
**Wet bevolkingsonderzoek:
dunnelaagcytologie en geautomatiseerde
screening op baarmoederhalskanker**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: dunnelaagcytologie en geautomatiseerde screening op baarmoederhalskanker'
Uw kenmerk : PG/ZP 2 602 822
Ons kenmerk : U1160/WvV/iv 272-K9
Bijlagen : 1
Datum : 17 november 2005

Mijnheer de minister,

Op 25 juli 2005 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het UMC St Radboud te Nijmegen, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek onder 90 000 deelnemers aan het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Hierin wordt de conventionele uitstrikmethode vergeleken met een nieuwe techniek: dunnelaagcytologie met of zonder geautomatiseerde screening. Op 29 september jongstleden ontving de raad op zijn verzoek aanvullende informatie van de aanvrager.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

De commissie heeft het project beoordeeld alsof het nog moet beginnen. In werkelijkheid loopt het onderzoek echter al geruime tijd. Dat zal zeker weerslag hebben op de mate waarin aanbevelingen van de commissie nog tot gelding kunnen worden gebracht. Het is echter niet aan de Gezondheidsraad om daarin een weg te kiezen.

Dit voorval brengt mij ertoe u te verzoeken om instanties die onderzoek financieren dat vergunningplichtig is krachtens de WBO er nogmaals op te wijzen dat ze bij subsidietoekenning bedingen dat pas met het onderzoek begonnen wordt als de aanvraagprocedure van de WBO met succes is doorlopen. Die procedure houdt onder meer opnieuw een toets op wetenschappelijke deugdelijkheid in.

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: dunnelaagcytologie
en geautomatiseerde screening op baarmoederhalskanker'
Ons kenmerk : U1160/WvV/iv 272-K9
Pagina : 2
Datum : 17 november 2005

Met andere woorden, het oordeel van de subsidieverlenende instantie kan niet doorslaggevend zijn. Het is goed dat alle partijen dit beseffen, al was het maar vanwege complicaties die kunnen optreden als aanvragers bezwaar aantekenen.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

**Wet bevolkingsonderzoek:
dunnelaagcytologie en geautomatiseerde
screening op baarmoederhalskanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2005/04WBO, Den Haag, 17 november 2005

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, Natuur & Voedselkwaliteit. 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 multidisciplinaire 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: dunnelaagcytologie en geautomatiseerde screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/04WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-581-6

Inhoud

| | |
|-------|---|
| 1 | Inleiding <i>11</i> |
| 1.1 | Vraagstelling <i>11</i> |
| 1.2 | Wet op het bevolkingsonderzoek <i>13</i> |
| 1.3 | Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek <i>13</i> |
| <hr/> | |
| 2 | Wetenschappelijke ontwikkelingen <i>15</i> |
| 2.1 | Kennis over dunnelaagcytologie <i>15</i> |
| 2.2 | Kennis over geautomatiseerde screening <i>18</i> |
| 2.3 | Relevantie van nieuw onderzoek <i>19</i> |
| <hr/> | |
| 3 | Toetsing vergunningaanvraag <i>21</i> |
| 3.1 | Projectvoorstel <i>21</i> |
| 3.2 | Wetenschappelijke deugdelijkheid <i>23</i> |
| 3.3 | Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen <i>24</i> |
| 3.4 | Nut en risico <i>27</i> |
| 3.5 | Belang van de volksgezondheid <i>27</i> |
| <hr/> | |
| 4 | Conclusie <i>29</i> |
| <hr/> | |
| | Literatuur <i>31</i> |

| | |
|---|-------------------------------|
| A | Bijlage 35 De commissie 37 |
|---|-------------------------------|

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker worden in Nederland vrouwen tussen de 30 en 60 jaar eens per vijf jaar uitgenodigd. Toch worden jaarlijks nog 600 tot 700 nieuwe ziektegevallen geregistreerd (www.ikc.nl). Net als in andere landen waar al jarenlang bevolkingsonderzoek plaatsheeft, betreft dit vooral vrouwen die nooit gescreend zijn^{1,2}.

Minder vaak komt het voor dat wel gescreende vrouwen toch baarmoederhalskanker krijgen. Deelnemen aan bevolkingsonderzoek werkt dus preventief maar is geen garantie dat de ziekte niet zal optreden. Door biologische variatie kan er soms sprake zijn van snel groeiende kanker. Tussen twee screenings in kan de ziekte zich dan ontwikkelen. Ook kunnen afwijkingen over het hoofd worden gezien door fouten bij het afnemen en bewerken van een uitstrijk, en bij de beoordeling ervan.

Het screenen gebeurt vanouds door morfologisch abnormale cellen op te sporen in een uitstrijk van de baarmoederhals. Er zijn echter verschillende nieuwe methoden in ontwikkeling om dit onderzoek te verbeteren. Deze kunnen belangrijke gevolgen hebben voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek.

Al enige tijd worden de mogelijkheden onderzocht van computerondersteunde beoordeling van de uitstrijkpreparaten. Daarbij wordt bekeken hoe die methode gebruikt kan worden bij de primaire screening, maar ook hoe geautoma-

tiseerde screening als kwaliteitscontrole kan dienen bij preparaten die eerder volgens de standaardmethode zijn beoordeeld. Verder worden pogingen gedaan om de screening accurater te maken met tests voor hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus, als aanvulling op het conventionele celonderzoek. Daarnaast wordt geprobeerd de bewerking van afgenomen monsters te verbeteren met de zogenoemde suspensie- of dunnelaagcytologie (DLC).

