
**Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor
niet-deelnemers aan de screening op
baarmoederhalskanker (2)**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker (2)*

Uw kenmerk : PG/OGZ 3015495

Ons kenmerk : I-522/WvV/iv/272-A12

Bijlagen : 1

Datum : 31 augustus 2010

Geachte minister,

Op 29 juli 2010 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van een samenwerkingsverband tussen het VU medisch centrum te Amsterdam, het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, de Stichting Bevolkingsonderzoek Oost, de Stichting Bevolkingsonderzoek Midden-West en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. De aanvraag betreft een vervolgstudie naar HPV-thuistests op baarmoederhalskanker, aangeboden aan vrouwen die niet hebben deelgenomen aan het reguliere bevolkingsonderzoek.

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

Met vriendelijke groet,

prof. dr. ir. D. Kromhout
waarnemend voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor
niet-deelnemers aan de screening op
baarmoederhalskanker (2)**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/04WBO, Den Haag, 31 augustus 2010

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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/04WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-811-6

Inhoud

1	Inleiding	9
1.1	Wet op het bevolkingsonderzoek	10
1.2	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	10
1.3	Leeswijzer	11

2	Projectvoorstel	13
2.1	Relevantie	13
2.2	Voorafgaand onderzoek naar een thuishet door de aanvragers	15
2.3	Projectvoorstel	17

3	Toetsing	21
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	21
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	23
3.3	Nut en risico	25
3.4	Belang van de volksgezondheid	27

4	Conclusie	29
---	-----------	----

	Literatuur	31
--	------------	----

	Bijlage	37
A	De commissie	39

Inleiding

Screening op baarmoederhalskanker kwam in Nederland op grote schaal op gang in 1976. Voor dit bevolkingsonderzoek worden sinds 1996 vrouwen tussen de 30 en 60 jaar eens per vijf jaar uitgenodigd. Het opkomstpercentage is na de reorganisatie van 1996 gestegen van ongeveer 42 naar 63 procent in 2001, maar nam sindsdien nauwelijks meer toe. In 2008 was de opkomst 66 procent (www.bevolkingsonderzoeknaarkanker.nl). Een grotere opkomst heeft hoge prioriteit.

Op 29 juli 2010 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van een samenwerkingsverband tussen het VU medisch centrum te Amsterdam, het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, de Stichting Bevolkingsonderzoek Oost, de Stichting Bevolkingsonderzoek Midden-West en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (kenmerk PG/OGZ 3015495). De aanvraag betreft twee gerandomiseerde trials, gekoppeld aan het lopende bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.

De voorgestelde studies zijn aanvullingen op eerder onderzoek van beide universiteiten naar toepassingen van een zogenoemde thuis-test, waarbij vrouwen thuis zelf een uitstrijk kunnen afnemen voor een laboratoriumtest op aanwezigheid van DNA-materiaal van hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus (hrHPV).¹⁻⁴ Het VUmc-onderzoek was met name gericht op het bevorderen van deelname aan de screening, dat van het UMC Nijmegen op het vóórkomen van HPV-infecties bij jonge vrouwen (18-29 jaar).

1.1 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.⁵ De WBO is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid. 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 (zie bijlage A voor de huidige commissiesamenstelling).

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).

1.2 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

De commissie oordeelt dat het projectvoorstel te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk in beide trials sprake van een 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt vrouwen tussen 30 en 60 jaar screening op baarmoederhalskanker aan.

De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening gebeurt 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen', want de

vrouwen die gebruikmaken van de thuishest krijgen onderzoeksresultaten en adviezen.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig: het is gericht op kanker.

Dit vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is tevens wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Beide trials behelzen gerandomiseerd onderzoek naar het toepassen van een thuishest op baarmoederhalskanker.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de relevantie van de onderzoeksvragen en vat zij het projectvoorstel en het daaraan voorafgaande onderzoek samen. In hoofdstuk 3 volgt de toetsing van het projectvoorstel aan de wettelijke eisen. Hoofdstuk 4 bevat de conclusie met het advies aan de minister.

Projectvoorstel

2.1 Relevantie

In 2008 deed 66 procent van de doelgroep mee aan het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (www.bevolkingsonderzoeknaarkanker.nl). Met inbegrip van opportunistische screening, uitstrijken buiten het bevolkingsonderzoek om, wordt 77 procent van de doelgroep eens per vijf jaar bereikt.⁶ Bij het berekenen van deze zogenoemde 5-jaarsdekkingsgraad worden vrouwen bij wie de baarmoeder verwijderd is, niet tot de doelgroep gerekend.

Ondanks het al jarenlang bestaande bevolkingsonderzoek wordt nog jaarlijks bij ongeveer 700 vrouwen baarmoederhalskanker vastgesteld en overlijden er 200 tot 250 vrouwen aan deze ziekte (ikcnet.nl). In 2008 ging het om 699 nieuwe patiënten en 244 sterfgevallen. Waaraan dit te wijten is, is in Nederland en andere landen met een langlopend screeningsprogramma onderzocht door van nieuwe of van overleden patiënten in een omschreven gebied het 'uitstrijkverleden' na te gaan. Daaruit blijkt dat rond de helft van de vrouwen die baarmoederhalskanker krijgen of daaraan overlijden, nooit gescreend is of lange tijd geleden.⁷⁻¹⁴ Volgens een meta-analyse van 42 studies was gemiddeld 54 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker toe te schrijven aan niet of onregelmatig deelnemen, 29 procent aan een foutnegatieve uitstrijk en 12 procent aan inadequate follow-up van een afwijkende uitstrijk.¹³ De deelnamegraad is dus verreweg de belangrijkste factor die verbetering behoeft.

