
Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (2)

Gezondheidsraad



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



Onderwerp : aanbiedings advies 'Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test
baarmoederhalskanker (2)'
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U1498/WvV/iv 272
Bijlagen : 1
Datum : 26 november 2002

Op 18 juli 2002 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Vrije Universiteit medisch centrum in Amsterdam. Deze aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek naar de toegevoegde waarde van toepassing van de *Hybrid Capture II* hrHPV-test in combinatie met de conventionele screening op baarmoederhalskanker.

Hierbij bied ik u het gevraagde advies aan. Het is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

prof. dr JA Knottnerus

Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (2)

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2002/02WBO, Den Haag, 26 november 2002

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van — op persoonlijke titel benoemde — Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/02WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-452-6

Inhoud

1	Inleiding	9
2	Belang van de volksgezondheid	11
2.1	Bevolkingsonderzoek dat vergunningplichtig en tevens wetenschappelijk onderzoek is	11
2.2	Belang van de volksgezondheid	12
3	Toetsing	15
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	15
3.2	Wettelijke regels voor medisch handelen	19
3.3	Nut en risico's	19
4	Conclusies	23
	Literatuur	25
	Bijlagen	33
A	De adviesaanvraag	35
B	De commissie	37

Inleiding

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in, hierna te noemen: de commissie. De samenstelling ervan is vermeld in bijlage B.

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig zijn: bevolkingsonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt verleend (artikel 7, eerste lid, WBO) mits:

- het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is
- het in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek opweegt tegen het risico ervan voor de gezondheid.

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO).

Op 18 juli 2002 vroeg de minister advies over een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum, afdeling pathologie, Amsterdam (bijlage A). De aanvraag heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek getiteld 'Effectiviteit van toevoeging van de *Hybrid Capture II* hrHPV-test aan het conventionele, cytologische bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker'. Dit onderzoek heeft tot doel na te gaan of met toepassing van de aanvullende test in principe kan worden volstaan met screening om de acht of tien jaar (in plaats van om de vijf jaar) en of het verantwoord is minder vrouwen te verwijzen naar een gynaecoloog als er bij screening lichte celafwijkingen worden vastgesteld.

Een medisch-ethische commissie heeft het onderzoeksvoorstel getoetst en geen bezwaar gemaakt tegen de uitvoering ervan.

Belang van de volksgezondheid

2.1 Bevolkingsonderzoek dat vergunningplichtig en tevens wetenschappelijk onderzoek is

In Nederland worden vrouwen tussen 30 en 60 jaar eens per vijf jaar uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. De screening gebeurt vanouds met cytomorfolologisch onderzoek: opsporing van abnormale cellen in een uitstrijk van de baarmoedermond.

In de regio Utrecht, zo is de bedoeling van de aanvrager, krijgen vrouwen bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek het verzoek mee te doen aan het in de vergunningaanvraag beschreven project. Dit verzoek wordt toegelicht in een aparte brochure. Hierin stellen de onderzoekers dat er een nieuwe test beschikbaar is. Zij verwachten dat die samen met de gebruikelijke cytologische test de voorstadia van baarmoederhalskanker beter kan opsporen dan tot nu toe, dat minder vaak een uitstrijkje gemaakt hoeft te worden en dat er minder vrouwen naar een gynaecoloog verwezen hoeven te worden.

De commissie concludeert dat er sprake is van ‘aanbod’ zoals bedoeld in de WBO en dat het onderzoek plaatsheeft ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’ (zie hoofdstuk 1 voor de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek).

Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, omdat het op een vorm van kanker gericht is.

Het in de aanvraag beschreven wetenschappelijk onderzoek heeft betrekking op de zogenoemde hrHPV-test, waarmee de aanwezigheid van hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus in het uitstrijk materiaal kan worden aangetoond. Deze virustypen spelen een rol bij het ontstaan van baarmoederhalskanker. Het DNA-materiaal voor de hrHPV-test wordt verkregen van het borsteltje waarmee de huisarts de uitstrijk voor de gebruikelijke (cytologische) screening maakt. Voor de meeste van de 25 000 beoogde deelnemers aan het experiment blijft het bij deze hrHPV-test. Van ongeveer vijftien procent van de deelnemers wordt binnen twee jaar nog een of twee maal een uitstrijk met HPV-test gevraagd. Bovendien kan soms uit het project gynaecologische diagnostiek voortvloeien. Dit betekent volgens de commissie dat het gaat om ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek *waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen*’ (de wettelijke definitie van wetenschappelijk onderzoek in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen).

De commissie meent daarom dat er sprake is van bevolkingsonderzoek in de zin van de wet en ook van wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO.

2.2 Belang van de volksgezondheid

Over het nut van screening op baarmoederhalskanker bestaat geen eensgezindheid (Gia97). Steeds weer wordt verbetering verwacht van de invoering van nieuwe technieken zoals ‘automatische screening’, ‘suspensiecytologie’ of een hrHPV-test (Wat01). Vaak is de wetenschappelijke basis voor zo’n verwachting zwak (Doo99, Nan00, NVVP02, NZH00). Kan het beoogde project wel zorgen voor een stap voorwaarts?

Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker behoeft inderdaad verbetering (Bal00, Gra02, NVVPO2). De commissie ziet – net als de aanvrager – vooral mogelijkheden voor vergroting van de doelmatigheid van de screening. In verhouding tot het aantal vrouwen bij wie het optreden van baarmoederhalskanker of het overlijden aan die ziekte kan worden voorkomen, worden onevenredig veel vrouwen belast met afname van uitstrijken, met een afwijkende testuitkomst en met verwijzing naar een gynaecoloog (Gra02). In 1997 ging het in Nederland jaarlijks om ruim een miljoen uitstrijken: 790 000 primaire uitstrijken en 250 000 na een herhalings- of verwijzingsadvies of als controle na histologisch onderzoek (Bal00a). Afgezien van de zogenoemde ‘niet-representatieve’ uitstrijken (8 procent in 1997) heeft ruim 5 procent van de primaire uitstrijken in het bevolkingsonderzoek een afwijkende uitkomst: bijna 1 procent is niet te beoordelen, 4 procent krijgt een herhalingsadvies (uitstrijk herhalen na 6 en 18 maanden) en 0,5 procent een verwijzingsadvies naar een gynaecoloog. Het percentage

uitstrijken met afwijkende uitkomst is gehalveerd ten opzichte van vóór 1996, maar blijft hoog: in sommige regio's boven de 10 (Bal00a, Tac01).

De screening levert veel fout-positieve uitkomsten op. Met het huidige verwijsbeleid worden vrouwen met lichte celafwijkingen (laboratoriumuitslag Pap2-3a1) anderhalf jaar lang vervolgd en wordt de helft verwezen. Uiteindelijk wordt bij 10 procent van de verwezen vrouwen met lichte celafwijkingen baarmoederhalskanker of een belangrijk voorstadium daarvan (ernstige dysplasie of carcinoma in situ, samen aangeduid als cervicale intraepitheliale neoplasie graad 3, kortweg CIN 3) vastgesteld (Kre98, Roz96). Dit betekent dat 90 procent van de vrouwen met lichte celafwijkingen (gemiddeld 4 procent van de deelnemers) vaak ruim anderhalf jaar ten onrechte in onzekerheid verkeert. Dat geldt voor bijna 100 000 vrouwen per screeningscyclus van vijf jaar.

Behalve fout-positieve testuitkomsten geeft screening altijd fout-negatieve uitslagen. Ook op dit punt heeft bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker een slechte reputatie. Valt hier veel verbetering te verwachten? Blijkens een onlangs verschenen meta-analyse loopt de kans op een fout-negatieve uitkomst (uitgedrukt als 1-sensitiviteit) uiteen van 1 tot 56 procent (Nan00). Deze brede spreiding wordt verklaard doordat ook minder ernstige afwijkingen (CIN 2 of zelfs CIN 1) worden gerekend tot de 'gemiste' afwijkingen (Doo99, Gia00). Het bevolkingsonderzoek is echter niet gericht op het opsporen van meestal onschuldige afwijkingen maar op het voorkómen van baarmoederhalskanker en vooral op het voorkómen van sterfte daaraan. In dit opzicht doet screening er wel degelijk toe (Her96, IARC86, Lyn86, Mac94, Mit96, Ste96, Vii99). De gevoeligheid van de (cytologische) screeningstest is niet perfect, maar ondoelmatigheid – in de vorm van het niet meedoen aan het bevolkingsonderzoek, het optreden van fout-positieve screeningsuitkomsten of het niet opvolgen van de adviezen na afwijkende screeningsuitkomsten – vormt een groter probleem (Bal00a, Bos02, Gra02, Jan95, Ken94, Mac94, Sas96, Ste96, Stu97, Sun00).

Het in de aanvraag beschreven onderzoeksvoorstel heeft tot doel een strategie te ontwikkelen waarmee risicogroepen voor baarmoederhalskanker doelmatiger op te sporen zijn. De onderzoekers hopen dat dit leidt tot snellere opsporing en gerichtere verwijzing van vrouwen met een verhoogd risico en tot verlenging van het screeningsinterval voor vrouwen met een sterk verlaagde kans op baarmoederhalskanker.

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd als 'het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (zie hoofdstuk 1). Deze voorwaarde biedt volgens de commissie geen grond om het voorgenomen project vergunning te onthouden. De doelstelling van het project strookt met de behoefte aan verbetering van de doelmatigheid van het

bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Het project sluit aan op een lopend onderzoek van dezelfde aanvragers, waarover de commissie in 1998 een gunstig advies uitbracht (GR98).

Toetsing

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Baarmoederhalskanker komt bijna nooit voor zonder een infectie met hoogrisico-HPV (hrHPV). In een wereldomspannend onderzoek in 22 landen was hrHPV in 99,7 procent van de gevallen aanwezig in het kankerweefsel (Bos95, Wal99). HrHPV is ook vaak aantoonbaar in uitstrijken bij vrouwen met een voorstadium van baarmoederhalskanker, zogenoemde CIN (Cla01, Lun92, Nob00, Zie01). Zonder hrHPV ontwikkelen zich geen ernstige afwijkingen (CIN 3 of kanker), althans niet op korte termijn (Fra01, Ho95, Nob01, Pet02, Rem95, Zie01). De samenhang tussen de aanwezigheid van een infectie met hrHPV en het optreden van baarmoederhalskanker is uitzonderlijk sterk (Chu96, Gra02a, Kja02, Wal99a, Yli00, Zie01a). Vrouwen met baarmoederhalskanker hebben in uitstrijken die afgenomen zijn toen zij die ziekte nog niet hadden, hetzelfde type hrHPV als in het tumorweefsel (Chu96, Wal99a, Zie01a).