In deze toetsing in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek gaat het om een onderzoek naar dunnelaagcytologie. In welk opzicht verschilt die techniek van de standaardmethode?

Bij de conventionele uitstrijk wordt celmateriaal van de baarmoedermond afgenomen met een borsteltje, uitgestreken op een objectglas, gefixeerd en verzonden naar het laboratorium, waar het preparaat gekleurd en onder een lichtmicroscop beoordeeld wordt. Het uitstrijken van het celmateriaal op het glaasje heeft als nadeel dat er dunne gedeelten ontstaan met nauwelijks cellen en dikke gedeelten waarin de cellen vaak over elkaar liggen. Bovendien kan er bijmenging van bloed of slijm zijn. Als daardoor de cellen niet goed te beoordelen zijn, moet opnieuw een uitstrijk gemaakt worden. Dit is belastend, wekt onrust bij de betrokken vrouwen en verhoogt de kosten.

Bij dunnelaagcytologie wordt het celmateriaal niet direct op een glaasje uitgestreken maar overgebracht (gesuspendeerd) in een kleine container met bewaarvloeistof, en daarin getransporteerd naar het laboratorium. Daar wordt het celmateriaal door een apparaat ontdaan van bloed, slijm en ontstekingscellen. Vervolgens wordt het als een dunne cellaag op een objectglas geplaatst en gekleurd.

Op 25 juli 2005 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van het UMC St Radboud te Nijmegen voor een wetenschappelijk onderzoek binnen het lopende bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (VWS-kenmerk PG/ZP 2 602 822). Op 16 september ontving de commissie op haar verzoek aanvullende informatie van de aanvragers.

Het beoogde project omvat 90 000 deelnemers aan het bevolkingsonderzoek in twee regio's, Nijmegen en Eindhoven. Het gaat om een experiment waarin de conventionele uitstrijkmethode op basis van randomisatie wordt vergeleken met dunnelaagcytologie (*ThinPrep*) met of zonder geautomatiseerde screening (*ThinPrep Imaging System*, TIS).

Het project wordt gedeeltelijk gesubsidieerd door het College voor zorgverzekeringen (CVZ), is in juli 2003 begonnen en duurt vijf jaar. Bij het verzoek om subsidie, zomer 2004, heeft CVZ de onderzoekers erop gewezen dat het project vergunningplichtig is.

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking³. De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

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 is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

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

1.3 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

De aanvragers aarzelden met het aanvragen van vergunning. Zij betwijfelden of het voorgestelde project moet worden aangemerkt als vergunningplichtig bevol-

kingsonderzoek. Er is in hun visie slechts sprake van een aanpassing in de laboratoriumtechniek. Verder wordt niet ingegrepen in de uitvoering van het bevolkingsonderzoek. En voor dat bevolkingsonderzoek is al vergunning verleend.

De commissie vindt het echter, met de minister, terecht dat alsnog een vergunningaanvraag ingediend is. Het maken en beoordelen van de uitstrijken zijn integrale (en zelfs cruciale) onderdelen van het bevolkingsonderzoek. De vergunning is destijds verleend voor bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker met conventionele uitstrijken. Als aan het bevolkingsonderzoek na de vergunningverlening een wetenschappelijk onderzoek wordt toegevoegd, kan de minister de vergunning intrekken (artikel 9, eerste lid onder e, WBO). Een vergunningaanvraag is dan ook noodzakelijk.

Nu er terecht alsnog een vergunningaanvraag is ingediend, zal de commissie het project als geheel toetsen.

De eerste vraag daarbij is of het gaat om bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Dat is het geval. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c: het project biedt screening op baarmoederhalskanker aan aan vrouwen tussen 30 en 60 jaar met ofwel de conventionele uitstrijkmethode ofwel dunnelaagcytologie.

De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening plaatsheeft ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Vrouwen die zich aanmelden krijgen onderzoeksresultaten te horen en worden geadviseerd wanneer de uitslag afwijkend blijkt.

Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, omdat het gaat om screenen op kanker.

Het in de aanvraag beschreven project is bovendien wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het behelst experimenteel onderzoek naar de voor- en nadelen van de eventuele invoering van dunnelaagcytologie, met of zonder geautomatiseerde screening.

Wetenschappelijke ontwikkelingen

Voordat de commissie het project in hoofdstuk 3 toetst aan de wettelijke eisen, beschrijft zij eerst de wetenschappelijke ontwikkelingen met dunnelaagcytologie (DLC) en geautomatiseerde screening en de toepassing ervan in Nederland.