Om het bevolkingsonderzoek effectiever te maken is het dan ook allereerst zaak de opkomst te bevorderen.⁷ De opkomst is lager dan gemiddeld bij vrouwen onder de veertig jaar en vooral laag onder niet-westerse allochtone vrouwen en vrouwen met een lage sociaal-economische status of wonend in stedelijke gebieden (vooral in achterstandswijken).¹⁵⁻¹⁸ Deze subgroepen hebben daardoor een vergrote kans op baarmoederhalskanker.¹⁹⁻²²

Er zijn geen aanwijzingen dat vrouwen om principiële redenen niet meedoen.^{23,24} Het gaat vooral om praktische barrières – geen geschikte afspraak kunnen maken, onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal – en emotionele barrières, zoals gêne, schaamtegevoel, angst, eerdere negatieve ervaring, ontevredenheid over de huisarts.²³⁻²⁶

Met een thuistest kunnen vrouwen zelf thuis een vaginale uitstrijk afnemen. Het hiervoor benodigde testmateriaal kan hun per post worden aangeboden en door hen na gebruik worden teruggestuurd naar het laboratorium. Het laboratoriumonderzoek kan echter niet op de gebruikelijke manier, met cytologie, gebeuren. Met cytologische beoordeling van thuistestmateriaal wordt de helft van de ernstige afwijkingen – cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) graad 2 of 3 of invasieve kanker (tezamen aangeduid als CIN2+) – gemist die zijn op te sporen met de gebruikelijke (cervicale) uitstrijk, afgenomen door een arts of praktijkassistente.^{27,28} Een vaginale uitstrijk bevat namelijk weinig cellen van de overgangszone tussen het plaveiselepitheel van de baarmoedermond en het cilinderepitheel van de baarmoederhals. Deze overgangszone is de plaats waar baarmoederhalskanker meestal ontstaat. Bij inwendig onderzoek met een eendebekspeculum kan de arts de baarmoedermond in beeld brengen en gericht een uitstrijk afnemen.

Met een DNA-test kan men testen op de aanwezigheid van genetisch materiaal van hrHPV. Met zo'n hrHPV-test op door vrouwen zelf afgenomen materiaal worden over het algemeen wel goede resultaten behaald. Volgens een systematische overzichtsstudie is een hrHPV-thuistest even gevoelig als een hrHPV-test op materiaal afgenomen door een arts.²⁹ De uitkomsten van daarna gepubliceerde studies bevestigen dit.³⁰⁻³³

De meeste studies naar een thuistest betreffen patiënten die naar een gynaecoloog zijn verwezen.^{28,32,34-36} De uitkomsten van onderzoek naar acceptatie van en ervaring met thuistests dat uitgevoerd is in zulke selecte onderzoekspopulaties – gynaecologische patiënten in een behandelingsituatie – gelden niet zonder meer voor de doelgroep van bevolkingsonderzoek, maar kunnen wel aanwijzingen geven.

Die aanwijzingen zijn gunstig voor hrHPV-thuistests. Voor vrouwen van uiteenlopende herkomst lijkt zo'n thuistest niet op culturele of religieuze bezwaren te stuiten.³⁷ Vrouwen die een hrHPV-thuistest krijgen aangeboden, maken er vrijwel altijd gebruik van. Slechts weinig vrouwen vinden het moeilijk om een thuistest te doen of zenden een niet te beoordelen monster in.^{33,38} Gevraagd naar hun ervaringen, blijken vrouwen doorgaans de thuistest te prefereren boven inwendig onderzoek met een eendebekspeculum.^{30,33,34,38} Een thuistest kan tegemoetkomen aan nadelen die vrouwen aan het bevolkingsonderzoek ervaren, zoals ongemak of gevoelens van schaamte bij het laten maken van de uitstrijk, of logistieke problemen bij het maken van een afspraak^{28,39-42}

Volgens sommige andere onderzoekers geven veel vrouwen de voorkeur aan een uitstrijk bij een (huis)arts; niet omdat zij bezwaar hebben tegen het doen van een thuistest, maar omdat zij onzeker zijn over de juiste uitvoering van de thuistest en de uitkomst niet vertrouwen.^{28,37,41,43}

2.2 Voorafgaand onderzoek naar een thuistest door de aanvragers

Het in de vergunningaanvraag omschreven projectvoorstel (PROHTECT-3) is gekoppeld aan het bevolkingsonderzoek en bouwt voort op een trial waarvoor de minister op 11 mei 2006 vergunning heeft verleend aan het VU medisch centrum, de zogenoemde PROHTECT-studie (*protecting by offering HPV testing on cervicovaginal specimens trial*).¹ Deze studie omvatte 50 000 vrouwen die niet aan het bevolkingsonderzoek hadden deelgenomen. In de eerste fase (PROHTECT-1)^{2,3} werd een lavagemethode (Delphi Screener) gebruikt voor het verzamelen van cervicovaginaal materiaal, in de tweede fase (PROHTECT-2) was dit een borsteltje (Viba brush). De resultaten waren grotendeels aan elkaar gelijk.

De uitkomsten toonden aan dat door het aanbieden van materiaal voor het doen van een thuistest aan vrouwen die in 2005 niet hadden gereageerd op een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek, en evenmin op een herinnering daaraan, dertig procent van deze groep 'niet-deelneemsters' alsnog deelneemt.^{2,3}

Bij tien procent van de vrouwen die thuis afgenomen materiaal inzonden, was de hrHPV-test positief; zij werden verwezen naar hun huisarts voor een uitstrijk (voor cytologie oftewel celonderzoek). Dit gebeurt om beter te voorspellen welke vrouwen ernstige afwijkingen (CIN2+) hebben en in aanmerking komen voor nadere diagnostiek door een gynaecoloog, en wordt triage (risicostatificatie) genoemd. Negentig procent van de hrHPV-positieve vrouwen ging inderdaad naar de huisarts voor triage. De uitstrijk was bij 27 procent van hen positief (Pap2+). In deze groep volgde 82 procent het advies op om direct de gynaeco-

loog te raadplegen voor nadere diagnostiek (colposcopie, inwendig onderzoek van de vagina en baarmoedermond met een binoculaire kijker).

De vrouwen met een positieve hrHPV-test bij wie de uitstrijk geen afwijking liet zien, kregen het advies na een jaar naar de huisarts te gaan voor follow-up, bestaande uit een uitstrijk en een hrHPV-test. In deze groep volgde 57 procent het advies op. Vrouwen bij wie de uitstrijk, de hrHPV-test of beide positief waren, werden verwezen voor nadere diagnostiek (colposcopie); 39 procent volgde dit advies op.