Algemeen wordt hrHPV beschouwd als een noodzakelijke maar niet voldoende voorwaarde voor het ontstaan van baarmoederhalskanker (Bos02a, IARC95). Dit virus komt algemeen voor bij seksueel actieve mannen en vrouwen. De kans ooit een hrHPV-infectie te krijgen wordt geschat op 80 tot 85 procent (Jen96). De piek van besmetting bij vrouwen ligt tussen 20 en 30 jaar (Jac00). Het overgrote deel van de infecties met hrHPV leidt niet tot celafwijkingen en is na zes tot acht maanden niet meer aantoonbaar (Eva95, Fra99, Ho98, Nob00, Sai95). Vrouwen met een normale uitstrijk (laboratoriumuitslag Pap1) en een infectie met hrHPV hebben in vergelijking met vrouwen zonder HPV-infectie een sterk vergrote kans op CIN (Roz96, Roz00, Woo01).

Als er al lichte celafwijkingen bestaan, verhoogt een infectie met hrHPV die kans nog sterker (Roz00). De meeste lichte tot matige afwijkingen (CIN 1 of 2) verdwijnen spontaan (Bos97, Hol99). Als het virus geklaard wordt, verdwijnt CIN (Nob01, Zie01).

Een hrHPV-test is niet geschikt om het (microscopisch) celonderzoek van uitstrijken te vervangen. Zo'n test heeft wel een grotere gevoeligheid voor de opsporing van vrouwen met CIN 3 of baarmoederhalskanker, maar ook meer fout-positieve uitkomsten (Cla01, Cuz99, Kuh00, Kul02, Nob00, Roz00, Sch00). In de doelgroep voor het bevolkingsonderzoek (vrouwen van 30 tot 60 jaar) wordt met eenmalig onderzoek bij ongeveer vijf procent een infectie met hrHPV vastgesteld (Cuz99, Fra99, Roz96, Roz00). Omdat infecties met hrHPV vaak voorkomen en bijna altijd verdwijnen, zegt een eenmalig 'positieve' testuitkomst weinig.

Een hrHPV-test in combinatie met het gebruikelijke celonderzoek kan mogelijk wél een geschikte screeningsmethode geven. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de beste strategie, vooral in de vrij grote groep vrouwen met lichte celafwijkingen, om een betere scheiding aan te brengen tussen degenen die wel of die geen ernstige afwijkingen van de baarmoedermond hebben of zullen krijgen. Bij ernstige celafwijkingen heeft een hrHPV-test weinig toegevoegde waarde, omdat deze test dan vrijwel altijd een 'positieve' uitkomst heeft (Cla01, Nob00, Roz00, Zie01). Bij lichte celafwijkingen is de testuitkomst minder vaak 'positief' maar zouden de onderzoeksresultaten toch tegenvallen (Gia00a). Dat kan zijn toe te schrijven aan de jeugdige leeftijd van de deelnemers. Bij vrouwen onder de 30 jaar komt een infectie met hrHPV immers veel vaker voor dan boven die leeftijd. Een tweede factor is het meerekenen van minder relevante afwijkingen (CIN 2) als 'eindpunt' van het onderzoek. Ook daardoor wordt de toegevoegde waarde van hrHPV-test sterk ondergewaardeerd.

Bij vrouwen boven de 30 jaar is een hrHPV-test mogelijk wel van waarde. Hierop wijzen de eerste resultaten van een gerandomiseerd onderzoek onder 3000 Amerikaanse vrouwen met bepaalde lichte celafwijkingen (ASCUS of LSIL) waarin een hrHPV-test wordt vergeleken met herhaald uitstrijken. Onder vrouwen van 30 jaar of ouder met ASCUS had de hrHPV-test een hogere gevoeligheid voor de opsporing van CIN 3 of kanker (94 procent) dan het gebruikelijke beleid van herhaald uitstrijken (91 procent), terwijl er minder vrouwen hoefden te worden verwezen voor gynaecologisch onderzoek (31 respectievelijk 50 procent). Bij LSIL (ernstiger dan ASCUS en vaker gepaard gaand met een hrHPV-infectie) was er echter geen duidelijke verbetering met de hrHPV-test (She02). Andere onderzoeken met een gevoelige hrHPV-test wijzen echter wél op een zeer hoge gevoeligheid voor de opsporing van CIN 3 of kanker bij vrouwen met lichte celafwijkingen van verschillende aard (Lyt00, Man99, Pet02, Sch00, Zie01).

Het risico dat CIN 3 of baarmoederhalskanker ontstaat lijkt door deze zeer hoge gevoeligheid vrijwel uitgesloten voor vrouwen met lichte celafwijkingen en een

negatieve hrHPV-testuitslag (Hug02, Nob01, Zie01). Het gaat evenwel meestal om zogenoemd transversaal of kortlopend onderzoek onder geselecteerde vrouwen, verwezen voor gynaecologisch onderzoek op geleide van verwijspcedures en classificatiesystemen voor celafwijkingen die niet overeenkomen met die in Nederland. De vraag is of daarmee het risico van CIN 3 of kanker ook de eerste vijf jaar na de screening goeddeels is uit te sluiten. Om uit te kunnen maken of een hrHPV-test inderdaad een doorslaggevende rol kan spelen bij de verwijzing van vrouwen met lichte celafwijkingen is longitudinaal onderzoek nodig met een observatieduur van ten minste vijf jaar (overeenkomend met het huidige screeningsinterval) onder vrouwen van 30 tot 60 jaar uit de algemene bevolking.