2.1 Kennis over dunnelaagcytologie

Dunnelaagcytologie zou wel eens voordelen kunnen bieden boven de conventionele uitstrijk. In de eerste plaats zou deze techniek de test gevoeliger maken in het opsporen van afwijkingen die aan baarmoederhalskanker vooraf kunnen gaan, zonder stijging in het aantal foutpositieve uitkomsten. In de tweede plaats hoeven er waarschijnlijk minder uitstrijken afgekeurd te worden omdat zij wegens onvoldoende kwaliteit niet te beoordelen zijn. Een derde voordeel zou zijn dat het afnemen van de uitstrijk minder tijd kost. Het monster gaat direct in het potje en hoeft niet meer op een objectglas gesmeerd en gefixeerd te worden. Ook het beoordelen van uitstrijken zou sneller gaan. Bovendien zouden DLC-preparaten zich goed lenen voor geautomatiseerde beoordeling. Ook eventueel aanvullend onderzoek is mogelijk. Van een monster kunnen verscheidene preparaten worden gemaakt, zodat deze bijvoorbeeld onderzocht kunnen worden op de aanwezigheid van humaan papilloma virus (HPV). Hoe sterk is het bewijs voor deze veronderstelde voordelen?

Diagnostische waarde

De FDA in de VS verleende in 1996 goedkeuring voor twee DLC-systemen (*ThinPrep* en *AutoCytePREP*, nu *SurePath*). Het eerstgenoemde systeem, nu beschikbaar als *ThinPrep3000*, werd beoordeeld als een betere detectiemethode dan de conventionele uitstrijk, het andere als gelijkwaardig.

Er is al veel onderzoek gedaan naar de diagnostische waarde van dunnelaagcytologie in vergelijking met conventionele screening. De gegevens van de meeste onderzoeken zijn echter door methodologische tekortkomingen niet goed bruikbaar om de nieuwe techniek op haar merites te beoordelen. Veel studies vallen bij de beoordeling af, omdat zij betrekking hadden op gearchiveerde uitstrijken van onduidelijke herkomst, omdat uit de gepubliceerde gegevens geen kerngetallen te berekenen zijn of omdat gegevens ontbreken over de uitkomst van vervolgonderzoek na een afwijkende uitstrijk. De overblijvende publicaties hebben beperkte bewijskracht door methodologische mankementen. De belangrijkste tekortkomingen betreffen:

- De uitkomstmaat. Slechts bij uitzondering werden bij alle deelnemers de indextests vergeleken met een adequate referentietest (colposcopie en eventueel biopsie voor weefselonderzoek) als gouden standaard om de gevoeligheid en specificiteit van de indextests te bepalen^{4,5}. Alle andere studies hanteerden intermediaire (dus suboptimale) uitkomstmaten, zoals het detectiecijfer, de relatieve sensitiviteit, de relatieve specificiteit en de positief voorspellende waarde.
- De onderzoekspopulatie. Slechts enkele onderzoeken betroffen vrouwen uit de algemene bevolking – de doelgroep voor bevolkingsonderzoek⁶⁻⁸.
- De vergelijkbaarheid van de onderzoeksarmen. De toewijzing van de in het experiment te vergelijken preparatietechnieken aan de onderzoeksarmen was doorgaans niet willekeurig⁷, of er werd een historische controlegroep gebruikt⁹.
- Vertekening. Onderzoek kan een vertekend beeld hebben opgeleverd doordat verschillende uitstrijkmaterialen werden gebruikt⁵ of doordat een deel van de afwijkende uitstrijken om onduidelijke redenen niet meetelde¹⁰.
- De referentietest. Meestal werd er geen goede referentietest gehanteerd, en was bijvoorbeeld alleen (cytologische) herbeoordeling van uitstrijken beschikbaar, in plaats van herbeoordeling van de weefselcoupes en herhalingsuitstrijken gedurende een periode van ten minste een jaar bij vrouwen met een positieve uitstrijk¹¹. Er zijn geen studies gepubliceerd met gegevens

over hoe het vrouwen met een negatieve screeningsuitslag (= geen indicatie voor kanker) in de loop van de tijd verging.

- Onafhankelijke beoordeling. Vertekening kon ook optreden doordat de referentietest, of de indextests ten opzichte van elkaar, niet 'blind' werden uitgevoerd, dus zonder voorwetenschap^{5-7,12}.
- De mogelijkheid van belangenverstrengeling. Onderzoekers waren vaak niet vrij van zakelijke belangen bij de uitkomst^{5,8,12,13}.

In 2002 werd op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie met andere betrokken beroepsgroepen een richtlijn opgesteld voor verschillende nieuwe technieken op basis van systematisch literatuuronderzoek. Over *Thin-Prep* luidde de conclusie dat er *aanwijzingen* (cursivering commissie) zijn dat dit systeem een grotere sensitiviteit heeft dan de conventionele uitstrikmethode bij een vrijwel gelijkblijvende specificiteit¹⁴. Dit klinkt mager. Anderen konden, ook op basis van systematisch literatuuronderzoek, evenmin uitsluitel geven over de veronderstelde verbetering in diagnostische waarde¹⁵⁻¹⁹. Het enige onderzoek naar de (absolute) sensitiviteit en specificiteit onder een aselechte groep vrouwen wees uit dat de conventionele uitstrijk juist beter presteerde dan dunnelaagcytologie⁴.