Uiteindelijk is bij 1,3 procent van de vrouwen die de thuistest deden een ernstige afwijking vastgesteld: bij dertien vrouwen baarmoederhalskanker en bij nog eens 200 vrouwen een hooggradige voorloperafwijking ervan (CIN2 of CIN3). Dat is 1,7 keer zo veel als de opbrengst bij vrouwen die regelmatig aan het bevolkingsonderzoek meedoen.²

Het in de vergunningaanvraag beschreven projectvoorstel bouwt verder voort op onderzoek van het UMC St Radboud.⁴ Bij dit onderzoek wordt niet, zoals gebruikelijk, een vloeibaar medium voor verzending van het thuis afgenomen materiaal naar het laboratorium, maar een transportfilter (een *indicating FTA elute cartridge*). *Indicating* houdt in dat het transportfilter van kleur verandert wanneer de vrouw met het borsteltje (Evalyn brush) voor zelfafname het afgenomen materiaal op het transportfilter aanbrengt; een teken dat zij de bemonstering juist uitgevoerd heeft.

Het voorafgaande onderzoek laat nog belangrijke vragen open. Zo is een response van dertig procent op het aanbieden van een thuistest wel hoog, in aanmerking nemend dat het gaat om vrouwen die niet hebben deelgenomen aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Maar waarom doet de andere 70 procent niet mee? Voldoet de nieuwe afname/transport-methode met brush en transportfilter en kan deze de gebruikelijke thuistestmethode vervangen? Een transportfilter kan voordeel bieden: minder kwetsbaar bij verzending, het aangebrachte materiaal is niet meer infectieus en blijft stabiel bij temperatuurschommelingen, het DNA kan worden verkregen met elutie, wat gemakkelijk, goedkoop en snel is. Maar hoe zijn de testprestaties en is deze nieuwe methode ook gebruiksvriendelijker?

Een belangrijke beperking van de thuistest is dat een aanzienlijk deel van de vrouwen die wel de thuistest doen en een positieve hrHPV-test hebben – van wie een kwart ernstige afwijkingen (CIN2+) heeft³ –, afhaakt bij vervolgonderzoek. Is dit vervolgotraject minder omslachtig te maken? Minder 'uitval' van vrouwen kan de opbrengst van de thuistest nog verder vergroten. Een praktische vraag is

of het aanbieden van materiaal voor de thuis-test doelmatiger kan; nu blijft 70 procent van de testsets ongebruikt.

Wanneer deze vragen bevredigend worden beantwoord, kan de uiteindelijke vraag aan de orde komen: of de deelnamegraad en de opbrengst van de screening vergroot kunnen worden door de hele doelgroep de mogelijkheid van een thuis-test aan te bieden, naast of in plaats van een uitstrijk bij de huisarts. Deze laatste vraag valt buiten het projectvoorstel.

2.3 Projectvoorstel

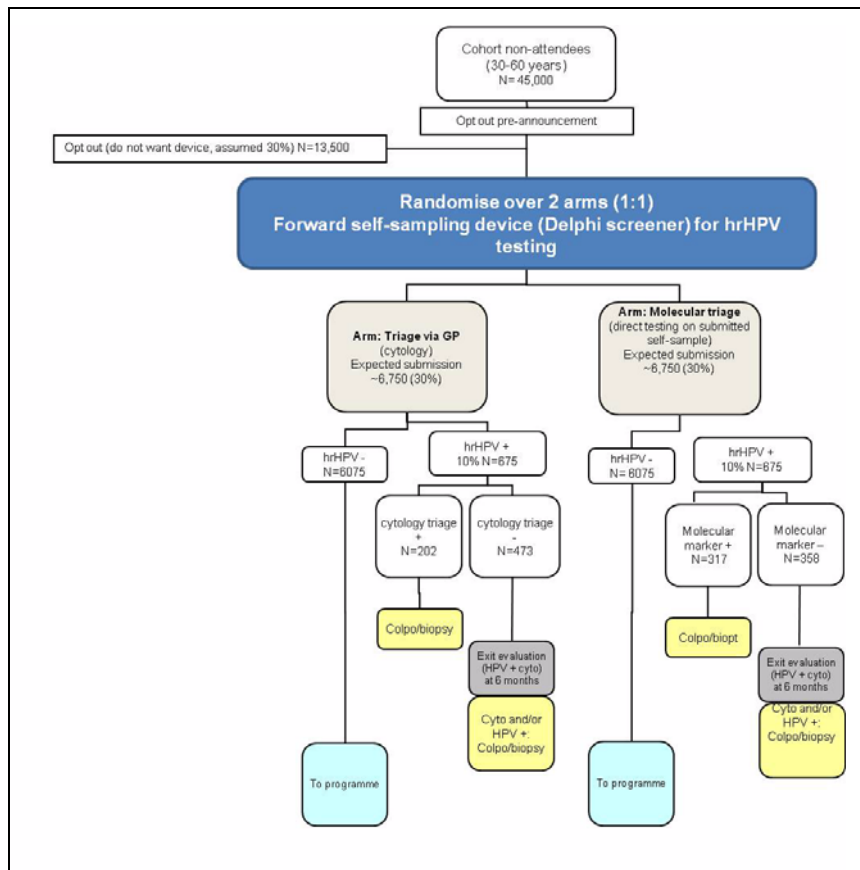
Het projectvoorstel behelst twee gerandomiseerde trials die na elkaar uitgevoerd worden en elk achttien maanden duren. Daarvoor worden in totaal 79 000 vrouwen benaderd die in 2007 of 2008 niet hebben gereageerd op een uitnodiging (en ook niet op een herinnering) voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Noord-Holland, Flevoland en Oost-Nederland.

De eerste trial (figuur 1, pagina 18) betreft 45 000 niet-deelnemers en dient voor het vergelijken van twee triagemethoden. In de experimentele groep wordt een nieuwe triagemethode toegepast, bestaande uit een moleculaire test, die bij een positieve hrHPV-test direct in het laboratorium uitgevoerd wordt op het restmateriaal van de thuis-test (figuur 1, rechts). In de controlegroep bestaat de triage uit een vervolgonderzoek bij de huisarts (figuur 1, links) met een gebruikelijke uitstrijk voor celonderzoek (cytologie).

De tweede trial (figuur 2, pagina 19) betreft 34 000 niet-deelnemers en dient voor het vergelijken van de nieuwe afname/transport-methode – Evalyn brush en transportfilter – met de lavagemethode (Delphi screener).