Het onderzoeksvoorstel heeft tot doel de aanvullende waarde van een hrHPV-test na te gaan bij vrouwen met lichte celafwijkingen (Pap2-3a1) en bij vrouwen zonder afwijkingen (Pap1). In de eerste plaats wil men een verwijlsbeleid onderzoeken waarbij vrouwen met lichte celafwijkingen direct verwezen worden naar een gynaecoloog als ook de uitkomst van de hrHPV-test 'positief' is. Dit zou als voordeel inhouden dat vrouwen met een 'negatieve' hrHPV-testuitkomst – 40 tot 70 procent van degenen met lichte celafwijkingen (Cla01, Cuz99, Man99, Nob00, She02, Zie01) – géén controle hoeven te ondergaan en dus eerst na vijf jaar een nieuwe uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek krijgen. Daarom wordt onderzocht of hun kans op ernstige afwijkingen (CIN 3 of baarmoederhalskanker) niet hoger is dan voor vrouwen zonder celafwijkingen (Pap1), voor wie nu al een screeningsinterval van vijf jaar geldt. Verder wordt onderzocht of het op de hrHPV-test gebaseerde verwijlsbeleid niet als nadeel heeft dat minder vrouwen met CIN 3 of kanker worden opgespoord onder degenen met lichte celafwijkingen (in vergelijking met het voorgaande jaar in het nu lopende bevolkingsonderzoek).

Ook wil men weten of het screeningsinterval in plaats van vijf jaar tien jaar kan worden voor vrouwen zonder celafwijkingen en een 'negatieve' hrHPV-test. Daartoe willen de onderzoekers aantonen dat onder vrouwen zonder celafwijkingen alleen bij een 'positieve' hrHPV-test op korte termijn CIN 3 of kanker kan optreden.

Het voorgestelde project duurt drie jaar, waarvan twee jaar voor de deelnemers. Het sluit aan op een lopend project van dezelfde onderzoekers dat vijf jaar duurt. Anders dan in dit zogenoemde HPV BOB-onderzoek wordt in het nu voorgestelde project gebruik gemaakt van de commercieel verkrijgbare *Hybrid Capture II* test voor het aantonen van hrHPV. Deze HC II test is onlangs geschikt gemaakt voor screening op grote schaal. Zowel deze nieuwe test als de standaardtest, die in het HPV BOB-onderzoek wordt gebruikt – de GP5+/6+ test, de gouden standaard voor het aantonen van de aanwezigheid van hrHPV (Jac99) – zijn gevalideerd in klinisch onderzoek (Cla01).

Een tweede verschil betreft de verwijfsprocedure. In het HPV BOB-onderzoek heeft verwijfzing naar een gynaecoloog plaats bij herhaalde lichte celafwijkingen als de hrHPV-test twee keer een positieve uitkomst heeft in zes maanden. Op grond van nieuwe informatie over het verdwijnen van CIN in afwezigheid of na klaring van hrHPV (Nob00, Zie01) lijkt de verwijfsprocedure inderdaad vereenvoudigd te kunnen worden. Nu blijkt dat bij vrouwen met lichte celafwijkingen een infectie met hrHPV in de helft der gevallen ruim twintig maanden duurt, lijkt het weinig zinvol de test na zes maanden te herhalen (Zie01). Voor hrHPV-negatieve vrouwen met lichte celafwijkingen is het risico van CIN 3 of baarmoederhalskanker vrijwel uitgesloten en ontstaat geen progressie. Anders gezegd, een gevoelige hrHPF-test zoals de HC II heeft ook bij lichte celafwijkingen een negatief voorspellende waarde van bijna 100 procent (Cla99, Fer98, Man99, Nob00, Pet02, Sch00, Zie01).

Een derde en laatste verschil is dat in het HPV BOB-onderzoek alleen hrHPV-positieve vrouwen zonder celafwijkingen intensiever gecontroleerd worden. In het beoogde project wordt ook een aselechte steekproef van hrHPV-negatieve vrouwen zonder celafwijkingen na twee jaar opnieuw onderzocht en verwezen naar een gynaecoloog bij matige of ernstige celafwijkingen (>Pap2-3a1) of een positieve hrHPV-testuitslag. Dit extra onderzoek kan duidelijk maken of er tussentijds CIN 3 optreedt en weer verdwijnt en maakt een wetenschappelijk verantwoorde vergelijking mogelijk tussen hrHPV-positieve en -negatieve vrouwen zonder beïnvloeding van de uitkomst door een verschil in controlefrequentie. Tot dusver lijkt echter het risico van het optreden van ernstige afwijkingen (CIN 3 of kanker) de eerste jaren na een ‘negatieve’ uitstrijk (Pap1) vrijwel uitgesloten voor hrHPV-negatieve vrouwen (Cla01, Lia99, Roz96, Roz00, Sai95). Op grond van modelberekeningen met gegevens van Canadese, Deense en Zweedse screeningsprogramma’s wordt geschat dat preklinische (voor)stadia van baarmoederhalskanker zestien jaar lang op te sporen zijn met de gebruikelijke screening voordat (macro-invasieve) kanker optreedt (Bos97, Gus89, Oor95). Omdat een hrHPV-infectie ten minste twee jaar voorafgaat aan celafwijkingen is met een hrHPV-test meer dan zestien jaar voor screening beschikbaar (Woo01, Zie01a). Onderzoek met archiefuitstrijken bevestigt dat het gemiddeld meer dan zeventien tot achttien jaar duurt eer een hrHPV-infectie leidt tot baarmoederhalskanker (Yli00).

