www.prioritering.no>

Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39:449-56.

Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62-8.

Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100:1103-10.

Holme Ø et al. *JAMA* 2014;312:606-15

Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015;64:929-36.

Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:Cd009259.

Holme Ø, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;312:606-15.

Holme Ø, Moritz V, Bretthauer M, et al. [Pain in connection with colonoscopy in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133:1074-8.

Holme Ø, Schoen RE, Senore C, et al. Mo1710 Effectiveness of Flexible Sigmoidoscopy Screening in Men and Women. A Meta-Analysis of Three Large Randomized Trials. *Gastroenterology* 2016;150:S758-S759.

Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, Bretthauer M, Adami H-O and Kalager M. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;356.

Hughes K, Leggett B, Del Mar C, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:358-64.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;371:187-8.

Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Manual Update. <https://www.nice.org.uk>: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2004.

Kaminski MF et al. *Endoscopy* 2015;47:1144-50

Kaminski MF, Kraszewska E, Rupinski M, et al. Design of the Polish Colonoscopy Screening Program: a randomized health services study. *Endoscopy* 2015;47:1144-50.

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.

Kirkøyen B, Berstad P, Botteri E, et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *Br J Cancer*. 2016 Mar 1;114(5):497-504.

Kirkøyen B, Berstad P, Botteri E, et al. Psychological effects of colorectal cancer screening: Participants vs individuals not invited. *World J Gastroenterol* 2016;22: 9631-41.

Kjellmo A, Drolsum A. [Diagnosis and staging of colorectal cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:2824-8.

Knudsen MD, de Lange T, Botteri E, et al. Favorable lifestyle before diagnosis associated with lower risk of screen-detected advanced colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2016;22: 6276-86.

Knudsen MD, Hjartaker A, Olsen MK, et al. Changes in health behavior 1 year after testing negative at a colorectal cancer screening: a randomized-controlled study. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Jan 5. doi:

Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:659-71.

Kreftregisteret. Cancer in Norway 2009.

Kreftregisteret. Cancer in Norway 2015

Kreftregisteret, Bowel Cancer Screening in Norway-et pilotprosjekt på et nasjonalt screeningprogram. <http://www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Tarmkreftscreening>, 2012.

Larsen IK MT, Robsahm TE, Ursin G, Grimsrud TK, Skare GB, Hofvind S, Tretli S, Johannesen TB, Møller B. Cancer in Norway. 2014 ed: Cancer Registry of Norway, 2015.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.

Levine MS, Yee J. History, evolution, and current status of radiologic imaging tests for colorectal cancer screening. *Radiology* 2014;273:S160-80.

Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen* 2005;12:28-32.

Mandel JS. Screening of patients at average risk for colon cancer. *Med Clin North Am* 2005;89:43-59, vii.

Moritz V, Bretthauer M, Holme O, et al. Time trends in quality indicators of colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2016;4:110-20.

Morris EJ, Rutter MD, Finan PJ, et al. Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service. *Gut* 2014.

Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Sakspapirer til møtet og vedtaksprotokoll 22. september 2016. <http://www.prioritering.no/saker/innf%C3%B8ring-av-et-nasjonalt-screeningprogram-for-tykk-og-endetarmkreft>

Nicholson FB, Korman MG. Comparison of endoscopic procedures for colorectal cancer screening in women with mammography and Pap smear. *Gastrointest Endosc* 2004;60:400-7.

NORDCAN prosjektet. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/no, 2015.

Paimela H, Malila N, Palva T, et al. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *Br J Surg* 2010;97:1567-71.

Quintero H et al. *N Engl J Med* 2012;366:697-706

Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.

Rapport om et nasjonalt screeningprogram fra arbeidsgruppe. Rapport om mulige strategier for et nasjonalt program, utarbeidet av en arbeidsgruppe etablert av Helsedirektoratet. Arbeidsgruppen ble ledet av Thomas de Lange, Kreftregisteret.

<https://helsedirektoratet.no/Documents/Kreft/Rapport%20fra%20arbeidsgruppe%20om%20et%20nasjonal%20screeningprogram%20mot%20tarmkreft.pdf>

Ransohoff DF, Martin C, Wiggins WS, et al. Assessment of serum proteomics to detect large colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2188-93.

Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-29; quiz 1314, 1330.

Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut* 2015;64:982-90.

Screening of Swedish colons. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078804>, 2016.

Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.

Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015;64:1637-49.

Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310-22.

Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1106-14.

Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Z Gastroenterol* 2007;45:945-51.

Sox HC, Goodman SN. The methods of comparative effectiveness research.

Sox HC, Greenfoeld S *Ann Int Med* 2009;151:203-5

Terruzzi V, Paggi S, Amato A, et al. Unsedated colonoscopy: A neverending story. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:137-41.

Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015;64:1327-37.

Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006;38:456-60.

Valori R, Rey JF, Atkin WS, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012;44 Suppl 3:SE88-105.

Valori R, Sint Nicolaas J, de Jonge V. Quality assurance of endoscopy in colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:45164.

van der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PMM, Bos A, Bongers E, Spijker W, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW and Dekker E. Interval Colorectal Cancer Incidence Among Subjects Undergoing Multiple Rounds of Fecal Immunochemical Testing. *Gastroenterology*. 2017.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009;101:1274-81.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.

Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638-58.

Wilson, J. M. G., & Jungner, G., Principles and practice of screening for disease, WHO, 1968.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/17/WHO_PHP_34.pdf

WHO, National cancer control programmes, Policies and managerial guidelines, 2ND edition. 2002.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42494/1/9241545577.pdf>

Young GP et al. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2499-2507.

16 VEDLEGG

Vedlegg 1: Rapport: Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft

Vedlagt er rapporten Budsjettkonsekvenser og personellbehov ved ulike screeningmetoder for tarmkreft. Eline Aas, Helseøkonomisk Analyse AS. 27.06.17



Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 810 20 050

Faks: +47 24 16 30 01

E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no