Onderzoeksvragen

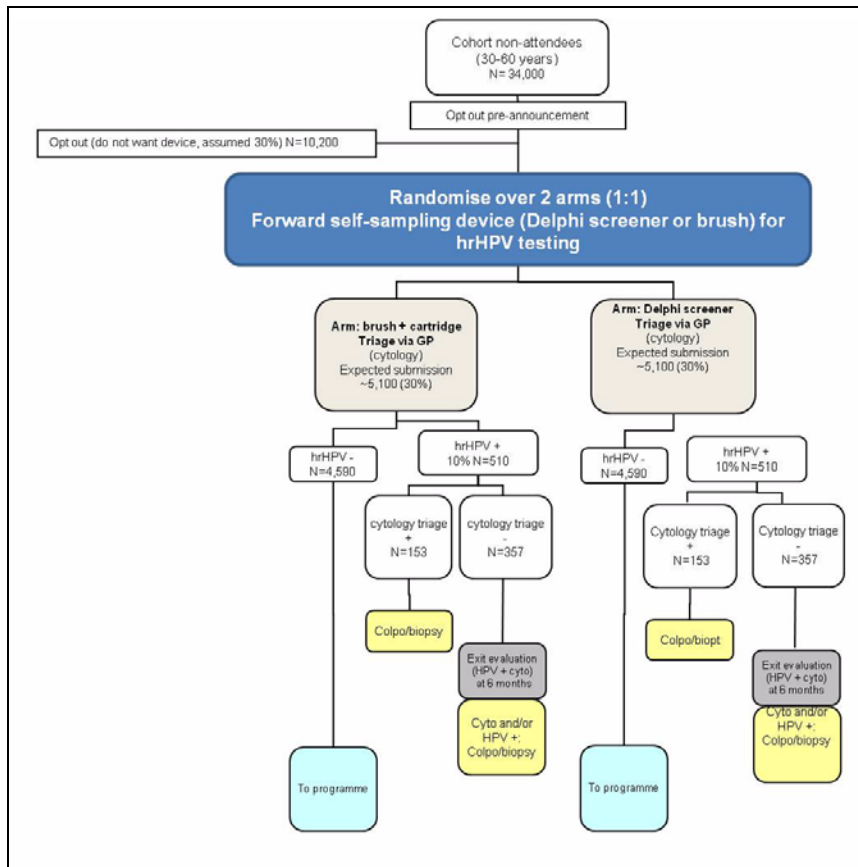
Trial 1 heeft tot doel te onderzoeken of een korter vervolgtraject na een positieve hrHPV-test – door direct in het laboratorium een moleculaire test te doen op het zelf afgenomen materiaal – gepaard gaat met een grotere deelnamegraad, minder uitval bij het vervolgonderzoek en een grotere opbrengst aan CIN2+ dan triage door de huisarts. Bij triage met een moleculaire test hoeven vrouwen niet eerst naar de huisarts voor het maken van een uitstrijk om na te gaan of zij voor nadere diagnostiek (colposcopie) doorverwezen moeten worden en zijn geen herhaalt-tests (cytologie, hrHPV-test) na twaalf maanden meer nodig. Dit zou de uitval van vrouwen in het vervolgtraject sterk kunnen verminderen en de opbrengst vergroten. De onderzoeksvraag is of niet-deelnemers met een positieve thuis-test beter af zijn met triage met een moleculaire test dan met triage bij de huisarts



Figuur 1 Stroomschema trial 1.

met de gebruikelijke uitstrijk. De primaire uitkomstmaat bij deze onderzoeksvraag is de opbrengst aan CIN2+.

De onderzoeksvraag in trial 2 is of toepassing van de nieuwe afname/transport-methode – Evalyn brush en transportfilter – bij een zelftest voor niet-deelnemers ten minste even effectief is als een thuistest met de lavagemethode (Delphi screener). De primaire uitkomstmaat bij deze onderzoeksvraag is de opbrengst aan cytologische afwijkingen.



Figuur 2 Stroomschema trial 2.

Opzet van de trials

Alle 79 000 niet-deelnemers krijgen een schriftelijke aankondiging van het onderzoek. In deze brief wordt vermeld dat geadresseerden die géén postpakket met de thuishet willen ontvangen dit kunnen laten weten per telefoon, via een antwoordstroom, sms of website. De vrouwen die geen gebruik gemaakt hebben van deze mogelijkheid (*opting out*), krijgen de thuishet toegestuurd met een uitnodigingsbrief, informatie over het onderzoek, een gebruiksaanwijzing en een toestemmingsformulier.

Opting out wordt toegepast om de hoeveelheid ongebruikt testmateriaal (tot dusver 70 procent) te verminderen. De aanvrager verwacht dat 30 procent van de

niet-deelnemers gebruikmaakt van deze mogelijkheid. Dit zou verspilling van ongebruikt testmateriaal sterk verminderen.

Na de procedure voor *opting out* volgt randomisatie van de deelnemers. De toewijzing van deelnemers aan de experimentele groep dan wel de controlegroep gebeurt in beide trials in een verhouding van 1 op 1.

De gebruikte thuistest wordt met de ondertekende toestemmingsverklaring naar het laboratorium gestuurd. Wanneer de hrHPV-test positief is, volgt triage. Dit gebeurt ofwel direct in het laboratorium met een moleculaire test (op een combinatie van methyleringsmarkers), in de experimentele onderzoeksarm van trial 1 (figuur 1, rechts), ofwel via de huisarts (cytologie), in de andere onderzoeksarmen. Als de triagetest positief uitvalt, wordt de vrouw verwezen naar een gynaecoloog voor nadere diagnostiek (colposcopie, biopsie). Alle vrouwen met een negatieve triagetest krijgen na zes maanden een uitnodiging voor een eind-evaluatie bij de huisarts, waarbij een uitstrijk en een hrHPV-test worden afgenomen. Als één of beide tests positief zijn, volgt alsnog een verwijfsadvies voor colposcopie.