De commissie concludeert dat het voorgestelde project, in aanvulling op het lopende BOB HPV-onderzoek, informatie kan geven die nodig is om te kunnen beoordelen of toepassing van een gevoelige hrHPV-test in combinatie met het gebruikelijke celonderzoek de doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker kan verbeteren.

3.2 Wettelijke regels voor medisch handelen

Wettelijke regels die betrekking hebben op rechten van deelnemers zijn te vinden in de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, opgenomen in boek 7 BW), de Wet bescherming persoonsgegevens en de Wet klachtrecht cliënten zorgsector (WKCZ). De voorlichting aan mogelijke deelnemers aan het onderzoek hoort ‘toereikend’ te zijn. De deelnemers horen te worden geïnformeerd over vastlegging, bewaartermijn en eventuele vernietiging van gegevens en de mogelijkheid van gegevensverstrekking aan derden. Het Besluit bevolkingsonderzoek, dat van toepassing is op proefbevolkingsonderzoek, stelt concrete eisen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op de duur van het onderzoek en de deelnemer dient zijn toestemming schriftelijk te geven (Sta96).

De commissie meent dat de voorlichting en het toestemmingsformulier tegemoetkomen aan haar opmerkingen bij de beoordeling van de aanvraag voor het HPV BOB-onderzoek (GR98) en voldoen aan de wettelijke eisen.

Wel heeft de commissie een suggestie voor verbetering van de informatiefolder voor deelnemers. Onder ‘de opzet van dit wetenschappelijk HPV-onderzoek’ staat (in de derde kolom) dat vijftien procent van de deelnemers een advies krijgt de uitstrijk en de hrHPV-test te herhalen. Niet uitgelegd wordt waarom dit advies gegeven wordt. De commissie stelt voor de tekst, bijvoorbeeld als volgt (zie cursivering), aan te passen: Het uitstrijkje is geheel normaal, maar bij de betrokken vrouwen willen wij *ten behoeve van het wetenschappelijk onderzoek* extra HPV-tests doen. Bij een klein deel van deze vrouwen is het HPV aanwezig, bij de rest niet. *De laatste groep dient als controlegroep.*

3.3 Nut en risico's

Het voorgenomen onderzoek is wetenschappelijk van aard. Voor de deelnemers zelf valt dan ook geen direct voordeel te verwachten, terwijl er wel groepen vrouwen intensiever gecontroleerd of eerder naar een gynaecoloog verwezen worden dan in het huidige bevolkingsonderzoek.

3.3.1 Vrouwen zonder celafwijkingen

Naar verwachting heeft 96 procent van de 25 000 deelnemers aan het voorgenomen project geen celafwijkingen (Pap 1). Normaliter krijgen zij pas na vijf jaar opnieuw een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek. Nu krijgt een steekproef van 3000 vrouwen uit de groep zonder hrHPV (groep A) en alle ongeveer 960 vrouwen met hrHPV (groep

B) na twee jaar respectievelijk na één en na twee jaar een verzoek om een extra uitstrijk te laten maken (voor het conventionele celonderzoek en de hrHPV-test), met de kans te worden verwezen naar een gynaecoloog. Tevenover de extra belasting door de intensievere controles staat de kennis die nodig is om te bepalen of het screeningsinterval van vijf jaar kan worden verlengd tot acht of tien jaar voor degenen zonder celafwijkingen en zonder hrHPV-infectie.

Voor groep A is de extra belasting tijdelijk, namelijk alleen gedurende het voorgenomen project. Als de hrHPV-test structureel toegepast gaat worden in het bevolkingsonderzoek, zal 4 procent van de vrouwen zonder celafwijkingen (Jac00) op enigerlei wijze intensiever gecontroleerd gaan worden wegens een 'positieve' hrHPV-testuitslag ('groep B'). Dit betreft bijna 4 procent van alle deelnemers (0,04 x 96 procent) en lijkt haaks te staan op het doel om de doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek te vergroten. De kans op gezondheidswinst lijkt op voorhand gering. Ongeacht de aanwezigheid van een hrHPV-infectie is voor vrouwen tussen 30 en 60 jaar de kans op baarmoederhalskanker na een 'negatieve' uitstrijk (Pap 1) ten hoogste 6 per 100 000 vrouwen per jaar (EVAC86, Mit90, Mit96, Ste96, Vii99). Omdat het risico van baarmoederhalskanker echter uitzonderlijk sterk samenhangt met de aanwezigheid van een hrHPV-infectie (zie 3.1), is dit risico nagenoeg beperkt tot de 4 procent vrouwen met een positieve hrHPV-testuitslag. Voor deze subgroep is het risico relatief groot en kan het in theorie oplopen tot 150 per 100 000 vrouwen per jaar: $(100:4) \times 6$ per 100 000. Het voordeel van de extra controles in deze subgroep kan zijn het voorkómen van zogenoemde intervalkanker: het optreden van baarmoederhalskanker binnen vijf jaar na een 'negatieve' uitkomst van (cytologische) screening, overeenkomend met de duur van het interval tussen twee screeningsronden. Doordat hrHPV-tests zoals de HCII gevoeliger zijn voor de opsporing van CIN of kanker kunnen daarmee fout-negatieve uitkomsten van cytologische screening worden gesignaleerd (Roz96). Pap1-uitstrijken die jarenlang vóór de diagnose baarmoederhalskanker gemaakt zijn, blijken bij 'blinde' herbeoordeling (zonder kennis van die diagnose) nogal eens fout-negatief (Wal95, Wal99a, Zie01a). Zo zijn vrouwen met (voorstadia van) een bepaald type baarmoederhalskanker, het zogenoemde adenocarcinoom, moeilijk op te sporen met de gebruikelijke screening (Bert99, Mit95, Sun00) terwijl een HPV-test dat bezwaar niet heeft (Muñ02).