De *US Preventive Services Task Force* concludeerde na zo'n systematisch literatuuroverzicht dat de kwaliteit van de beschikbare literatuur slecht is. Zo blijft de kwestie van effectiviteit onderbelicht. Bij toepassing van dunnelaagcytologie in plaats van de conventionele uitstrijk worden mogelijk wel meer afwijkingen opgespoord, maar dat is niet het uiteindelijke doel van screenen. Vooral als er meer laaggradige afwijkingen worden opgespoord blijft het de vraag of dit gezondheidswinst betekent in termen van een kleinere kans op baarmoederhalskanker en sterfte daaraan. Dit geldt te meer wanneer een grote sensitiviteit gepaard gaat met een kleine specificiteit. En juist deze waarden zijn het slechtst onderzocht²⁰.

Het tot nu toe verrichte onderzoek is in hoofdzaak beperkt gebleven tot een vergelijking van cytologische uitkomsten. Dus informatie over belangrijke eindpunten als het optreden van baarmoederhalskanker ontbreekt¹⁷. Er zijn aanwijzingen voor een grotere sensitiviteit bij DLC, maar hoeveel groter die zou zijn dan bij de conventionele uitstrijk is onduidelijk. Ook de specificiteit van dunnelaagcytologie is niet goed bekend en kan kleiner zijn dan bij de gewone uitstrijk^{4,17}.

Een verslag van een ander systematisch literatuuronderzoek, voor de Australische minister van volksgezondheid, stelde (eveneens) dat er onvoldoende

bewijskracht is voor conclusies over de diagnostische waarde van dunnelaagcytologie. Nader onderzoek met een aanvaardbare referentietest is cruciaal voor een betrouwbaar oordeel over de sensitiviteit en specificiteit van dunnelaagcytologie¹⁸.

Andere veronderstelde voordelen

Behalve betere testeigenschappen zou dunnelaagcytologie andere voordelen kunnen bieden. Zo wijst een groot aantal onderzoeken uit dat DLC-preparaten beter te beoordelen zijn dan conventionele uitstrijken, waardoor minder uitstrijken afgekeurd hoeven te worden^{17,21}.

De eventuele tijdswinst bij het afnemen van de uitstrijk is daarentegen nog nauwelijks onderzocht. Een haalbaarheidsonderzoek in Engeland gaf geen zekerheid. Afhankelijk van de onderzoeksmethode liep de tijdswinst uiteen van een tot vijf minuten²¹.

Ook naar de tijdsduur van de screening zelf (de beoordeling van uitstrijken) is nog weinig onderzoek gedaan, en ook hier zijn de schaarse bevindingen niet eensluidend. De beoordeling van DLC-preparaten zou wel sneller gaan, maar ook als vermoeiender ervaren worden. Wat het uiteindelijk effect op de productiviteit was is niet duidelijk. Bovendien is het de vraag of de uitkomsten, die ten minste tien jaar oud zijn, gelden voor de nu gebruikte DLC-systemen. Het Engelse haalbaarheidsonderzoek leverde recentere gegevens en wees uit dat er met dunnelaagcytologie per uur negen procent meer uitstrijken beoordeeld kunnen worden²¹.

Tot slot, DLC-preparaten lenen zich goed voor geautomatiseerde screening en eventueel aanvullend onderzoek. Of dit daadwerkelijk een voordeel is hangt af van het belang van deze aanvullende technieken. Dat moet echter nog blijken.

2.2 Kennis over geautomatiseerde screening

De enige publicatie over geautomatiseerde screening van dunnelaagpreparaten met TIS wijst op een zelfde diagnostische waarde als bij handmatige beoordeling van dunnelaagpreparaten, met winst in screentijd, maar heeft weinig bewijskracht²². Het onderzoek betrof deels hoogrisicopatiënten, gaf geen informatie over de uitslagen van histologisch onderzoek en had als referentiestandaard de uitkomst van herbeoordeling van afwijkende uitstrijken. Er is dus nog geen uitsluitsel te geven over de voor- en nadelen van TIS bij toepassing in bevolkingsonderzoek. Twee recente onderzoeken, een grote in Finland en een

kleinere in Australië, betroffen de conventionele uitstrijk en PAPNET, een systeem dat niet meer op de markt is^{23,24}.

2.3 Relevantie van nieuw onderzoek

Er moet dus beter onderzoek worden gedaan naar dunnelaagcytologie en geautomatiseerde screening. Liefst ook *in Nederland*, omdat de uitgangssituatie hier anders is dan in het buitenland²⁵.

Als het gaat om uitstrijken die herhaald moeten worden omdat zij wegens onvoldoende kwaliteit niet te beoordelen zijn, heeft Nederland een gunstige uitgangssituatie, die de eventuele winst van dunnelaagcytologie zal beperken. De percentages voor herhalingsuitstrijken lopen sterk uiteen. In Nederland en IJsland is dit bijvoorbeeld ongeveer één procent en in Noorwegen vier procent^{26,27}. In het Verenigd Koninkrijk kwam het percentage herhalingsuitstrijken zelfs op ruim negen procent. Daar was dat een belangrijke reden om over te stappen op dunnelaagcytologie^{21,28}. Na invoering van dunnelaagcytologie daalde het aantal niet te beoordelen uitstrijken naar 1,4 procent. De eventuele winst zou in Nederland uiteraard minder groot zijn, door de gunstiger uitgangssituatie.