Benodigde omvang van de trials

De onderzoekers nemen aan dat de opbrengst (CIN2+) in de triage-arm met de moleculaire test ten minste vijftien procent groter is dan in de cytologie-arm van trial 1. Zij bepaalden dat de opbrengst niet kleiner dan 80 procent mag zijn en stelden de nulhypothese op een opbrengst van 0,80 en de alternatieve hypothese op $>0,80$. Om een statistisch onderscheidingsvermogen van 80 procent te kunnen bereiken (significantieniveau 5 procent, eenzijdig) berekenden de onderzoekers dat een aantal van 670 vrouwen met een positieve hrHPV-test in elk van beide triage-armen voldoende is. Ervan uitgaand dat 30 procent gebruikmaakt van de thuistest en dat 10 procent van de deelnemers een positieve hrHPV-test heeft, volstaan 22 500 vrouwen per triage-arm.

Voor trial 2 bepaalden de onderzoekers dat de opbrengst aan cytologische afwijkingen met het ene transportmedium niet kleiner dan 70 procent van de opbrengst met het andere transportmedium mag zijn. Aannemend dat beide methoden even effectief zijn moeten per onderzoeksarm 17 000 vrouwen worden benaderd om een voldoende statistisch onderscheidingsvermogen (80 procent, significantieniveau 5 procent, tweezijdig) te bereiken.

Toetsing

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Opt out

De aanvrager heeft gekozen voor *opting out* bij het aanbieden van de thuishet. De procedure houdt in dat in de brief die het onderzoek aankondigt, vrouwen die geen gebruik willen maken van de thuishet gevraagd wordt dit te melden via een antwoordstrook, sms, een website. De aanvrager heeft voor *opting out* gekozen omdat dit verspilling van ongebruikt testmateriaal sterk kan verminderen.

De commissie vindt deze keus verdedigbaar. In PROHTECT-1 en PROHTECT-2 kregen alle vrouwen testmateriaal toegestuurd en werd 70 procent van de testsets niet gebruikt. De aanvrager verwacht met *opt out* deze verspilling met bijna de helft te kunnen verminderen.

De commissie vroeg zich wel af of vermindering van verspilling door *opt out* niet ten koste gaat van de deelnamegraad. Om dat te achterhalen is, strikt genomen, een vergelijkende studie nodig. Vanwege de kosten is zo'n onderzoek achterwege gelaten en beperken de onderzoekers zich tot een vergelijking met eerder door hen verrichte studies onder niet-deelneemsters. Deze hebben consistent een deelnamegraad van dertig procent laten zien voor zowel de brush als de Delphi screener.^{2,3}

De commissie heeft begrip voor het achterwege laten van een vergelijkend onderzoek.

Thuistest

Vrouwen die niet of onregelmatig meedoen aan het bevolkingsonderzoek zijn moeilijk te bereiken. Dit geldt ook bij toepassing van alternatieve benaderingen voor de gebruikelijke uitnodigingsbrief, zoals opbellen, een extra herinneringsbrief of een publiekscampagne.⁴⁴⁻⁴⁷ Onder vrouwen die in geen vijftien jaar een uitstrijk hadden laten maken werden in een gerandomiseerde trial verschillende benaderingen getest; niet meer dan vijf procent deed alsnog mee.⁴⁴

De aanvragers hebben aangetoond dertig procent van de niet-deelnemers te kunnen bewegen alsnog mee te doen aan het bevolkingsonderzoek door een vrouwvriendelijke thuistest aan te bieden.^{2,3} Bovendien bleek de opbrengst van de thuistest bijna twee keer zo groot als gebruikelijk in het reguliere bevolkingsonderzoek.²

Dit is in lijn met het enige soortgelijke onderzoek dat de commissie kon achterhalen.⁴⁸ In dit Zweedse onderzoek kregen 2 829 vrouwen die ten minste zes jaar niet meegedaan hadden aan het bevolkingsonderzoek, een aanvraagformulier voor een thuistest toegestuurd en drie weken later een herinnering om de thuistest aan te vragen. Vrouwen die de test hadden aangevraagd kregen na twee maanden een herinnering om de thuistest te doen. Bijna 40 procent van het totale aantal niet-deelnemers (1 107/2 829) deed de thuistest. In deze groep was de opbrengst (2,0 procent CIN2+) twee keer zo groot als in het reguliere bevolkingsonderzoek (0,9 procent).⁴⁸

De aanvragers willen onderzoeken of een nieuwe methode – met *brush*, transportfilter en klinisch gevalideerde hrHPV-test – ten minste even goed presteert. Deze nieuwe methode is nog niet eerder gebruikt in het kader van een screeningsprogramma en in combinatie met een klinisch gevalideerde hrHPV-test. Dit onderzoek moet uitwijzen of de nieuwe methode een verdere verbetering is van de thuistest in termen van opkomst of opbrengst.

Een kleine pilotstudy duidde erop dat zelftests met gebruikmaking van een transportfilter dezelfde resultaten hadden als door een arts afgenomen monsters in een vloeibaar medium.⁴ Als dit in het kader van bevolkingsonderzoek bevestigd wordt met een klinisch gevalideerde test, kan blijken of een transportfilter voordelen biedt. Aanbrengen van biologisch materiaal op het transportfilter geeft een kleurverandering van het filter. Dit zou vrouwen meer vertrouwen kunnen geven dat zij de test goed uitvoeren en dat zou de deelname kunnen bevorderen.⁴ De commissie gaat ervan uit dat de gebruiksaanwijzing voor het transportfilter het soms voorkomende misverstand wegneemt dat de kleurverandering een afwijkende test betekent.

Triage

Paragraaf 2.2 laat zien dat bij elke extra vervolgstap die nodig is na een positieve thuistest het percentage vrouwen dat afhaakt groter wordt. Er is dan ook veel gelegen aan het beperken van het aantal vervolgstappen. Deze beperking mag echter niet ten koste gaan van de sensitiviteit van de testmethode.

De voorgestelde triage gebeurt – bij een positieve hrHPV-test – direct in het laboratorium met een test op een combinatie van methyleringsmarkers, ontwikkeld door het VUmc.⁴⁹ Verschillende studies naar methyleringstests op CIN2+ laten veelbelovende uitkomsten zien.⁵⁰⁻⁵⁴ Deze studies betreffen echter bijzondere groepen, waardoor de testprestaties niet vergeleken konden worden met cytologische triage in het kader van bevolkingsonderzoek. Deze vergelijking was wel mogelijk door aan te haken aan de in 1999 begonnen POBASCAM-trial (POpulation BAsed SCreening study AMsterdam), waarin op experimentele basis een klinisch gevalideerde hrHPV-test (GP5+/GP6+-PCR) ingepast is in het bevolkingsonderzoek.⁵⁵ Zodoende kon een test ontwikkeld worden die even goed presteerde als cytologische triage.⁴⁹

Onderzoeksplan

De commissie oordeelt dat de onderzoeksvragen goed te beantwoorden zijn met de gekozen opzet en berekende omvang van de voorgestelde trials.