Een hrHPV-test is wel gevoelig voor de opsporing van CIN 3 of kanker maar heeft veel 'ruis': 9 van de 10 vrouwen zonder celafwijkingen met een positieve hrHPV-testuitslag krijgen géén CIN3 of kanker binnen 5 jaar (Cla01, Lor02, Roz00). Na een jaar is de helft van de hrHPV-infecties bij vrouwen zonder celafwijkingen geklaard (Fra99, Giu02, Hil94, Nob01, Woo01). Na 2 jaar is dat bij 80 tot 90 procent het geval en na 5 jaar bij ruim 90 procent (Elf00, Eva95, Ho98, Kja02, Sai95). Daarom wordt onderzocht, buiten het kader van het voorgenomen project, of er niet een doelmatiger

manier is dan alle vrouwen met een positieve hrHPV-testuitkomst te controleren. Zo wordt – na wisselend succes met semikwantitatieve toepassing van de HCI en HCII test (Lor02, Sun02) – een onlangs ontwikkelde kwantitatieve methode ter bepaling van de ‘viral load’ op zijn waarde beproefd (Dui02, Jos00, Yli00). De onderzoekers verwachten met bepaling van de virusbelasting het aantal vrouwen te halveren dat in aanmerking zou komen voor nader onderzoek wegens een hrHPV-infectie, zònder de kans op het missen van CIN3 of kanker te vergroten (Dui02).

3.3.2 *Vrouwen met lichte celafwijkingen*

Vrouwen met lichte celafwijkingen (Pap 2-3a1) worden bij aanwezigheid van hrHPV direct verwezen naar een gynaecoloog (groep C, 280 vrouwen) of krijgen, bij afwezigheid van hrHPV (groep D, 420) de gebruikelijke herhalingsadviezen: controle na een half jaar en na anderhalf jaar. Eerdere verwijzing (groep C) kan als voordeel hebben dat baarmoederhalskanker eerder ontdekt wordt dan bij de tot nu toe gebruikelijke herhalingsadviezen. In elk geval verkeren deze vrouwen minder lang in onzekerheid over de betekenis van de celafwijkingen. Verder zou een beleid van direct verwijzen kunnen leiden tot minder gevallen van intervalekanker. Herhaaladviezen worden immers gebrekkig opgevolgd. Bij bijna 30 procent van de vrouwen met een Pap-2-uitstrijk in 1996 was na ruim twee jaar nog geen herhalingsuitstrijk gemaakt (Bos02). Verwijsadviezen worden veel beter opgevolgd (Lyt00, Sha97).

De herhalingsadviezen die in het voorgenomen project gelden voor de vrouwen in groep D dienen om uit te kunnen maken of hrHPV-negatieve vrouwen met lichte celafwijkingen een zo geringe kans hebben op CIN 3 of kanker (vergelijkbaar met het gemiddelde risico voor de groepen A en B) dat die herhalingsadviezen achterwege kunnen blijven en dat er kan worden volstaan met een screeningsinterval van vijf jaar. De herhalingsadviezen voor groep D wijken niet af van de nu bij het bevolkingsonderzoek geldende adviezen voor vrouwen met lichte celafwijkingen. De enige uitzondering is dat op het DNA dat achterblijft op het voor de uitstrijk gebruikte borsteltje een hrHPV-test wordt verricht. De uitslag van die test wordt echter niet meegedeeld aan de betrokken vrouwen.

3.3.3 *Informatie*

Bij het verzoek om deel te nemen aan het voorgenomen project krijgen de in aanmerking komende vrouwen informatie over hrHPV: dat het virus seksueel overgedragen kan worden; dat bijna iedereen een infectie met hrHPV doormaakt; dat het virus bijna altijd wordt opgeruimd en dat een klein aantal vrouwen met een aanhoudende infectie op langere termijn baarmoederhalskanker kan krijgen. Het aantal

seksuele partners van de vrouw zelf en dat van haar partner(s) zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van een infectie met hrHPV maar blijken naast hrHPV geen onafhankelijke risicofactoren te zijn voor CIN of baarmoederhalskanker (Bur96, Ho98, Ho02, Ley91, Nge98, Nob00, Rem95, Sel00, Tho01). Baarmoederhalskanker is dan ook geen seksueel overdraagbare ziekte maar een zeldzame complicatie van een infectie met hrHPV, een algemeen voorkomend virus (Zie99). Misverstand over de betekenis van infecties met hrHPV ligt op de loer (Kav97) en zou vrouwen ervan kunnen weerhouden deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Dit punt is belangrijk omdat de doeltreffendheid van bevolkingsonderzoek vooral afhangt van het aantal vrouwen dat daaraan deelneemt (zie 2.2). Op verzoek van de commissie deden de onderzoekers een vooronderzoek waaruit bleek dat informatie over hrHPV en het aanbieden van een test op dat virustype de bereidheid om aan het bevolkingsonderzoek deel te nemen niet ondergraven (Zie00). Ook uit ander onderzoek blijkt dat goede informatie aan de betrokken vrouwen bij de uitnodiging voor de screening en bij het meedelen van de uitslag van belang is en misverstanden kan helpen voorkomen (Gre97, Kav97, Wil90).