Een ander verschil met het buitenland kan de eventuele winst van dunnelaagcytologie in Nederland echter juist vergroten. Hoe minder vaak er gescreend wordt, des te belangrijker is het dat de test een grote gevoeligheid heeft, en des te groter de winst is van een vergrote gevoeligheid. In Nederland worden vrouwen eens per vijf jaar uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. In de meeste andere landen is dit eens per drie jaar of nog vaker.

Een tweede punt maakt onderzoek in Nederland van groot belang. In landen als Denemarken, Finland, Engeland en Schotland is men al overgestapt op dunnelaagcytologie of geautomatiseerde screening, of wordt dat overwogen^{24,28,29}. Maar inmiddels wordt ook op sommige plaatsen in Nederland al met deze techniek gewerkt. Omdat dunnelaagcytologie de beoordeling van preparaten zou versnellen en er een tekort aan analisten is, is een aantal laboratoria al overgestapt op deze aanpak. Goed opgezet onderzoek kan duidelijk maken wat deze overstap precies betekent voor de effectiviteit en doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek in Nederland.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Projectvoorstel

Doel

Het voorgestelde project heeft tot doel na te gaan of het wenselijk is in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker de conventionele uitstrikmethode te vervangen door dunnelaagcytologie (*ThinPrep*) of door een combinatie van dunnelaagcytologie met geautomatiseerde screening (TIS).

Deze drie methoden zouden in het onderzoek vergeleken worden op diagnostische waarde, kosten en gebruikersvriendelijkheid. De vergelijking met TIS gebeurt overigens met gearchiveerde preparaten.

Als de uitkomsten daartoe aanleiding zouden geven, is ook voorzien in modelberekeningen van de effectiviteit en doelmatigheid op de lange termijn, namelijk wanneer dunnelaagcytologie in Nederland ingevoerd zou worden in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. In die simulatieberekening zou dan een onderscheid gemaakt worden tussen de methode met en zonder geautomatiseerde screening

Onderzoeksplan

In de regio's Eindhoven en Nijmegen worden huisartspraktijken willekeurig toegewezen aan de experimentele groep of de controlegroep. Hierbij wordt gecontroleerd voor urbanisatiegraad en praktijkgrootte. De huisartsen in de experimentele groep passen drie jaar lang dunnelaagcytologie toe bij de vrouwen in hun praktijk die deelnemen aan het landelijke bevolkingsonderzoek. In de controlegroep wordt de uitstrijk op conventionele wijze gedaan. Alle uitstrijken worden met hetzelfde uitstrijk materiaal, het Cervexbrush-borsteltje, afgenomen. De twee studiegroepen omvatten elk 45 000 vrouwen.

De vervolperiode duurt een jaar, gerekend vanaf de uitslag van de eerste uitstrijk van een vrouw. Vervolggegevens (cytologie, histologie) worden verkregen uit PALGA, de landelijke registratie voor pathologie. Als de (eerste) uitstrijk een laaggradige afwijking (ASCUS, LSIL) als uitkomst heeft, moet volgens de landelijke regels de uitstrijk na zes maanden herhaald worden. Als de herhalingsuitstrijken in de vervolperiode geen afwijkingen tonen, wordt de uitslag als negatief beschouwd. Als de herhalingsuitstrijken echter opnieuw laaggradige afwijkingen laten zien, volgt verwijzing naar een gynaecoloog voor nadere diagnostiek (colposcopie en eventueel afname van weefsel (biopsie) van het afwijkende gebied voor histologisch onderzoek). Bij hooggradige afwijkingen (HSIL) in de eerste uitstrijk of gedurende de vervolperiode volgt eveneens colposcopie en zo nodig biopsie.

Om vertekening van referentiegegevens te vermijden wordt het verkregen histologische materiaal opnieuw beoordeeld door een ervaren patholoog, die niet op de hoogte is van de gebruikte preparatiemethode (DLC of conventioneel), de uitkomst van de screening en de oorspronkelijke histologische diagnose.

Bij een negatieve uitkomst van het colposcopisch onderzoek is biopsie niet aanvaardbaar en wordt in de praktijk volstaan met een herhalingsuitstrijk. Omdat dan geen histologisch onderzoek mogelijk is, wordt volgens het onderzoeksplan een p16-kleuring gemaakt en een HPV-test gedaan op de tijdens colposcopie afgenomen herhalingsuitstrijk. Dit gebeurt om met grote zekerheid de aanwezigheid van HSIL te kunnen uitsluiten. Colposcopie heeft namelijk geen perfecte gevoeligheid voor HSIL.

De 45 000 DLC-preparaten van de vrouwen in de experimentele groep worden opnieuw gebruikt voor evaluatie van dunnelaagcytologie met geautomatiseerde screening. Dit gebeurt zonder dat de (her)beoordelende analisten en pathologen voorkennis hebben van de al eerder verkregen uitkomsten van screening en diag-

nostiek. Bij dit zogenoemde *rescreen design* worden aan de uitkomst van de (re)screening geen gevolgen verbonden voor de behandeling. Als referentiestandaard dienen de al aangegeven gegevens uit de vervolperiode.