Conclusie

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

3.2 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 project.⁵⁶

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 toestem-

ming geven vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming van de deelnemers is wetenschappelijk onderzoek verboden.⁵⁶

Prerandomisatie

De voorgestelde procedure voor *opt out* houdt in dat schriftelijke toestemming voor deelname aan de trials pas gevraagd wordt *nadat* met loting (randomisatie) bepaald is aan welke onderzoeksarm de vrouwen worden toegewezen. Dit betekent dat er sprake is van prerandomisatie. Prerandomisatie 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 rechtvaardigen.

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 de derde plaats moeten de afwijking van de normale toestemmingsprocedure en de bezwaren daarvan voor de deelnemers gering zijn (vereiste van proportionaliteit).^{57,58} Voldoet het voorgestelde project aan deze eisen?

Over het belang van het project trok de commissie al eerder een gunstige conclusie (paragraaf 2.1 en 2.2). Wat het tweede vereiste (van subsidiariteit) betreft, ziet de commissie geen plausibel alternatief voor prerandomisatie. De onderzoeksvragen zijn alleen zinvol te beantwoorden in de praktijk van alledag, als die niet verstoord wordt door bijzondere eisen te stellen aan het onderzoeksplan. Eerst toestemming vragen voor deelname aan het project wijkt af van de procedure bij bevolkingsonderzoek en komt neer op en *opt in*-benadering. Dit maakt het onmogelijk de efficiëntie van *opting out* en de deelnamegraad aan de thuistest te onderzoeken, en daarmee ook de opbrengst van de nieuwe thuistest- en triagemethoden. De uiteindelijke opbrengst van screening hangt immers mede af van de deelnamegraad. Bovendien is prerandomisatie in trial 2 nodig omdat zonder prerandomisatie niet bekend is welk testmateriaal moet worden toegestuurd.

Wat betreft proportionaliteit kan een afwijking van de normale toestemingsprocedure bij prerandomisatie uiteenlopen van klein tot groot. De commissie vindt in dit geval de inbreuk op de normale procedure gering bij naleving van het voorschrift van schriftelijke toestemming. Aan alle proefpersonen wordt in tweede instantie alsnog schriftelijk toestemming gevraagd. Informatie over wat het onderzoek inhoudt voor deelnemers in de experimentele groep en de controlegroep krijgen alle vrouwen al in de aankondigingsbrief.

Gezien deze toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat in het beoogde project gewerkt wordt met prerandomisatie. Zij is het eens met de aanvrager dat dit de enige manier is om de onderzoeksvragen te testen in een situatie die zo weinig mogelijk verschilt van de beoogde situatie in het kader van een bevolkingsonderzoek.

De commissie heeft haar opmerkingen over de conceptbrieven en informatiefolder voorgelegd aan de aanvrager. De aangepaste concepten geven geen aanleiding tot verdere opmerkingen.

Conclusie

Volgens de commissie voldoet het project aan de eis van 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen'.

3.3 Nut en risico

Het project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Het potentiële belang daarvan is al eerder aan de orde geweest (in paragraaf 2.1).

Voor de vrouwen zelf biedt het project gelegenheid hun (gemiddeld vergrote) kans op baarmoederhalskanker alsnog te verkleinen.

Hoe groot zijn het risico en de bezwaren voor de deelnemers? Het zelf afnemen van een vaginale uitstrijk houdt geen gevaar in voor de eigen gezondheid.⁵⁹ Bestaat het gevaar van valse geruststelling? Screening geeft nooit honderd procent zekerheid. Een negatieve hrHPV-test sluit echter het risico op afwijkingen met meer zekerheid uit dan een negatieve uitstrijk (cytologie). Resultaten van POBASCAM wijzen uit dat de kans op CIN3+ binnen vijf jaar veel lager is na een negatieve hrHPV-test (0,2 procent) dan na negatieve cytologie (0,8 procent).⁵⁵ Analyse van de gegevens van zeven andere Europese studies geeft hetzelfde beeld: 0,3 respectievelijk 1,0 procent voor CIN3+ binnen zes jaar.⁶⁰ Strikt genomen is er geen informatie hierover uit longitudinaal onderzoek voor thuis-

tests. Maar er is volgens de commissie geen reden om te veronderstellen dat dit voor een (klinisch gevalideerde) hrHPV-test op een adequaat uitgevoerde thuis-test anders ligt dan voor een hrHPV-test afgenomen door een arts.

Naar verwachting zal tien procent van de deelnemers een positieve screeningstest hebben en zal de huisarts 27 procent (oftewel 2,5 procent van alle deelnemers) direct naar een gynaecoloog verwijzen voor nadere diagnostiek.³ Deze percentages zijn driemaal zo groot als in het reguliere bevolkingsonderzoek (3,2 respectievelijk 0,7 procent). Voor de vrouw betekent een positieve thuistest, net als een reguliere screeningstest, het begin van een onzekere periode met vaak een lang diagnostiek- en behandeltraject en veel ongemak. Verwijzing naar een gynaecoloog kan veel ongerustheid teweegbrengen, met name wanneer de door de huisarts en gynaecoloog verstrekte informatie als onvoldoende wordt beschouwd, de wachtlijst lang is of de vrouw geen partner heeft.⁶¹ Het natraject moet dus goed georganiseerd worden. De bezwaren van geïntensiveerde controle van deze vrouwen moet wel worden gezien tegenover het verminderen van hun kans op baarmoederhalskanker. Door de grote sensitiviteit van testen op hrHPV sluit een negatieve test de kans op CIN3+ de komende vijf tot tien jaar vrijwel uit.^{55,60}

Heeft screenen op hrHPV specifieke nadelige psychosociale gevolgen? Bij het verzoek om deel te nemen aan het voorgestelde project krijgen de vrouwen informatie over de betekenis van een afwijkende hrHPV-test en over verspreiding van het virus door geslachtsverkeer. Misverstanden liggen hier op de loer. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan in het kader van screening.