De commissie vindt de verhouding tussen nut en risico voor de deelnemers aan het voorgenomen project gunstig.

Conclusies

De commissie concludeert dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvorstel vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is en tevens wetenschappelijk onderzoek. De wettelijke eisen ten aanzien van het ‘belang van de volksgezondheid’, ‘wetenschappelijk deugdelijkheid’, ‘overeenkomst met wettelijke regels voor medisch handelen’ en ‘nut - risicoverhouding’ vormen naar haar mening geen beletsel voor vergunningverlening.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen.

Literatuur

-
- Bal00 van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, e.a. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2177-88.
- Bal00a van Ballegooijen M, Bouwman-Notenboom AJ, van den Akker-van Marle ME, e.a. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 1996 en 1997: landelijke cijfers en regionale vergelijkingen. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2000.
- Ber99 Bergström R, Sparén P, Adami H-O. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer* 1999; 81: 159-66.
- Bos95 Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, e.a. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world wide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
- Bos97 Bos AM, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, van Marle ME, Habbema JDF, Lyng E. Non-progression of cervical intraepithelial neoplasia estimated from population-screening data. *Br J Cancer* 1997; 75: 124-30.
- Bos02 Bos AM, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Habbema JDF. Minder Pap-2-uitslagen ('lichte afwijkingen') in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker sinds de invoering van nieuwe richtlijnen in 1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1586-90.
- Bos02a Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
- Bur96 Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996; 174: 679-89.
-

- Chu96 Chua K-L, Hjerpe A. Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 121-7.
- Cla99 Clavel C, Masure M, Bory JP, e.a. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80: 1306-11
- Cla01 Clavel C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, e.a. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 89: 1616-23.
- Cuz99 Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, e.a. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999; 81: 554-8.
- Doo99 Doornewaard H. Interactive neural network-assisted screening of cervical smears. [Thesis]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1999.
- Dui02 van Duin M, Snijders PJF, Schrijnemakers HJF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MAE, e.a. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98: 590-5.
- Elf00 Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 561-7.
- EVAC86 Evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van cervixcarcinoom (EVAC). Registratie van cervixcarcinoom in de proefregio's Nijmegen, Rotterdam en Utrecht. Leiden: TNO, 1986.
- Eva95 Evander M, Edlund K, Gustafsson Å, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, e.a. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026-30.
- Fer98 Ferris DG, Wright TC, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun X-W, e.a. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL. *J Fam Pract* 1998; 46: 136-41.
- Fra99 Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau M, D'Èsy M, e.a. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23.
- Fra01 Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1017-25.
- Gia97 Giard RWM, Coebergh JWW, Wijnen JA. Tegenvallende effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 317-21 en 1015-6.
- Gia00 Giard RWM, Blok P. Cervixuitstrijkje ongeschikt voor het uitsluiten van cervixcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 86-7.
- Gia00a Giard RWM, Coebergh JWW. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: eventuele winst niet bij voorbaat groter door diagnostiek op humaan papillomavirus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1664-8.
- Giu02 Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, e.a. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186: 462-9.

- GR98 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (1). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/04WBO.
- Gra02 van der Graaf Y. Het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker: de nadelige gevolgen van onvoldoende kennis over normaal en abnormaal. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1569-71.
- Gra02a van der Graaf Y, Molijn A, Doornewaard H, Quint W, van Doorn L-J, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 158-64.
- Gre97 Greimel ER, Gappmayer Locker E, Girardi L, Huber HP. Increasing women's knowledge and satisfaction with cervical cancer screening. *J Psychosom. Obstet Gynecol* 1997; 18: 273-9.
- Gus89 Gustafsson L, Adami H-O. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer* 1989; 60: 132-41.
- Her96 Herbert A, Stein K, Bryant TN, Breen C, Old P. Relation between the incidence of invasive cervical cancer and the screening interval: is a five year interval too long? *J Med Screen* 1996; 3: 140-5
- Ho95 Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, e.a. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-71.
- Ho98 Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chan CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
- Ho02 Ho GYF, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, Burk RD. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002; 186: 737-42.
- Hol99 Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 252-8.
- Hug02 Hugues SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, e.a. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): Human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 396-403.
- IARC86 IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening. Summary chapter. In: Hakama M, Miller AB, Day NE, eds. *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986: 133-42. (IARC Scientific Publications No. 76).
- IARC95 IARC. Human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 64. Lyon: IARC, 1995.
- Jac00 Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Verheijen RHM, Fransen-Daalmeijer, e.a. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 200; 87: 221-7.
- Jan95 Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE, e.a. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995; 85: 791-4.
- Jen96 Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? *Int J Cancer* 1996; 65: 768-73.
- Jos00 Josefsson AM, Magnusson PKE, Ylitalo N, S(rensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, e.a. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355: 2189-93.