Uitkomstmaten

De winst in diagnostische waarde van de twee experimentele methoden vergeleken met de conventionele uitstrijk wordt uitgedrukt in termen van relatieve sensitiviteit en relatieve specificiteit. Deze uitkomstmaten worden vastgesteld voor screeningsuitkomsten en histologische diagnoses in verschillende mate van ernst. De cytologische subgroepen zijn ASCUS+, LSIL+ en HSIL+. De histologische niveaus zijn CIN1+, CIN2+ en CIN3+.

De uitgaven worden niet berekend op basis van tarieven, maar van echte kosten van apparatuur, gebruiksmaterialen, transport, opslag, het verwijderen van afval, de kwaliteit van de uitstrijk, de prepareertijd en de screeningstijd. De tevredenheid van gebruikers (huisartsen, analisten) wordt bepaald met vragenlijsten.

De doelmatigheid op korte termijn wordt bepaald in termen van extra kosten per extra opgespoorde afwijking. De kosten en effecten op lange termijn van invoeren van dunnelaagcytologie in het landelijke bevolkingsonderzoek worden gesimuleerd met modelberekeningen (met het zogenoemde MISCAN-model).

3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Het onderzoeksplan heeft sterke kanten en ondervangt de meeste methodologische bezwaren die bij eerdere onderzoeken golden. Dankzij de randomisatie en de computerberekeningen met het MISCAN-model kan het onderzoek een belangrijke stap zijn in het vergroten van het inzicht in de veronderstelde voordelen van dunnelaagcytologie en geautomatiseerde screening.

Het onderzoek in zijn huidige opzet zal geen uitsluitsel kunnen geven of dunnelaagcytologie met of zonder geautomatiseerde screening ook leidt tot minder gevallen van baarmoederhalskanker, en of de techniek dus effectiever is in termen van preventie. Maar deze pretentie hebben de aanvragers ook niet.

Uitsluitsel over de effectiviteit zou wél verkregen kunnen worden in een andere opzet. In de eerste plaats door de vrouwen met een negatieve screeningsuitkomst te onderwerpen aan dezelfde referentietest als de vrouwen met een positieve screeningsuitkomst. Dit zou betekenen dat alle gescreende vrouwen colposcopie en biopsie moeten ondergaan. Deze (transversale) opzet is niet aan-

vaardbaar, omdat dit een groot aantal vrouwen met een negatieve screeningsuitkomst zou belasten en verontrusten.

In de tweede plaats is een longitudinale opzet denkbaar, met een observatieperiode van ten minste de duur van het screeningsinterval (vijf jaar) en registratie van zogenoemde intervalekankers, gevallen van baarmoederhalskanker die aan het licht komen bij vrouwen met een negatieve screeningsuitkomst in het tijdsinterval tot de volgende screeningsronde. Omdat baarmoederhalskanker niet vaak voorkomt – jaarlijks bij gemiddeld 13 per 100 000 vrouwen tussen 30 en 60 jaar en minder vaak bij gescreende vrouwen – zijn honderdduizenden deelnemers nodig om dan een verschil in testprestaties te kunnen aantonen. De aanvragers vonden bij de opzet van het project onderzoek op zo grote schaal niet haalbaar.

De commissie heeft hier begrip voor. Zij stelt de aanvragers voor om het project, zo mogelijk, uit te breiden met een observatieperiode van vijf jaar. De hiermee gemoeide extra uitgaven zijn beperkt wanneer een goede organisatie al bestaat en koppeling van gegevens verzekerd is.

Het onderzoek naar dunnelaagcytologie met geautomiseerde screening (TIS) gebeurt met een *rescreen design*. Deze opzet kan de uitkomst van het onderzoek vertekenen in het voordeel van de nieuwe test. De aanvragers beseffen dit¹⁴. Zij kozen voor de voorgestelde aanpak omdat er nog te weinig bekend is over de prestaties van TIS om voor de behandeling van de betrokken vrouwen gevolgen te mogen verbinden aan de uitkomsten. De commissie vindt dit een goede keus.

Op grond van deze toetsing concludeert de commissie dat het beoogde project voldoet aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid.

3.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit Bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project³.

Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Weloverwogen toestemming geven vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming van de deelnemers is wetenschappelijk onderzoek verboden³.

Informed consent

De aanvragers willen ervan afzien om de betrokken vrouwen te informeren over het onderzoek en hen om toestemming te vragen. Zij vinden dat het slechts gaat om de aanpassing van een laboratoriumtechniek, terwijl er verder niet wordt ingegrepen in de uitvoering van het bevolkingsonderzoek.

Behalve de noodzaak betwijfelen de aanvragers de wenselijkheid van *informed consent*. Zij menen dat het vragen om toestemming randomisatie op individueel niveau vereist, wat praktisch ondoenlijk en methodologisch niet nodig is. Vragen om toestemming zou volgens hen bovendien de uitkomst van het onderzoek kunnen vertekenen door selectiebias (alleen bepaalde vrouwen zouden dan op het aanbod ingaan).

De commissie kan navoelen dat het vragen om toestemming als een zwaar vereiste wordt ervaren. Zij deelt de zienswijze van de aanvragers echter niet. In haar visie is het laboratoriumonderzoek een centraal onderdeel in het bevolkingsonderzoek. De aanpassing daarvan beïnvloedt bovendien cruciale eigenschappen van de screening: de gevoeligheid en specificiteit. Dat wordt ook duidelijk in de formulering van een van de onderzoeksvragen, als het gaat om de diagnostische waarde.