De resultaten zijn bemoedigend. Het opnemen van een hrHPV-test in het screeningsprogramma leidde niet tot duidelijke ongerustheid of angst bij de deelnemers aan de Engelse ARTISTIC-trial.⁶² Uit de resultaten van de (Nederlandse) POBASCAM-trial bleek dat goede informatie over hrHPV de bereidheid om deel te nemen aan screening niet vermindert.⁶³ Uit onderzoek bleek verder dat goede informatie bij de uitnodiging voor de screening en bij het meedelen van de uitslag angst en misverstanden – zoals overschatting van de kans op baarmoederhalskanker bij een positieve uitslag – kan helpen voorkomen.⁶⁴⁻⁶⁷

De betrokken huisartsen en gynaecologen zullen worden geïnformeerd over het voorgestelde project en hun rol daarin, zodat zij hun patiënten goed kunnen informeren en begeleiden. Voor vragen is verder 'de HPV-telefoon' van de afdeling Pathologie van het VUmc en de website www.hpvthuistest.nl beschikbaar. Verwijzingen, ook die wegens een positieve methyleringstest, lopen via de huisarts.

Conclusie

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

3.4 Belang van de volksgezondheid

Het in de aanvraag voorgestelde project is een combinatie van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig 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 bijdragen tot een effectiever bevolkingsonderzoek.

Conclusie

In dit advies beoordeelde de Commissie WBO een vergunningaanvraag van een samenwerkingsverband tussen het VU medisch centrum te Amsterdam, het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, de Stichting Bevolkingsonderzoek Oost, de Stichting Bevolkingsonderzoek Midden-West en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. De aanvraag betreft wetenschappelijk vervolgonderzoek naar thuishtests op baarmoederhalskanker, gekoppeld aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Het projectvoorstel, getiteld PROHTECT-3, behelst twee trials waarvoor in totaal 79 000 vrouwen worden benaderd die in 2007 of 2008 niet hebben gereageerd op een uitnodiging (plus herinnering) voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Noord-Holland, Flevoland en Oost-Nederland.

Het projectvoorstel heeft in de eerste plaats tot doel te onderzoeken of een korter vervolgtraject na een positieve thuishtest – door direct in het laboratorium een moleculaire test te doen op het zelf afgenomen materiaal – gepaard gaat met minder ‘uitval’ van deelnemers en een grotere opbrengst aan voorloperafwijkingen van baarmoederhalskanker dan triage met de gebruikelijke uitstrijk bij de huisarts. Bij toepassing van een moleculaire test hoeven vrouwen namelijk niet eerst naar de huisarts voor een uitstrijk om na te gaan of zij naar een gynaecoloog verwezen moeten worden en zijn bovendien geen herhaalttests na twaalf maanden meer nodig. Dit kan de uitval van vrouwen in het vervolgtraject sterk verminderen. Verder wordt onderzocht of een nieuwe zelftestmethode (*brush*/transportfil-

ter) ten minste even effectief is als de zelftest met lavage/vloeibaar transportmedium.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat het voldoet aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijke deugdelijkheid', van 'het belang van de volksgezondheid' en 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 eis van 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen; zij vindt het aanvaardbaar dat het voorgestelde project gebruikmaakt van prerandomisatie.

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

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: thuishet voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr 2006/01WBO.
 - 2 Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RHM, Snijders PJF, Voorhorst FJ e.a. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1505-1510.
 - 3 Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW e.a. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1040.
 - 4 Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, Hoebbers AM, Hendriks JC, Massuger LF e.a. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS One* 2008; 3(11): e3743.
 - 5 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
 - 6 Berkers LM, van Ballegooijen M, van Kemenade F, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst TJ e.a. Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkingsgraad, minder herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1288-1294.
 - 7 Bos A, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Non-attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; 119 (10): 2372-2375.
-

- 8 Kenter GG, Schoonderwald EM, Koelma IA, Arentz N, Hermans J, Fleuren GJ. The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(4): 400-403.
- 9 Kinney W, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Sawaya G, Hiatt RA. Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC). *Gynecol Oncol* 1998; 71(3): 428-430.
- 10 Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, 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(6941): 1407-1411.
- 11 Mitchell HS, Giles GG. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Aust* 1996; 164(5): 270-273.
- 12 Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W e.a. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 622-629.
- 13 Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007; 45(2-3): 93-106.
- 14 Kemenade FJ van, Casparie MK. Bij een derde van de vrouwen met baarmoederhalskanker is geen uitstrijkje gemaakt. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(51): 2472-2476.
- 15 Ballegooijen M van, de Kok IMCM. Kritische kengetallen 2004-2008: een eerste commentaar. Rotterdam: Erasmus MC; 2009.
- 16 Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbema JD. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1998; 34(10): 1598-1601.
- 17 Kreuger FA, van Oers HA, Nijs HG. Cervical cancer screening: spatial associations of outcome and risk factors in Rotterdam. *Public Health* 1999; 113(3): 111-115.
- 18 Moser K, Patnick J, Beral V. Inequalities in reported use of breast and cervical screening in Great Britain: analysis of cross sectional survey data. *BMJ* 2009; 338: b2025.
- 19 Krul EJ, Peters LA, Vandenbroucke JP, Vrede A, van Kanten RW, Fleuren GJ. Cervical carcinoma in Surinam. Incidence and staging of cervical carcinoma between 1989 and 1994. *Cancer* 1996; 77(7): 1329-1333.
- 20 Visser O, Busquet EH, van Leeuwen FE, Aaronson NK, Ory FG. Incidentie van baarmoederhalskanker naar geboorteland bij vrouwen in Noord-Holland in 1988-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(2): 70-74.
- 21 Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005; 104(1): 61-70.
- 22 Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(5): 687-691.
- 23 Lale N, Öry F, Detmar S. Factoren die geassocieerd zijn met het niet deelnemen van Turkse vrouwen aan screening op baarmoederhalskanker. *TSG* 2003; 81(4): 184-188.
-