- Kav97 Kavanagh AM, Broom DH. Women's understanding of abnormal cervical smear test results: a qualitative interview study. *BMJ* 1997; 314: 1388-91.
- Ken94 Kenter GG, Schoonderwaldt EM, Koelma IA, Hermans JH, Fleuren GJ. Toch een cervixcarcinoom: intervalcarcinoom of mislukte screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1199-1200.
- Kja02 Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, e.a. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 572-6.
- Kre98 Kreuger FAF, Beerman H, Nijis HGT, van Ballegooijen M. Positive diagnostic values and histological detection ratios from the Rotterdam cervical cancer screening programme. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 377-81.
- Kuh00 Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 818-25.
- Kul02 Kulasingam SL, Pughes JP, Kiviat NB, Maoc, Weiss NS, Kuypers JM, e.a. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA* 2002; 288: 1749-57.
- Ley91 Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 997-1003.
- Lia99 Liaw K-L, Glass AG, Manos M, Greer CE, Scott DR, Sherman M, e.a. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 954-60.
- Lor02 Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, e.a. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360: 228-9.
- Lun92 Lungu O, Sun XW, Felix J, Richart RM, Silverstein S, Wright TC. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 1992; 267: 2493-6.
- Lyn86 Lyng E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo county, Denmark. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 345-52.
- Lyt00 Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, e.a. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 701-7.
- Mac 94 Macgregor JE, Campbell MK, Mann EMF, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11.
- Man99 Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, e.a. Identifying women with cervical neoplasia. Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281: 1605-10.
- Mat95 Matsukura T, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens : segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. *Int J Cancer* 1995; 61: 13-22.
- Mit90 Mitchell H, Medley G, Giles G. Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology. *BMJ* 1990; 300: 1622-6.
-

- Mit95 Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit. *Br J Cancer* 1995; 71: 984-7.
- Mit96 Mitchell HS, Giles GG. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Australia* 1996; 164: 270-3.
- Mun02 Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, e.a. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
- Nan00 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, e.a. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-9.
- Nge98 Ngelanger C, Munoz N, Bosch FX, Limson GM, Festin MR, Deacon J, e.a. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 43-9.
- Nob00 Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst Th JM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Meijer CJLM. Verband tussen persisterend humaan papillomavirus en ontstaan, persistentie en progressie van premaligne afwijkingen van de baarmoedermond; een prospectief onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1684-8.
- Nob01 Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, e.a. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-3.
- NVVP02 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn. Toepassing van automatische screening, suspensie-cytologie en HPV-detectie in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Utrecht: CBO, 2002.
- NZH00 Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices: a systematic review. *NZHTA Report* 2000; 3 (1): 1: 130.
- Oor95 van Oortmarsen GJ, Habbema JDF. Duration of preclinical cervical cancer and reduction in incidence of invasive cancer following negative Pap smears. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 300-7.
- Pet02 Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kühnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II CIN. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 28-34.
- Rem95 Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, e.a. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61: 306-11.
- Roz96 Rozendaal L, Walboomers JMM, van der Linden JC, e.a. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68: 766-9.
- Roz00 Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JMM, Voorhorst FJ, Risse EKJ, e.a. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000; 53: 606-11.
- Sai95 Saito J, Sumiyoshi M, Nakatani H, Ikeda M, Hoshiai H, Noda K. Dysplasia and HPV detection initially detected by DNA analysis in cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 43-8.

- Sas96 Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E, e.a. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1001-5.
- Sch00 Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, e.a. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283: 87-93.
- Sha97 Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 590-4.
- She02 Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical squamous cells of undetermined significance / Low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 102-7.
- Sta96 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr. 335. Den Haag: SDU Uitgeverij, 1996.
- Ste96 Stenkvist B, Söderström J. Reasons for cervical cancer despite extensive screening. *J Med Screen* 1996; 3: 204-7.
- Stu97 Stuart GCE, McGregor SE, Duggan MA, Nation JG. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical cancer. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 513-9.
- Sun00 Sung H-Y, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer* 2000; 88: 2283-9.
- Sun02 Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 41-7.
- Tac01 Tacken M, Braspenning J, Mulder J, e.a. Monitoring bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker: opkomst, beschermingsgraad en het follow-upadvies'. Eindverslag. Den Haag: ZonMw, 2001.
- Tho01 Thomas DB, Qin Qin, Kuypers J, Kiviat N, Ashley RL, Koetsawang A, e.a. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 732-9.
- Vii99 Viikki M, Pukkala E, Hakama M. Risk of cervical cancer after a negative Pap smear. *J Med Screen* 1999; 6: 103-7.
- Wal95 Walboomers JMM, de Roda Husman A-M, Snijders PJF, Stel HV, Risse EKJ, Helmerhorst TJM, e.a. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48: 728-32.
- Wal99 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, e.a. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
- Wal99a Wallin K-L, Wiklund F, Ångström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, e.a. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1633-8.
- Wat01 Watson R. European women's group calls for human papillomavirus testing. *BMJ* 2001; 323: 772.
-

- Wil90 Wilkinson C, Jones JM, McBride J. Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial. *Br Med J* 1990; 300: 440.
- Woo01 Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, e.a. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-6.
- Yli00 Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, e.a. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical cancer in situ : a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355: 2194-8.
- Zie99 Zielinski GD, Knuistingh Neven A, van der Linden JC, Rozendaal L. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1908-13
- Zie00 Zielinski GD, Rozendaal L, Meijer CJLM, Boeke AJP. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. HPV-test geen belemmering voor deelname. *Med Contact* 2000; 55: 430-1.
- Zie01 Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, e.a. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; 195: 300-6.
- Zie01a Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, e.a. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85: 398-404.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 18 juli 2002 schreef de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk POG/ZP 2.300.987):

Het bestuur van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Afdeling Pathologie, heeft op 17 juni 2002 in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunning aangevraagd voor onderzoek naar de effectiviteit van toevoeging van de Hybrid Capture II hrHPV-test aan het conventionele cytologische bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Ik ben van oordeel dat sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd.

Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
w.g.
dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut
 - dr HR Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universiteit van Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - dr L P ten Kate
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