De commissie ziet daarnaast geen dringende reden om het vereiste van *informed consent* opzij te zetten. Zij is het ermee eens dat er methodologische en praktische bezwaren zijn tegen de gebruikelijke randomisatie van individuele proefpersonen. In de voorgestelde opzet met prerandomisatie is er echter na de randomisatie van huisartspraktijken nog alle gelegenheid om de betrokken vrouwen, ook in de controlegroep, bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek te informeren over het project en hen om schriftelijke toestemming te vragen.

Prerandomisatie

De voorgestelde *informed consent*-procedure houdt in dat toestemming voor deelname aan het onderzoek pas aan de orde is *nadat* met loting bepaald is in welke praktijk welke preparatietechniek wordt gehanteerd. Deze zogeheten prerandomisatie op het niveau van de huisartspraktijk verdraagt zich niet vanzelfsprekend met artikel 2, eerste lid, van het Besluit bevolkingsonderzoek (en artikel 6 van de WMO). Het verbod om zonder toestemming wetenschappelijk onderzoek te doen betreft immers het gehele onderzoek, met inbegrip van de randomisatieprocedure.

In de normen en regels voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek is de bedoeling van *informed consent* helder: vooraf wel of niet te kunnen instemmen met deelname aan het project, na toereikend te zijn geïnformeerd over aard en opzet van de studie *als geheel*. Er moeten bijzondere gronden zijn om een uitzondering op dit punt te rechtvaardigen³⁰⁻³².

Wil prerandomisatie toelaatbaar zijn, dan moet in ieder geval sprake zijn van onderzoek dat dienstbaar is aan het algemeen belang en waarvan redelijkerwijs valt te verwachten dat het nieuwe inzichten oplevert (vereiste van het belang). Een tweede vereiste is dat de onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is (vereiste van subsidiariteit). In derde plaats moeten de afwijking van de normale toestemmingsprocedure en de bezwaren daarvan voor de deelnemers gering zijn (vereiste van proportionaliteit)³⁰⁻³². Voldoet het voorgestelde project aan deze eisen?

Een afwijking van de normale toestemmingsprocedure kan bij prerandomisatie uiteenlopen van klein tot groot. De commissie vindt in dit geval de inbreuk op de normale procedure gering, mits voldaan wordt aan de voorwaarde van *informed consent* met schriftelijke toestemming. Aan alle proefpersonen, in beide onderzoekarmen, wordt dan alsnog toestemming gevraagd. Allen krijgen informatie over beide preparatietechnieken. Uitgelegd wordt dat het onderzoek tot doel heeft de twee technieken met elkaar te vergelijken en dat dit alleen kan via loting voorafgaand aan het testaanbod.

Over het belang van het project trok de commissie al eerder een gunstige conclusie.

Wat betreft de subsidiariteit is de commissie het eens met de aanvragers: er is geen alternatief voor prerandomisatie. De onderzoeksvragen gaan voor een deel namelijk over praktische zaken, zoals de tijd die gemoeid is met bepaalde handelingen. Deze vragen zijn alleen zinvol te beantwoorden in de praktijk van alledag, als die niet verstoord wordt door bijzondere eisen te stellen aan het onderzoeksplan.

Verder ondergraaft individuele randomisatie de wetenschappelijke deugdelijkheid van het project. Dit zou logistiek vrijwel ondoenlijk zijn, in een project met een looptijd van drie jaar waaraan 90 000 vrouwen deelnemen, verdeeld over honderden huisartspraktijken. Een randomisatieschema zou moeilijk in te passen zijn in de praktijkvoering en nog moeilijker te controleren zijn. Het verwerken van het afgenomen celmateriaal in de huisartspraktijk, de materialen die het laboratorium moet verstrekken en het verzenden van de uitstrijken naar het laborato-

rium zijn bij toepassing van dunnelaagcytologie anders dan bij een conventionele uitstrijk. Eenheid van handelen binnen één huisartspraktijk is noodzakelijk.

Omdat individuele randomisatie veel bewerklijker is zullen huisartsen bovendien eerder geneigd zijn af te zien van deelname aan het project. Dit kan de uitkomsten vertekenen.

Gezien deze toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat in het beoogde project gewerkt wordt met prerandomisatie.

Conclusie

Volgens de commissie voldoet het project aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de deelnemers na de randomisatie (bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek) alsnog geïnformeerd worden over het project, met het verzoek om schriftelijke toestemming.

3.4 Nut en risico

Het project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Het potentiële belang daarvan is al eerder aangegeven (in 1.2).

Het risico en de bezwaren voor de deelnemers acht de commissie klein in de gekozen opzet. Voor de vrouwen verandert er weinig bij het afnemen van uitstrijken, terwijl de eventuele vervolgdagnostiek, follow-up en behandeling op dezelfde wijze gebeuren als in het lopende bevolkingsonderzoek. Naar verwachting zullen er eerder meer dan minder afwijkingen worden gevonden met dunnelaagcytologie. De kans dat verdachte afwijkingen gemist worden is dus eerder kleiner dan groter. En de procedure van ‘blinde’ herbeoordeling van de weefselpreparaten is weer de best denkbare waarborg tegen het risico van overdiagnose en overbehandeling dat zou kunnen ontstaan.