- 24 Kuiper D, Holwerda A, Dijkstra G. Non-respons bij bevolkingsonderzoek naar
baarmoederhalskanker. Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken; 2005.
- 25 Knops-Dullens T, de Vries N, de Vries H. Reasons for non-attendance in cervical cancer screening
programmes: an application of the Integrated Model for Behavioural Change. *Eur J Cancer Prev*
2007; 16(5): 436-445.
- 26 Orbell S. Cognition and affect after cervical screening: the role of previous test outcome and personal
obligation in future uptake expectations. *Soc Sci Med* 1996; 43(8): 1237-1243.
- 27 Brink A, Meijer CJLM, Wiegerinck M, Nieboer B, Kruitwagen R, van Kemenade FJ e.a. High
concordance of Results of Testing for Human Papillomavirus in Cervicovaginal Samples Collected
by Two Methods, with Comparison of a Novel Self-Sampling Device to a Conventional Endocervical
Brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2518-2523.
- 28 Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ e.a.
Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative
screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; 55(6): 435-439.
- 29 Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are self-collected samples
comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A
systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 530-535.
- 30 De Alba I, Anton-Culver H, Hubbell FA, Ziogas A, Hess JR, Bracho A e.a. Self-sampling for human
papillomavirus in a community setting: feasibility in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers
Prev* 2008; 17(8): 2163-2168.
- 31 Jones HE, Altini L, de Kock A, Young T, van de Wijgert JH. Home-based versus clinic-based self-
sampling and testing for sexually transmitted infections in Gugulethu, South Africa: randomised
controlled trial. *Sex Transm Infect* 2007; 83(7): 552-557.
- 32 Sowjanya AP, Paul P, Vedantham H, Ramakrishna G, Vidyadhari D, Vijayaraghavan K e.a. Suitability
of self-collected vaginal samples for cervical cancer screening in periurban villages in Andhra
Pradesh, India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5): 1373-1378.
- 33 Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J e.a. Human papillomavirus
testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen*
2007; 14(1): 34-42.
- 34 Hillemanns P, Kimmig R, Huttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by
self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; 354(9194): 1970.
- 35 Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P e.a. Comparison of self-
collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human
papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; 163(5):
513-518.
- 36 Khanna N, Mishra SI, Tian G, Tan MT, Arnold S, Lee C e.a. Human papillomavirus detection in self-
collected vaginal specimens and matched clinician-collected cervical specimens. *Int J Gynecol
Cancer* 2007; 17(3): 615-622.
-

- 37 Howard M, Lytwyn A, Lohfeld L, Redwood-Campbell L, Fowler N, Karwalajtys T. Barriers to acceptance of self-sampling for human papillomavirus across ethnolinguistic groups of women. *Can J Public Health* 2009; 100(5): 365-369.
- 38 Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N e.a. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(10): 817-828.
- 39 Knops-Dullens R, van de Ven G, Tacken MA, Braspenning J. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Kennissynthese over het verbeteren van de uitnodigingsstrategie. Nijmegen: IQ Scientific Institute for Quality of Healthcare.; 2009.
- 40 Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 863-869.
- 41 Forrest S, McCaffery K, Waller J, Desai M, Szarewski A, Cadman L e.a. Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen* 2004; 11(2): 85-88.
- 42 Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed--biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 365-373.
- 43 Anhang R, Nelson JA, Telerant R, Chiasson MA, Wright TC, Jr. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14(8): 721-728.
- 44 Jensen H, Svanholm H, Stovring H, Bro F. A primary healthcare-based intervention to improve a Danish cervical cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63(7): 510-515.
- 45 Millett C, Zelenyanszki C, Furlong C, Binysh K. An evaluation of a social marketing campaign to reduce the number of London women who have never been screened for cervical cancer. *J Med Screen* 2005; 12(4): 204-205.
- 46 Stein K, Lewendon G, Jenkins R, Davis C. Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen* 2005; 12(4): 185-189.
- 47 Gök M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM e.a. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1040.
- 48 Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009; 101(5): 871-874.
- 49 Hesselink AT, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Coupé V, Overmeer R, Berkhof J e.a. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL genes: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus women. submitted 2010;
-

- 50 Apostolidou S, Hadwin R, Burnell M, Jones A, Baff D, Pyndiah N e.a. DNA methylation analysis in liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125(12): 2995-3002.
- 51 Kim JH, Choi YD, Lee JS, Lee JH, Nam JH, Choi C. Assessment of DNA methylation for the detection of cervical neoplasia in liquid-based cytology specimens. *Gynecol Oncol* 2010; 116(1): 99-104.
- 52 Lai HC, Lin YW, Huang RL, Chung MT, Wang HC, Liao YP e.a. Quantitative DNA methylation analysis detects cervical intraepithelial neoplasms type 3 and worse. *Cancer* 2010; Jun 8. [Epub ahead of print].
- 53 Overmeer RM, Henken FE, Snijders PJ, Claassen-Kramer D, Berkhof J, Helmerhorst TJ e.a. Association between dense CADM1 promoter methylation and reduced protein expression in high-grade CIN and cervical SCC. *J Pathol* 2008; 215(4): 388-397.
- 54 Overmeer RM, Henken FE, Bierkens M, Wilting SM, Timmerman I, Meijer CJ e.a. Repression of MAL tumour suppressor activity by promoter methylation during cervical carcinogenesis. *J Pathol* 2009; 219(3): 327-336.
- 55 Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S e.a. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.
- 56 Besluit van 1 augustus 1995, houdende vaststelling van een algemene maatregel van bestuur als bedoeld in de artikelen 3, derde lid, en 4, tweede lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Besluit bevolkingsonderzoek). *Staatsblad* 399. Den Haag: Sdu; 1995.
- 57 Gezondheidsraad. Informed consent en prerandomisatie. Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: publicatie nr A99/04.
- 58 Tweede Kamer. Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000, 26 800. 1999: 26 800 XVI.
- 59 Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuno T, Giuliano A e.a. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 266-272.
- 60 Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C e.a. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
- 61 Bekkers RL, van der Donck M, Klaver FM, van Minnen A, Massuger LF. Variables influencing anxiety of patients with abnormal cervical smears referred for colposcopy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002; 23(4): 257-261.
- 62 Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A e.a. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-110.
-

- 63 Bulkmans NW, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, van Kemenade FJ e.a. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.
- 64 Anhang R, Goodman A, Goldie S. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2004; 54(5): 248-259.
- 65 Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004; 328(7451): 1293.
- 66 McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005; 12(3): 134-141.
- 67 Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005; 92(2): 265-270.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - W.A. van Veen, arts
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag.
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.