Verder worden voor het onderzoek naar geautomatiseerde screening archiefpreparaten gebruikt. Dat levert dus geen risico op voor de deelnemers.

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers gering, en aanvaardbaar gezien het wetenschappelijk belang van het project.

3.5 Belang van de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplicht-

tig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek ‘niet vordert’.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem en kan leiden tot betere screening.

Conclusie

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een vergunningaanvraag van het UMC St Radboud te Nijmegen voor een wetenschappelijk onderzoek, gekoppeld aan bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Het beoogde project duurt vijf jaar en omvat 90 000 deelnemers in twee regio's, Nijmegen en Eindhoven. Het gaat om een experiment waarin de conventionele uitstrijkmethode op basis van randomisatie wordt vergeleken met dunnelaagcytologie (*ThinPrep*) met of zonder geautomatiseerde screening (*ThinPrep Imaging System*, TIS).

Het project heeft tot doel te bezien of de conventionele uitstrijk in het landelijke bevolkingsonderzoek wellicht beter vervangen kan worden door een van de twee andere methoden. Vergeleken worden de diagnostische waarde, kosten en gebruiksvriendelijkheid van de oude en twee nieuwe methoden.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de risico's en belasting voor de deelnemers. De commissie vindt dat ook voldaan wordt aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijke deugdelijkheid', 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen' en 'het belang van de volksgezondheid', mits de onderstaande voorwaarden worden vervuld. Gezien de toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat het voorgestelde project berust op prerandomisatie.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- De deelnemers worden na randomisatie van de huisartspraktijken alsnog (bij de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek) geïnformeerd over het project.
- De deelnemers wordt om schriftelijke toestemming gevraagd.

De commissie geeft de aanvragers in overweging het project uit te breiden met een observatieperiode van vijf jaar.

Literatuur

- 1 Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 675-683.
 - 2 Reedijk AMJ, Damhuis RAM, Westenend PJ. Screening op baarmoederhalskanker zeer effectief. *Tijdschr Soc Gezondh* 2005; 83(3): 74.
 - 3 Staatsblad. 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.
 - 4 Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326: 733-736.
 - 5 Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40(6): 1136-1142.
 - 6 Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42(1): 209-213.
 - 7 Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23(4): 260-265.
 - 8 Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 87(2): 48-55.
-

- 9 Hatch KD, Sheets E, Kennedy A, Ferris DG, Darragh T, Twiggs L. Multicenter direct to vial evaluation of a liquid-based pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(4): 308-312.
- 10 Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, im JW, ee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* 2001; 45(4): 525-531.
- 11 Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 360-366.
- 12 Sheets EE, Constantine NM, Dinisco S, Dean B, Cibas ES. Colposcopically directed biopsies provide a basis for comparing the accuracy of Thinprep and Papanicolaou smears. *J Gynecol Techniques* 1995; 1(1): 27-33.
- 13 Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep Pap Test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer* 1999; 87(3): 105-112.
- 14 Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003; 99(5): 263-271.
- 15 ACOG. Cervical cytology screening. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 239-243.
- 16 Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1): 137-144.
- 17 Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004; 8(20).
- 18 Medical services advisory committee. Liquid based cytology for cervical screening. MSAC reference 12a (www.msac.gov.au); 2003.
- 19 The guide to clinical preventive services 2005. Recommendations of the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- 20 HSTAT. Guide to clinical preventive services, 3rd edition. Recommendations and systematic evidence reviews. 25. Screening for cervical Cancer. National Library of Medicine. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat3.section.4232 geraadpleegd: 26-9-2005.
- 21 Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC. Cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC (December 2002). Institute of Cancer Research, Surrey UK, University of Oxford, Oxford; 2003.
- 22 Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, et al. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(2): 281-287.
- 23 Irwig L, Macaskill P, Farnsworth A, Wright RG, McCool J, Barratt A, et al. A randomized crossover trial of PAPNET for primary cervical screening. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(1): 75-81.
- 24 Nieminen P, Kotaniemi L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, et al. A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. *Int J Cancer* 2005; 115(2): 307-311.
-

- 25 Toepassing van automatische screening, suspensiecytologie en HPV-detectie in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2002.
- 26 Ballegooijen M van, Rebolj M, Meering WJ, van den Akker ME, Berkers LM, Habbema JDF. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 2001. Rapport in het kader van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA): Deel 3. Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam; 2003.
- 27 Nygard JF, Sauer T, Nygard M, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. *J Med Screen* 2004; 11(2): 70-76.
- 28 Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
- 29 Hoelund B. Implementation of liquid-based cytology in the screening programme against cervical cancer in the County of Funen, Denmark, and status for the first year. *Cytopathology* 2003; 14(5): 269-274.
- 30 Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: 1999/04WBO.
- 31 Informed consent en prerandomisatie. Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: A99/04.
- 32 Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000, 26 800 XVI, nr 62: 5-8.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair MC Utrecht
 - prof. mr dr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr LP ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr PG Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - prof. dr F Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
-

- dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag.