

Verbetermogelijkheden bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2021/40, Den Haag, 19 oktober 2021

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Computerondersteund screenen	25
01 Inleiding	7	4.1 Beschikbare COS-methoden	26
1.1 Aanleiding	8	4.2 Internationaal onderzoek naar testkenmerken	26
1.2 Adviesaanvraag	8	4.3 Beoordelingscriteria uitkomsten pilotonderzoek	27
1.3 Commissie en werkwijze	9	4.4 Laboratoriumcapaciteit	28
1.4 Leeswijzer	10	05 Advies	29
02 Zelfafnameset	12	5.1 Verbetermogelijkheden	31
2.1 Introductie zelfafnameset	13	5.2 Onderzoek voorafgaand aan integrale evaluatie	32
2.2 Validiteit en betrouwbaarheid zelfafnameset	14	Literatuur	34
2.3 Aandachtspunten en randvoorwaarden bij bredere inzet van zelfafnameset	16		
03 Doorverwijzingen	19		
3.1 Scenario's om onnodige doorverwijzingen te verminderen	20		
3.2 Aandachtspunten bij de modelschattingen	23		



samenvatting

In 2017 is het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker vernieuwd. De inzet van de vernieuwing was om het bevolkingsonderzoek effectiever en toegankelijker te maken. Voorheen werd het uitstrijkje dat vrouwen laten maken door de huisarts in het laboratorium beoordeeld op afwijkingen in de cellen van de baarmoederhals (cytologie). Sinds 2017 wordt het uitstrijkje eerst getest op typen van het humaan papillomavirus die een hoog risico geven op het ontstaan van baarmoederhalskanker (hrHPV). Alleen als de hrHPV-test positief is, vindt op het uitstrijkje cytologie plaats.

Een andere vernieuwing, naast deze zogeheten getrapte screening, is dat vrouwen die liever niet direct een uitstrijkje bij de huisarts laten maken een zelfafnameset kunnen aanvragen. Daarmee kunnen zij thuis zelf wat materiaal uit de vagina afnemen dat in een laboratorium wordt beoordeeld op hrHPV. Het doel van de zelfafnameset

is om de drempel om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek te verlagen. Als de uitslag van de hrPHV-test positief is, zal alsnog een uitstrijkje bij de huisarts gemaakt moeten worden omdat op een zelf afgenomen monster geen cytologie kan plaatsvinden.

Na de invoering van de vernieuwing in 2017 zijn de resultaten van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker zowel in ongunstige als in gunstige zin veranderd. De deelname was al laag en is verder gedaald van ongeveer 65% naar 56%. Het is onduidelijk wat daar de oorzaak van is. Ook worden er meer vrouwen naar de gynaecoloog verwezen, die achteraf geen baarmoederhalskanker of voorstada daarvan blijken te hebben (zogeheten niet klinisch relevante doorverwijzingen). Daar staat tegenover dat door de getrapte screening meer vrouwen met baarmoederhalskanker en voorstada daarvan worden gevonden.

Op verzoek van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) brengt de Gezondheidsraad advies uit over enkele specifieke mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker verder te verbeteren. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft zich gebogen over het optimaliseren van de inzet van de zelfafnameset, het terugdringen van niet klinisch relevante verwijzingen naar de gynaecoloog en over de mogelijkheden van computerondersteund screenen (COS). Een integrale evaluatie bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker volgt over een paar jaar, in 2024.

Zelfafnameset direct opsturen

Voordat de zelfafnameset in 2017 werd ingevoerd is die in een proefbevolkingsonderzoek beoordeeld. De hrHPV-test op het monster met de zelfafnameset bleek daarin gelijkwaardig aan de hrPHV-test op het uitstrijkje



door de huisarts. Sinds de invoering in 2017 wordt een andere combinatie van hrHPV-test en zelfafnameset gebruikt, die – naar nu blijkt – ook gelijkwaardige resultaten laat zien.

De commissie adviseert daarom om de zelfafnameset en het uitstrijkje bij de huisarts als gelijkwaardige opties aan te bieden. Nu wordt de zelfafnameset alleen genoemd als alternatief voor vrouwen die het uitstrijkje vervelend vinden. Volgens haar kan volledige keuzevrijheid voor *alle* vrouwen de drempel voor deelname aan het bevolkingsonderzoek aanzienlijk verlagen.

De commissie adviseert ook om alle vrouwen de zelfafnameset direct toe te sturen. Sinds de vernieuwing van het bevolkingsonderzoek heeft in 2019 ongeveer 11% van de deelnemers de zelfafnameset gebruikt. Dat is veel minder dan de 30% die er tijdens het proefbevolkingsonderzoek gebruik van maakte. Een mogelijke verklaring daarvoor is dat de deelnemers in het proefbevolkingsonderzoek de set direct

toegestuurd kregen. Sinds 2017 krijgen ze de zelfafnameset niet direct toegestuurd.

De commissie verwacht dat het aanbieden van de zelfafnameset als gelijkwaardige optie naast het uitstrijkje bij de huisarts en het direct toesturen van die set de drempel voor deelname aan het bevolkingsonderzoek zal verlagen.

Daardoor zullen er naar verwachting meer gevallen van baarmoederhalskanker voortijdig worden opgespoord – vooral omdat juist onder de vrouwen die nu niet deelnemen het risico op baarmoederhalskanker hoger is.

De commissie vindt het ook aannemelijk dat er daarnaast doelgroepspecifieke informatievoorziening en ondersteuning nodig is om het belang van deelname, inclusief alle eventueel benodigde vervolgstappen, te bevorderen.

Dat is in het bijzonder bij gebruik van de zelfafnameset van belang omdat vrouwen bij een positieve hrHPV-uitslag dan alsnog een uitstrijkje moeten laten maken bij de huisarts voor de benodigde cytologie. In het proef-

bevolkingsonderzoek gaf bijna 10% van de vrouwen die op basis van de zelfafnameset positief testten op hrHPV-test geen gehoor aan die oproep. De commissie vindt dat percentage zorgwekkend hoog, want deze vrouwen hebben immers wel een verhoogd risico op baarmoederhalskanker of voorstadia daarvan. In de praktijk sinds 2017 is dat percentage zelfs meer dan 20%. Het is volgens de commissie relevant en urgent om te onderzoeken hoe dit percentage weloverwogen kan worden teruggedrongen.

Specifiekere criteria hanteren voor doorverwijzingen

Sinds de vernieuwing van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker worden er meer vrouwen verwezen naar de gynaecoloog. Bij vrij veel van hen wordt geen baarmoederhalskanker of voorstadium daarvan gevonden. Deze vrouwen worden dus onnodig belast met ongerustheid en onderzoek. Het aantal zogeheten niet klinisch relevante doorverwijzingen kan fors omlaag door bij de hrHPV-test onderscheid te maken tussen



hrHPV-typen met een *duidelijk* verhoogd risico en hrPHV-typen met een *matig* verhoogd risico. Bij hrHPV met een *duidelijk* verhoogd risico worden vrouwen al doorverwezen als bij cytologie atypische cellen zichtbaar zijn (ASCUS ook bekend als Pap 2). In het geval van hrHPV met een *matig* verhoogd risico worden vrouwen ‘pas’ doorverwezen als er meer afwijkingen zichtbaar zijn in de cellen (HSIL ook bekend als Pap 3a2). Vrouwen met een positieve hrHPV-test die op basis van cytologie niet verwezen hoeven te worden naar de gynaecoloog, worden na enige tijd uitgenodigd voor controlecytologie. Door de termijn voor die controlecytologie te verlengen van 6 naar 12 maanden kan het aantal niet klinisch relevante doorverwijzingen nog verder omlaag volgens de commissie.

Minder doorverwijzingen betekent dat er mogelijk meer gevallen van baarmoederhalskanker gemist worden in het bevolkingsonderzoek. Volgens modelberekeningen kunnen dat er bij dit scenario jaarlijks 2 meer zijn dan bij het huidige scenario. De voordelen van het

aangepaste scenario wegen daar volgens de commissie echter ruimschoots tegenop. Het aangepaste scenario zou volgens dezelfde modelberekeningen namelijk een aanzienlijke verlaging van het aantal niet klinisch relevante doorverwijzingen bewerkstelligen (per jaar 4.265 minder) en een flinke toename van het aantal vrouwen bij wie een klinisch relevant voorstadium van baarmoederhalskanker wordt gevonden (jaarlijks 42 meer).

Overigens geldt ook hier de aanbeveling om te onderzoeken hoe het aantal vrouwen met een doorverwijzing dat uiteindelijk niet naar de gynaecoloog gaat weloverwogen omlaag kan worden gebracht.

Computerondersteund screenen invoeren

Cytologie vindt nu volledig handmatig plaats: alle preparaten worden stuk voor stuk door de laborant of de patholoog volledig beoordeeld op afwijkingen. De mogelijkheid bestaat daar een computer bij in te zetten. Bij deze zogeheten computerondersteunde screening (COS) vindt

een geautomatiseerde schifting plaats tussen ‘zeker geen’ en ‘mogelijk wel’ afwijkende cellen. Het uiteindelijke oordeel is aan de laborant of de patholoog.

De commissie adviseert om COS in te voeren onder de voorwaarde dat in een pilot wordt getoetst of COS gelijkwaardig is aan de huidige volledig handmatige screening. In die pilot gaat het niet alleen om de technische kant, maar moet er ook rekening worden gehouden met de leercurve, oftewel dat laboratoria en laboranten tijd nodig hebben om zich voor te bereiden en zich de techniek eigen te maken.

Een belangrijk voordeel van COS is dat het minder arbeidsintensief is. De commissie wijst erop dat computerondersteund screenen weliswaar minder arbeidsintensief is, maar dat het uiteindelijk niet de screeningsmethode is waarmee achterstanden worden voorkomen, dat kan alleen door ervoor te zorgen dat er structureel voldoende capaciteit is om ook eventuele pieken op te vangen.



Onderzoek voorafgaand aan integrale evaluatie

De staatssecretaris is voornemens de Gezondheidsraad in 2024 te vragen om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker integraal te evalueren. Het is van belang dat er dan voldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Daarom brengt de commissie alvast enkele zaken onder de aandacht die zeker aan bod moeten komen in de integrale evaluatie en die voor die tijd gericht onderzoek vergen. Dat geldt bijvoorbeeld voor de rol van de huisarts bij het vergroten van de toegankelijkheid van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.



01 inleiding



1.1 Aanleiding

Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker bestaat in Nederland sinds halverwege de jaren 90 van de vorige eeuw. Vrouwen tussen de 30 en 60 jaar kregen om de 5 jaar een uitnodiging voor het maken van een uitstrijkje. Dat uitstrijkje werd voorheen direct in een laboratorium beoordeeld op afwijkingen in het weefsel van de baarmoedermond (cytologie). In 2017 is het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker vernieuwd. Sindsdien is er in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker sprake van zogeheten getrapte screening waarbij het uitstrijkje eerst wordt getest op het humaan papillomavirus (HPV).

Er zijn verschillende typen HPV waarvan een flink aantal met een verhoogd risico geven op het ontstaan van baarmoederhalskanker (hrHPV). Met hrHPV-type 16 en 18 is het risico duidelijk verhoogd, met 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68 matig verhoogd. Met de hrHPV-test wordt op al deze typen hrHPV getest. Als de uitslag positief is, vindt op datzelfde uitstrijkje cytologie plaats. Vrouwen met afwijkingen worden naar de gynaecoloog verwezen.

Sinds 2017 krijgen vrouwen op een leeftijd van 30, 35, 40, 50 en 60 jaar een uitnodiging voor deelname aan het bevolkingsonderzoek. Vrouwen van 45 en 55 worden alleen uitgenodigd als ze in de vorige ronde niet deelnamen of als ze in de vorige positief testten op hrHPV. Vrouwen van

65 jaar die in de vorige ronde positief testten op hrHPV krijgen ook een uitnodiging.

Ook nieuw is dat vrouwen die liever niet direct een uitstrijkje laten maken worden gewezen op de mogelijkheid om een zelfafnameset aan te vragen. Daarmee kunnen zij thuis een monster nemen dat in een laboratorium wordt beoordeeld op hrHPV. Als dat hrHPV-positief is dan moet de vrouw de huisarts alsnog een uitstrijkje laten maken, omdat alleen daarmee cytologie kan worden gedaan.

Inzet van de vernieuwing van het bevolkingsonderzoek was meer baarmoederhalskankersterfte voorkómen en het toegankelijker maken van het bevolkingsonderzoek, vooral voor vrouwen die een uitstrijkje bij de huisarts een (te) hoge drempel vinden.

1.2 Adviesaanvraag

Na de vernieuwing in 2017 zijn de resultaten van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker zowel in ongunstige als in gunstige zin veranderd. De deelname is ongeveer 8 procentpunt gedaald van ongeveer 65% naar 56%. De oorzaak van die daling is onduidelijk. Het aantal klinisch niet-relevante doorverwijzingen naar de gynaecoloog is toegenomen sinds 2017. Daar staat tegenover dat door de getrapte screening met eerst een hrHPV-test en daarna zo nodig cytologie gemiddeld meer vrouwen met baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan worden gevonden.



Ook blijkt uit de evaluatie dat ongeveer 11% van de vrouwen die niet primair naar de huisarts gingen voor een uitstrijkje de zelfafnameset heeft gebruikt.

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) streeft ernaar om de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker verder te verbeteren en vroeg de Gezondheidsraad op 4 november 2020 hem te adviseren over de volgende vragen (geparafraseerd):

- Kan de zelfafnameset breed worden ingezet als gelijkwaardige keuze naast het uitstrijkje bij de huisarts en zo ja, onder welke voorwaarden?
- Hoe kan het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog (doorverwijzingen) verantwoord worden teruggedrongen?
- Hoe kan computerondersteund screenen (COS) met voldoende kwaliteit en betrouwbaar in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker worden ingezet?

De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.3 Commissie en werkwijze

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek gevraagd het advies op te stellen. De commissie baseert zich op wetenschappelijke publicaties en op enkele andere bronnen, zoals modellering van het Erasmus MC. Daarnaast heeft zij een aantal

deskundigen geraadpleegd. De samenstelling van commissie en deskundigen staat achter in dit advies. Dit advies is op 19 oktober 2021 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

De commissie formuleert het advies op basis van het normatieve kader voor verantwoorde screening zoals de Gezondheidsraad dat in 2008 heeft beschreven in het advies *Screening: tussen hoop en hype*.¹ Dit kader is afgeleid van de uitgangspunten voor verantwoorde screening van Wilson en Jungner. Het geeft de uitgangspunten voor de beoordeling aan de hand van de criteria, het is geen beslismodel.



Uitgangspunten van het normatieve kader voor verantwoorde screening zoals samengevat in *Screening: tussen hoop en hype*¹

- Screening moet gericht zijn op een *belangrijk gezondheidsprobleem*.
- *Nut-risicoverhouding*: het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende ziekte(n) of aandoening(en) bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening altijd ook kan hebben.
- *Betrouwbaar en valide instrument*: de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd.
- *Respect voor autonomie*: deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moeten in overeenstemming zijn met patiëntenrechten.
- *Doelmatig gebruik van middelen*: met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

- Het screenen op hrHPV-typen waarvan bekend is dat ze een duidelijk of matig verhoogd risico geven op baarmoederhalskanker kan met valide en betrouwbare tests.
- Na een positieve hrHPV-test direct verwijzen naar de gynaecoloog verhoogt het risico op foutpositieve uitslagen en dus onnodige doorverwijzingen. Met getrapte screening (na een positieve hrHPV-test, eerst cytologie) is het aantal onnodige doorverwijzingen lager.
- Veel vrouwen vinden het intieme onderzoek een hoge drempel voor deelname aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.
- Deelname aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is laag, vooral 'onder jongere vrouwen, vrouwen van niet-westerse herkomst, met lagere sociaaleconomische status of stedelijker woonomgeving'.³ De vraag is of het bevolkingsonderzoek voor hen voldoende toegankelijk is en of zodoende de benodigde middelen rechtvaardig worden verdeeld.

Op basis van de eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker beschouwt de commissie een aantal zaken als gegeven:^{2,3}

- Baarmoederhalskanker is een belangrijk gezondheidsprobleem.
- Vroege opsporing kan voortijdig overlijden aan baarmoederhalskanker voorkomen bij een deel van de vrouwen die meedoen aan het bevolkingsonderzoek.



1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 komt de bredere inzetbaarheid van de zelfafnameset aan bod. De vraag over het verminderen van het aantal doorverwijzingen wordt in hoofdstuk 3 besproken. Hoofdstuk 4 gaat over de mogelijkheden om met computerondersteund screenen tijdelijke achterstanden te voorkomen. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies over deze verbetermogelijkheden in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Ze geeft daar ook enkele onderzoeksaanbevelingen voor de integrale evaluatie van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, die de staatssecretaris heeft aangekondigd voor 2024.



02 zelfafnameset



De hrHPV-test die wordt uitgevoerd op materiaal dat met de zelfafnameset is afgenomen, is gelijkwaardig aan die op het uitstrijkje bij de huisarts. Door de zelfafnameset direct toe te sturen en als gelijkwaardige optie naast het uitstrijkje aan te bieden wordt het gebruik ervan toegankelijker. Dat zal naar verwachting de drempel voor deelname aan het bevolkingsonderzoek verlagen. Als daardoor meer vrouwen met gemiddeld een hoger risico op baarmoederhalskanker kiezen voor deelname is dit ook doelmatiger (kosteneffectiever en rechtvaardiger).

2.1 Introductie zelfafnameset

In 2011 adviseerde de Gezondheidsraad in het advies *Screening op baarmoederhalskanker* om een zelfafnameset in te zetten in het bevolkingsonderzoek.² Het zou vrouwen kunnen helpen die de drempel te hoog vinden om zonder klachten naar de huisarts te gaan voor een uitstrijkje. Het vaginaal materiaal dat vrouwen daarmee zelf afnemen kan getest worden op hrHPV in een laboratorium. Bij een negatieve uitslag (geen hrHPV) hoeven vrouwen niet naar de huisarts. Bij een positieve uitslag (wel hrHPV) moet eerst cytologie plaatsvinden, omdat de kans op een foutpositieve uitslag op basis van alleen een positieve hrHPV-test te hoog is. Omdat op zelf afgenomen vaginaal materiaal alleen een hrHPV-test mogelijk is en geen cytologie, moet de vrouw dan alsnog een uitstrijkje laten maken bij de huisarts. Op basis van proefbevolkingsonderzoek vond de Gezondheidsraad aannemelijk dat de drempel dan lager is.^{2,4-6}

Vanaf 2017 is een zelfafnameset opgenomen in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. In proefbevolkingsonderzoek met een zelfafnameset (PROTECT1 en -2) maakte bijna 30% van de vrouwen die niet direct reageerden op de oproep om een uitstrijkje te laten maken bij de huisarts (non-responders) later wel gebruik van een zelfafnameset.^{7,8} Hoewel een directe vergelijking tussen de resultaten van het proefbevolkingsonderzoek en van het huidige bevolkingsonderzoek niet goed mogelijk is, is wel duidelijk dat in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker vooralsnog veel minder vrouwen gebruikmaken van de zelfafnameset. Van de uitgenodigde vrouwen die *geen* uitstrijkje hebben laten maken, heeft tussen de 7% en 10% de zelfafnameset gebruikt, zie tabel 1.

Tabel 1 Aantal en percentage zelfafnameset van alle uitgenodigde vrouwen van 2017-2019

Jaar	Uitgenodigd	Uitstrijkje	Non-responders	Zelfafnameset (als percentage van het aantal vrouwen dat geen uitstrijkje heeft laten maken)
2017	824.822	397.300	427.522	29.524 (6,9%)
2018	799.096	429.346	369.750	31.172 (8,4%)
2019	807.629	413.632	393.997	38.992 (9,9%)

Tussen 2017 en 2019 werden vrouwen alleen gewezen op de mogelijkheid om een zelfafnameset aan te vragen. De Gezondheidsraad had geadviseerd om de zelfafnameset direct toe te sturen naar de non-responders, zoals het geval was in het proefbevolkingsonderzoek.² Dat zou het verschil kunnen verklaren. Het moeten aanvragen van de



zelfafnameset is immers een extra drempel, vooral voor vrouwen die toch al moeite hebben om hun deelname-intentie daadwerkelijk uit te voeren.⁹

2.2 Validiteit en betrouwbaarheid zelfafnameset

Om te mogen worden toegepast in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker moet een hrHPV-test voldoen aan een aantal validiteits- en betrouwbaarheidsvoorwaarden – de zogeheten ‘Meijer-criteria’ (naar een van de opstellers daarvan).¹⁰ De criteria worden ondertussen enigszins aangepast en aangescherpt toegepast.¹¹ De aanpassing betreft de referentietests, omdat de oorspronkelijke tests niet meer worden gebruikt. De aanscherping betreft het opsporen van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), een voorstadium van baarmoederhalskanker.¹²

CIN wordt vastgesteld door de patholoog op basis van weefsel dat de gynaecoloog heeft afgenomen bij vrouwen die op basis van cytologie zijn doorverwezen. Oorspronkelijk had de validatie van de hrHPV-test betrekking op de sensitiviteit en specificiteit voor matige afwijkingen (CIN2) en nu vindt verschuiving plaats richting validatie op ernstige afwijkingen (CIN3) en baarmoederhalskanker, samen aangeduid als CIN3+.¹¹

De benchmarks voor de testwaarden zijn minimaal 90% van de referentietest voor de sensitiviteit voor CIN3+ (relatieve sensitiviteit) en minimaal 98% van de referentietest voor de specificiteit voor CIN3+ (relatieve specificiteit). Om die testwaarden met voldoende betrouwbaarheid vast te

kunnen stellen is vastgelegd welk soort en aantal monsters in de validatie nodig zijn. Daarnaast zijn er nog benchmarks waaraan moet worden voldaan tussen laboratoria en binnen één laboratorium door in een bepaalde periode tests te herhalen. In 2020 voldoen 11 hrHPV-tests op basis van uitstrijkjes door de huisarts aan de criteria.¹¹

Sensitiviteit en specificiteit

De *sensitiviteit* verwijst naar de gevoeligheid van de test: de mate waarin de test vrouwen met een voorstadium van baarmoederhalskanker daadwerkelijk identificeert als positief.

De *specificiteit* is de mate waarin de test vrouwen zonder voorstadium van baarmoederhalskanker daadwerkelijk identificeert als negatief.

De oorspronkelijke validatiecriteria zijn internationaal opgesteld op basis van materiaal van uitstrijkjes door de huisarts. De aanpassingen hebben er nog niet toe geleid dat de criteria internationaal ook zijn vastgesteld voor materiaal van de zelfafnamesets. De commissie vindt aannemelijk dat dit wel zal gebeuren, en accepteert daarop vooruitlopend de validatiecriteria ook voor hrHPV-tests op zelf afgenomen materiaal met zelfafnamesets.

2.2.1 Verschillen tussen proefbevolkingsonderzoek en praktijk

In het proefbevolkingsonderzoek waren de resultaten van de hrHPV-test op het uitstrijkje bij de huisarts en op materiaal van de zelfafnameset nagenoeg gelijk.¹³⁻¹⁵ In het bevolkingsonderzoek sinds 2017 voldoet de



gebruikte combinatie hrHPV-test en zelfafnameset ruimschoots aan de validatiecriteria: zowel de relatieve sensitiviteit van 94% en de relatieve specificiteit van 102% zijn hoger dan de benchmarks van respectievelijk 90% en 98%.¹⁶ Een omrekening van relatieve naar absolute sensitiviteit en specificiteit is niet eenvoudig, daar moeten verschillende aannames voor worden gedaan. De commissie schat dat in het bevolkingsonderzoek sinds 2017 de sensitiviteit van de hrHPV-test met de zelfafnameset circa 3,7 procentpunt lager is dan met het uitstrijkje bij de huisarts (resp. 99,9% en 96,2%) en de specificiteit 2,5 procentpunt hoger dan van het uitstrijkje (resp. 92,3% en 94,8%). Daarbij is de nut-risicoverhouding zeker zo gunstig: de positief voorspellende waarde (PVW) voor CIN3+ is na doorverwijzing 26,7% voor het primaire uitstrijkje en 36,6% voor de zelfafnameset.^{10,17} Daarom beoordeelt de commissie het uitstrijkje bij de huisarts en de zelfafnameset als gelijkwaardig.

Positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde

De *positief voorspellende waarde* (PVW) verwijst naar de kans op baarmoederhalskanker of een voorstadium bij vrouwen met een positieve testuitslag.

De *negatief voorspellende waarde* (NVW) verwijst naar de kans dat een vrouw met een negatieve testuitslag inderdaad geen baarmoederhalskanker of een voorstadium daarvan heeft.

Onderzoek maakt aannemelijk dat de kleine verschillen tussen de praktijk en het proefbevolkingsonderzoek samenhangen met het feit dat deze zelfafnameset en hrHPV-test destijds niet als combinatie zijn

gevalideerd.¹⁶ In 2022 wordt de hrHPV-test opnieuw aanbesteed in combinatie met de zelfafnameset, omdat niet zeker is dat iedere andere zelfafnameset met iedere ander hrHPV-test ook gelijkwaardig zal zijn.

2.2.2 Screeningsinterval voor vrouwen van 40 en 50

Na een negatieve hrHPV-test hoeven vrouwen langere tijd niet gescreend te worden, omdat resultaten van de POBASCAM-studie hebben uitgewezen dat de kans op CIN3+ binnen 5 jaar na een negatieve hrHPV-test veel lager is (0,2 procent) dan voorheen na negatieve cytologie (0,8 procent).^{2,18} Na 2011 is ook in de literatuur de veiligheid van een interval langer dan 5 jaar verder onderstreept.^{19,20} Sinds 2017 wordt voor vrouwen van 40 en 50 na een negatieve hrHPV-test een interval van 10 jaar aangehouden (voor vrouwen onder de 40 jaar 5 jaar). Omdat de commissie de zelfafnameset als gelijkwaardig aan het uitstrijkje beoordeelt, acht zij ook gelijke screeningsintervallen verantwoord.^{10,12}

Daarbij zou een screeningsinterval van 5 jaar in plaats van 10 jaar voor vrouwen van 40 en 50 ongunstig zijn voor de nut-risicoverhouding en doelmatigheid. Want volgens modellering door het Erasmus MC zouden dan bijna 30.000 vrouwen na een zelfafnameset belast worden met een extra screening en zouden er 500 een foutpositieve uitslag krijgen, terwijl er bij hooguit 2 vrouwen extra baarmoederhalskanker zou worden opgespoord in het bevolkingsonderzoek die anders buiten het bevolkingsonderzoek wordt gevonden. Als baarmoederhalskanker buiten



het bevolkingsonderzoek wordt gevonden, betekent dat nog geen voortijdig overlijden aan baarmoederhalskanker: diverse vrouwen zullen er desondanks aan overlijden of zouden het ook zonder bevolkingsonderzoek hebben overleefd.

2.3 Aandachtspunten en randvoorwaarden bij bredere inzet van zelfafnameset

De zelfafnameset is ingezet om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker toegankelijkheid te vergroten, vooral voor vrouwen voor wie een uitstrijkje bij de huisarts anders een (te) hoge drempel is. Proefbevolkingsonderzoek toonde aan dat dit inderdaad zo kan werken.^{2,4-6} Sinds 2017 is de deelname aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker niet toegenomen maar gedaald van 65% naar bijna 56%, wat overigens niet aan de zelfafnameset hoeft te liggen.^{17,21,22} De staatssecretaris noemt in de adviesaanvraag juist verschillende scenario's om met een bredere inzet van de zelfafnameset de toegankelijkheid van het bevolkingsonderzoek te vergroten (geparafraseerd):

- Direct alle vrouwen aanbieden om een zelfafnameset aan te vragen, als alternatief naast het uitstrijkje bij de huisarts;
- Non-responders een zelfafnameset proactief opsturen, oftewel niet pas op aanvraag;
- Alle 30-jarigen een zelfafnameset direct meesturen met de eerste uitnodiging.

Volgens de commissie is het meest gunstige scenario om *alle* vrouwen de zelfafnameset direct toe te sturen en als gelijkwaardige optie naast het uitstrijkje bij de huisarts aan te bieden. Hiermee wordt de autonomie van vrouwen versterkt. De commissie verwacht dat dat – en het gemak van de set niet zelf hoeven aanvragen – de drempel verlaagt voor vrouwen die nu niet deelnemen.

Naar verwachting zullen de totale kosten van het bevolkingsonderzoek door deze aanpassing niet stijgen. Een hogere deelname leidt tot hogere totale kosten, maar daar staan ook besparingen tegenover. De zelfafnameset met hrHPV-test is goedkoper dan een uitstrijkje bij de huisarts met een hrHPV-test. Als naar verwachting juist vrouwen met gemiddeld een hoger risico op baarmoederhalskanker dan vaker deelnemen, zal dat in deze groep ook leiden tot meer gezondheidswinst. Daarmee zou het bevolkingsonderzoek doelmatiger zijn: kosteneffectiever (minder kosten per voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar) en vooral rechtvaardiger, mede omdat dan meer middelen terecht komen bij vrouwen met een hoger risico.

De commissie vindt het bij uitstek passen bij het Centrum voor bevolkingsonderzoek van het RIVM (CvB) om een implementatieplan te maken. Zij noemt daarbij enkele randvoorwaarden.



2.3.1 Vrijwillige en verantwoorde keuze

De commissie wijst erop dat meer nadruk op vrije keuze niet automatisch alleen maar voordelen heeft, het kan ook nadelen hebben.²³ In de informatievoorziening over het bevolkingsonderzoek ligt veel nadruk op vrijwillige deelname. Dat kan bij vrouwen de indruk wekken dat niet zo zeker is dat deelname een verantwoorde keuze is. Die indruk zou versterkt kunnen worden wanneer de vrije keuze tussen typen tests wordt benadrukt, zodat juist de twijfel wordt versterkt in plaats van autonomie. De commissie vindt daarom dat met een heldere boodschap, die begrijpelijk is voor alle lagen van de bevolking, mag worden benadrukt dat deelname aan bevolkingsonderzoek een verantwoorde keuze is, niet alleen een vrijwillige keuze.

2.3.2 Informatievoorziening op maat

Het is volgens de commissie van belang dat de informatievoorziening is toegespitst op de informatiebehoeften van verschillende doelgroepen. Doelgroepenonderzoek maakt aannemelijk dat subgroepen vrouwen verschillende informatiebronnen nodig hebben toegespitst op hun specifieke behoeften om een vrijwillige weloverwogen keuze te maken voor screening en voor de screeningstest.²⁴ Het gaat dan niet alleen om folders en brieven en nieuwe (digitale) informatiebronnen. Huisartsen en huisartsassistenten worden daarbij als goed geïnformeerde bron van informatie, ook door jongere vrouwen, nog steeds belangrijk gevonden.

Onderzoek laat zien dat subgroepen, zoals vrouwen met lage gezondheidsvaardigheden, die nu vaker niet meedoen aan het bevolkingsonderzoek en die gemiddeld een hoger risico hebben op baarmoederhalskanker, baat kunnen hebben bij een duidelijke rol voor de huisarts in het bevolkingsonderzoek.²⁵⁻²⁸ Als ze al van de zelfafnameset hebben gehoord, voelen vooral vrouwen met lage gezondheidsvaardigheden zich om verschillende redenen onzeker over zelfafname.²⁹ Bovendien wordt de zelfafnameset nu gepresenteerd als een alternatief alleen voor vrouwen die het uitstrijkje heel vervelend vinden. Huisartsen en huisartsassistenten kunnen daarin ondersteunen met uitleg over bevolkingsonderzoek en de keuze tussen de verschillende screenings-tests, en mogelijk ook bij het maken van een afspraak. Dat sluit aan bij het advies van de Gezondheidsraad uit 2011 om 'meer huisartsen meer te betrekken' (als het ware een variant op wat veel huisartsen vroeger deden, namelijk zelf de uitnodigingen versturen). Het zou goed kunnen dat vergelijkbare initiatieven met ondersteunende buurtactiviteiten voor vaccinatie tegen Covid-19 nog aanvullende mogelijkheden bieden om (vrijwillige en weloverwogen) deelname te bevorderen. De (optimale) rol voor de huisarts en andere initiatieven is mede afhankelijk van de opzet van het bevolkingsonderzoek en zal daarom in ieder geval moeten worden afgestemd op de geadviseerde toegankelijkheid van de zelfafnameset en met de huisartsen.



2.3.3 Ongebruikte tests

De zelfafnameset direct toesturen (analoog aan de ontlastingstest in het bevolkingsonderzoek darmkanker) zal tot meer ongebruikte tests leiden. Het is echter onmogelijk om een ongebruikte test alsnog door een ander te laten gebruiken, alleen al omdat de test via labels is gekoppeld aan één vrouw. Bovendien kan niet worden vastgesteld of de test tussen versturen en retourontvangst steeds goed is behandeld en opgeslagen, zodat de kwaliteitseisen niet kunnen worden gegarandeerd.

Voor de commissie weegt het vergroten van de toegankelijkheid van het bevolkingsonderzoek zwaarder dan het bezwaar dat ongebruikte tests in het afval belanden. Mogelijk kan het aantal ongebruikte tests wel beperkt worden door vrouwen voorafgaand aan de eigenlijke uitnodiging in de gelegenheid te stellen om af te zien van een zelfafnameset (omdat zij toch naar de huisarts gaan voor een uitstrijkje of überhaupt niet willen deelnemen). De commissie kan geen inschatting maken van het verwachte effect daarvan, omdat dit van veel factoren afhankelijk kan zijn. Mocht dit worden overwogen, dan is implementatieonderzoek aangewezen.

2.3.4 Uitstrijkje na positieve zelfafnameset

Is een zelfafnameset hrHPV-positief, dan moet de vrouw voor cytologie alsnog een uitstrijkje laten maken bij de huisarts. In het proefbevolkingsonderzoek (PROTECT 1 en 2) gaf bijna 10% van de vrouwen

met een positieve hrHPV-test van de zelfafnameset daar geen gehoor aan^{7,8}. De commissie vindt dat percentage zorgwekkend hoog, want in PROTECT2 was hun risico op CIN3+ ongeveer 12% (81 van de 652). Sinds 2017 geeft zelfs meer dan 20% van de vrouwen met een positieve hrHPV-test van de zelfafnameset geen gehoor aan de oproep om een uitstrijkje te laten maken. Daarom is het volgens de commissie relevant en urgent om te onderzoeken waarom vrouwen geen gehoor geven aan de oproep om een uitstrijkje te laten maken na een positieve hrHPV-test en hoe ze (vrijwillig en weloverwogen) aangemoedigd kunnen worden dat wel te doen.



03 doorverwijzingen



Het aantal niet klinisch relevante verwijzingen naar de gynaecoloog kan fors omlaag door doorverwijzing na een positieve hrHPV-test niet alleen af te laten hangen van de uitslag van de cytologie, maar ook van het type hrHPV. Dat aantal kan nog verder omlaag door de controletermijn te verlengen voor vrouwen met een positieve hrHPV-test die niet worden verwezen. Dan zullen veel minder vrouwen onnodig worden doorverwezen, terwijl er geen of hooguit een paar gevallen van baarmoederhalskanker niet binnen maar buiten het bevolkingsonderzoek worden gevonden. De commissie sluit niet uit dat er op termijn nog verdere verbetering van de nut-risicoverhouding mogelijk is op grond van nadere gegevens met andere interventies, zoals eveneens hrHPV-typering bij de controle.

3.1 Scenario's om onnodige doorverwijzingen te verminderen

Het centrale doel van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is voortijdige sterfte van vrouwen aan baarmoederhalskanker verlagen met een gunstige nut-risicoverhouding, respect voor autonomie en geborgde doelmatigheid. De vernieuwing van het bevolkingsonderzoek in 2017 levert weliswaar meer gezondheidswinst op, maar ook een groter aantal doorverwijzingen naar de gynaecoloog. Meer dan voorheen worden vrouwen doorverwezen die uiteindelijk geen (voorstadium van) baarmoederhalskanker blijken te hebben. Ze worden daardoor onnodig belast met onder andere stress en onnodig vervolgonderzoek.

Doorverwijzingen naar de gynaecoloog gebeuren op basis van een uitstrijkje met daarop cytologie van de baarmoedermond. Er zijn verschillende classificaties om aan te geven of en in welke mate de cellen in het materiaal afwijkend zijn, zie tabel 2.

Tabel 2 Cytologische classificatie volgens Pap en Bethesda (vereenvoudigd).³⁰

Pap	Bethesda
0	Niet te beoordelen
1	Geen afwijkingen
2	ASCUS (atypische squameuze cellen van onbepaalde betekenis)
3a1	LSIL (laaggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie)
3a2	HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie)
3b, 4 en 5	HSIL, AIS (adenocarcinoma in situ) en invasief baarmoederhalskanker

In expertmeetings van het CvB van het RIVM zijn een flink aantal interventies en strategieën bedacht, die zijn gecombineerd in scenario's die door het Erasmus MC zijn doorgerekend met het MISCAN-model.³¹⁻³³ De commissie heeft in haar overwegingen over de scenario's de modeluitkomsten kritisch beschouwd en rekening gehouden met de onzekerheden in de uitkomsten die nu eenmaal altijd gepaard gaan met modellering.

Sinds 2017 worden alle hrHPV-positieve vrouwen vanaf ASCUS (Pap 2) doorverwezen naar de gynaecoloog, direct of na controlecytologie op 6 maanden. De commissie vindt het scenario met doorverwijzing afhankelijk van hrHPV-type en cytologie het meest overtuigend om het aantal

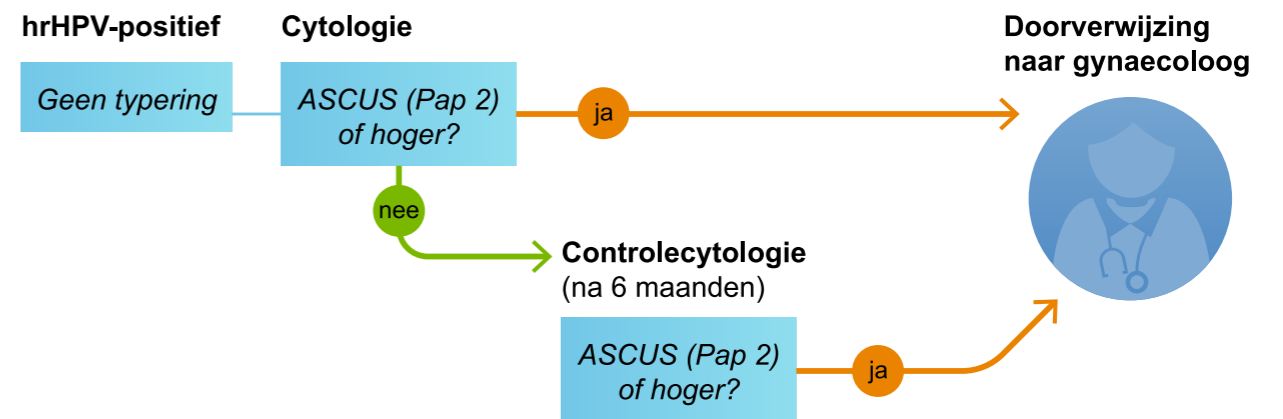


onnodige doorverwijzingen te verminderen. Daarin worden vrouwen die bij de primaire test (op uitstrijkje of zelfafnameset) positief testen op hrHPV-typen met duidelijk verhoogd risico (HPV-16 en HPV-18) verwezen vanaf ASCUS (Pap 2). Vrouwen met hrHPV-typen met een matig verhoogd risico worden vanaf HSIL (Pap 3a2) doorverwezen.

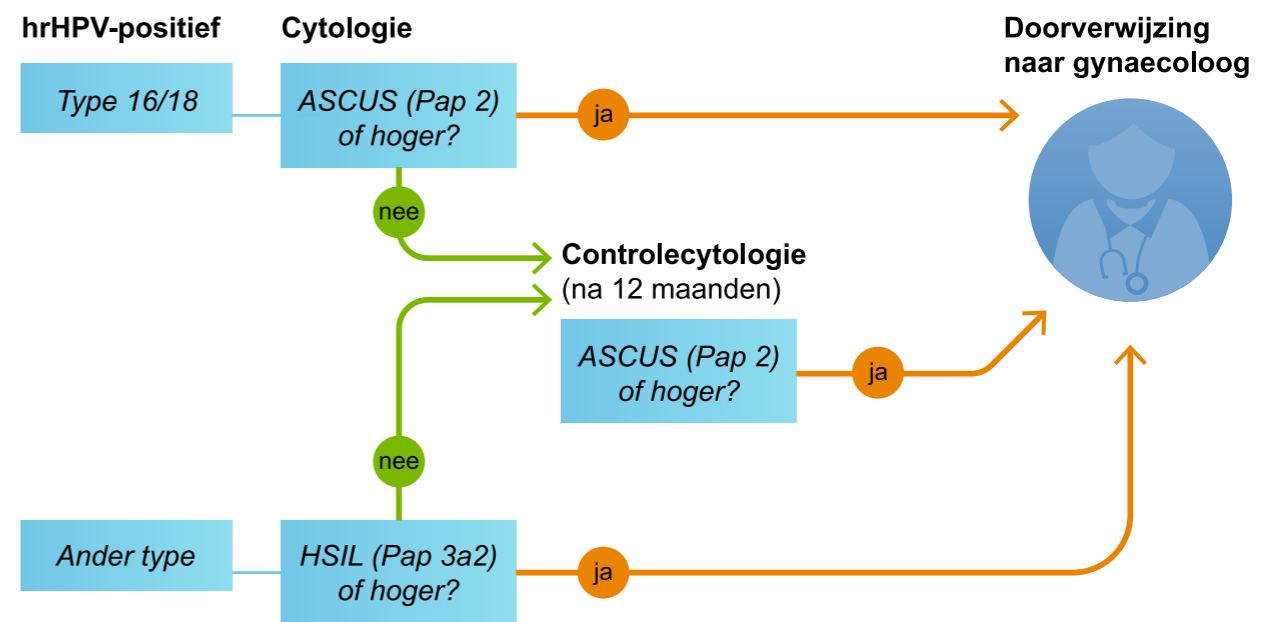
Ook de controletermijn wordt aangepast in het scenario dat de commissie adviseert: sinds 2017 krijgen vrouwen met een positieve hrHPV-test die niet worden verwezen op grond van cytologische afwijkingen een controlecytologie aangeboden na 6 maanden, dat worden 12 maanden. Na die controlecytologie volgt verwijzing vanaf ASCUS – zonder hrHPV-typering. Het stroomdiagram van het huidige en het door de commissie geadviseerde scenario staan in figuur 1 en de model-schattingen in tabel 3.

In het voorgestelde scenario hangen doorverwijscriteria af van type hrHPV

Huidig scenario



Geadviseerd scenario



Figuur 1 Vergelijking tussen huidige doorverwijsscenario en voorgesteld scenario



Tabel 3 Modelschattingen van de gemiddelde data per jaar over 4 jaar van 2023 tot 2026 met de aantallen van en het absolute (Δ) en procentuele (%) verschil tussen het huidige en het geadviseerde scenario.

Uitkomst	Nu	Advies	Δ	%
Doorverwijzingen	12.943	8.678	-4.265	-33%
CIN2	2.013	1.682	-331	-16%
CIN3	2.201	2.243	42	2%
Baarmoederhalskanker				
• in bevolkingsonderzoek	178	176	-2	-1%
• buiten bevolkingsonderzoek	550	552	2	0%
N to Refer* CIN3+	5	4	-1,9	-34%
N to Refer* Baarmoederhalskanker	73	49	-23	-32%
Kosten**	48	46	-€ 2,1	-4%

* Het aantal (N) vrouwen dat wordt doorverwezen (referred) om één vrouw met CIN3+ (CIN3 of baarmoederhalskanker) of baarmoederhalskanker te vinden.

** Kosten in miljoenen €

In het huidige scenario (kolom Nu) worden jaarlijks naar schatting van het Erasmus MC 12.943 vrouwen doorverwezen naar de gynaecoloog. Naar schatting worden in het door de commissie geadviseerde scenario (kolom Advies) per jaar 4.265 minder vrouwen doorverwezen (12.943 – 8.678), die niet zouden worden belast met de daarmee gepaard gaande (veelal onnodige) stress en het onderzoek door de gynaecoloog.

Ook wordt er dan wel bij 42 meer vrouwen CIN3 gevonden (2.243 – 2.201), maar bij 2 vrouwen minder (178 – 176) baarmoederhalskanker binnen het bevolkingsonderzoek. Dat wil niet zeggen dat die 2 vrouwen met baarmoederhalskanker buiten het bevolkingsonderzoek daaraan zullen overlijden en dat die 42 vrouwen met CIN3 juist wel baarmoederhalskanker zullen overleven. Want van de vrouwen met

baarmoederhalskanker of CIN3 in het bevolkingsonderzoek overlijden sommige desondanks aan baarmoederhalskanker, anderen zouden het ook zonder bevolkingsonderzoek hebben overleefd, en bij weer anderen (met name met CIN3) zou baarmoederhalskanker zonder bevolkingsonderzoek gedurende hun leven nooit aan het licht zijn gekomen (overdiagnose).³⁴ Alles afwegende, waaronder de volgende aandachtspunten in 3.2, kwalificeert de commissie de nut-risicoverhouding van het door haar geadviseerde scenario als gunstig.

Over de aanpassing van controleprocedure merkt de commissie twee zaken specifiek op. Ten eerste hangt in het geadviseerde scenario verwijzing bij de controle niet af van het hrHPV-type. Er is een strategie gemodelleerd waarin ook bij controlecytologie het afhankelijk is van het type hrHPV of vrouwen vanaf ASCUS of vanaf HSIL worden doorverwezen. Dat zou gunstig zijn, maar omdat er sinds 2017 bij de controle niet op hrHPV wordt getest, kan dit niet met directe data worden ondersteund. Daarom vindt de commissie het nu nog niet verantwoord dat aan het scenario toe te voegen. Door (eventueel regionaal) bij controlecytologie enige jaren (mede afhankelijk van de omvang van de regio's) wel alvast hrHPV-tests en typering te doen maar de doorverwijzing daar niet vanaf te laten hangen, kan de benodigde praktijkdata alsnog worden verzameld. Zo'n onderzoek is geen extra belasting voor vrouwen, omdat de hrHPV-test op hetzelfde materiaal kan worden gedaan dat bij het uitstrijkje voor cytologie wordt afgenomen. Ten tweede



is er volgens de Europese richtlijn van 2015 onvoldoende bewijs om één aanpak te adviseren voor ieder bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.³⁵ De controletermijn is mede afhankelijk van de test die bij de controle wordt gedaan: voor controle met cytologie wordt een termijn van 6 tot 12 maanden verantwoord geacht en voor controle met een hrHPV-test minimaal 12 maanden.³⁶ Door de uitkomsten van de langere controletermijn van 12 maanden te monitoren en te combineren met het aanbevolen onderzoek naar hrHPV-tests bij de controle kan na enige jaren worden overwogen of de data aanleiding geven om de controleprocedure verder aan te scherpen.

3.2 Aandachtspunten bij de modelschattingen

De commissie geeft enkele aandachtspunten mee bij de modelschattingen, die uitdrukkelijk niets afdoen aan de positieve beoordeling van de nut-risicoverhouding door de commissie.

Ten eerste schat de commissie in dat de 33% afname in doorverwijzingen die in de modellering van het geadviseerde scenario is aangehouden (flink) kan zijn overschat. Aan modelleringen liggen nu eenmaal aannames ten grondslag, maar de commissie kan zich voorstellen dat bij deze aanname onvoldoende rekening is gehouden met spontane regressie van cytologische afwijkingen (afhankelijk van de geobserveerde cytologische afwijking) en met de specificiteit van de hrHPV-test. Ook zijn er nu alleen nog maar resultaten van de eerste ronde van het vernieuwde

bevolkingsonderzoek, simpelweg omdat de tweede ronde pas in 2022 begint – 5 jaar na 2017. In de tweede ronde zullen er minder vrouwen met afwijkingen over zijn en zal bij gevolg ook het aantal doorverwijzingen lager zijn.

Ten tweede merkt de commissie op dat veel doorverwezen vrouwen niet naar de gynaecoloog gaan: in 2019 gemiddeld 32%.¹⁷ De commissie vindt dat een zorgwekkend hoog percentage, omdat hun risico op CIN3+ 27,3% was. Bij ruim 1 op 4 van deze vrouwen treedt dan immers uitstel of zelfs afstel op van de diagnose van klinisch relevante afwijkingen. Om het bevolkingsonderzoek te verbeteren zou daarom volgens de commissie niet alleen moeten worden onderzocht hoe het aantal doorverwijzingen omlaag kan, maar vooral ook hoe het aantal vrouwen dat gehoor geeft aan de doorverwijzing omhoog kan (tenzij dat een weloverwogen vrijwillig keuze is).

Tot slot wijst de commissie erop dat in 2023 de eerste gevaccineerde vrouwen instromen in het bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie is de 95%-bescherming door vaccinatie die in het model is aangehouden nog aan de lage kant. In het advies *Vaccinatie tegen HPV* schrijft de Gezondheidsraad te verwachten dat vaccinatie 98% bescherming biedt tegen hrHPV-16 en -18.³⁷ Verder gaat de raad ervan uit dat vaccinatie ook een zogeheten kruisbescherming biedt van 62% tegen de typen 31, 33 en 45, wat niet is meegenomen in de modelschattingen.



Voor de groepsbescherming van niet-gevaccineerde vrouwen noemt de Gezondheidsraad geen percentage. De 15% groepsbescherming in het model beïnvloedt de uitkomsten nauwelijks. Een hogere groepsbescherming zou vooral nog gunstiger uitpakken voor het geadviseerde scenario met hrHPV-typing. Ook is daarmee het bevolkingsonderzoek deels voorbereid op de monitoring van resultaten per hrHPV-type van gevaccineerde vrouwen.



04 computerondersteund screenen



Computerondersteund screenen (COS) kan naar verwachting zonder verlies aan kwaliteit helpen om achterstanden door (tijdelijke) capaciteitsproblemen te verhelpen. Laboratoria en laboranten moeten zich wel eerst goed kunnen voorbereiden. Om op langere termijn capaciteitsproblemen te voorkomen, is – ook met COS – structurele overcapaciteit nodig.

4.1 Beschikbare COS-methoden

COS is al decennia geleden bedacht, het was alleen niet goed uitvoerbaar zonder de techniek van dunnelaagcytologie (DLC) en de rekenkracht van modernere computers.³⁸ Sinds 2017 is in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker wel gestart met DLC, maar nog niet met COS. Cytologie is nog volledig handmatig, dat wil zeggen: de preparaten worden stuk voor stuk door de laborant of de patholoog beoordeeld op afwijkingen. Overigens blijft het uiteindelijke oordeel ook bij COS aan de laborant of de patholoog. COS betekent vooralsnog alleen een geautomatiseerde schifting tussen ‘zeker geen’ en ‘mogelijk wel’ afwijkende cellen, waarmee arbeid en dus kosten kunnen worden bespaard.

Er zijn momenteel twee COS-methoden in de Verenigde Staten goedgekeurd door de *Food and Drug Administration (FDA approved)* en met een CE-certificaat voor toepassing in Europa. ThinPrep® Imaging System van de firma Hologic en het FocalPoint™ Guided Screening Imaging System van de firma BD Diagnostics. In dit advies wordt alleen

nader ingegaan op de techniek en toepassing van Thinprep®, omdat alleen daarmee in Nederland enige ervaring is – buiten het bevolkingsonderzoek. Bij ThinPrep® wordt het objectglasje van een DLC-preparaat gescand en selecteert het beeldvormingsapparaat aan de hand van een algoritme 22 gezichtsvelden met mogelijk verdachte objecten (cellen en groepen). De coördinaten daarvan worden per objectglasje opgeslagen en later door de laborant beoordeeld onder een microscoop. Vertoont geen van de als mogelijk verdacht aangemerkte velden afwijkingen, dan hoeft het preparaat niet verder gescreend te worden en is de uitslag negatief. Is er tenminste één afwijkende cel gezien, dan volgt alsnog een handmatige screening van het volledige preparaat.³⁹

4.2 Internationaal onderzoek naar testkenmerken

Uit internationaal onderzoek blijkt dat COS niet onderdoet voor volledig handmatig screenen. Volgens recente studies zou COS zelfs wat specifiekere kunnen zijn, een iets hogere PVW kunnen hebben en minder vaak tot niet te beoordelen tests kunnen leiden.

In eerdere studies leek COS soms wat minder goed te presteren dan handmatige screening, maar in veel van die studies was onder andere onvoldoende rekening gehouden met de leercurve binnen laboratoria. Het kost tijd om nieuwe technieken te leren toepassen. Latere studies en studies waarin later alsnog onderscheid is gemaakt tussen vroegere en



latere resultaten, maken aannemelijk dat wanneer laboranten meer ervaring hebben met de techniek de prestaties toenemen.⁴⁰⁻⁴³

Palmer zag vrij recent hoge variatie in sensitiviteit, specificiteit en vooral PVW tussen de 6 laboratoria die meededen aan zijn studie.⁴⁴ De PVW van COS varieerde tussen de 42% en 94% en de PVW van handmatig screenen had een bijna net zo'n brede range (42% - 91%). Kijkende naar het gemiddelde zou de PVW van COS hoger lijken (69%) dan van handmatig screenen (64%), maar door de grote ranges zou dat geen verantwoorde conclusie zijn (ondanks een statistisch significant betrouwbaarheidsinterval).

4.3 Beoordelingscriteria uitkomsten pilotonderzoek

De grote variatie in de resultaten met COS die uit de verschillende studies naar voren komen, maakt duidelijk dat het van belang is laboranten eerst de gelegenheid te geven zich een nieuwe methode eigen te maken, voordat de methode in de praktijk wordt ingezet. Dit kan aan de hand van een pilotonderzoek, dat volgens de commissie altijd nodig is voordat implementatie van een nieuwe laboratoriumtest of -procedure overwogen kan worden voor het bevolkingsonderzoek. Alleen als de resultaten (tenminste) gelijkwaardig zijn aan de geldende standaard, kan implementatie aan de orde zijn.

Uitkomstvariabelen die in ieder geval moeten worden geëvalueerd zijn de sensitiviteit, specificiteit, NVW en PVW van de nieuwe methode ten opzichte van de bestaande. Andere kwaliteitskenmerken die beoordeeld moeten worden zijn de mate waarin de resultaten verschillen tussen laboratoria en laboranten, de productiviteit van laboratoria en laboranten, en het aantal tests dat niet of niet goed kan worden beoordeeld. Afhankelijk van de beoogde aanpassing en de context kunnen nog andere essentiële waarden moeten worden meegenomen, zoals het effect van de leercurve van laboranten op de resultaten.

De commissie doet geen uitspraak over de vraag of COS gelijkwaardig is aan manueel screenen. Eind 2020 is een pilotonderzoek gestart naar COS met ThinPrep®, maar die was bij het afronden van het advies nog niet geheel voltooid. De commissie adviseert dat het CvB van het RIVM kan inschatten of COS met ThinPrep® gelijkwaardig is aan manueel screenen aan de hand van bovengenoemde uitkomstmaten en criteria, rekening houdend met de leercurve binnen laboratoria. Voordat eventueel ook een andere COS-methode wordt overwogen, moet (zoals hiervoor gezegd) ook daarmee eerst gelijkwaardigheid worden aangetoond in zo'n pilot. Als uit de pilot gelijkwaardigheid blijkt, ziet de commissie geen bezwaar tegen implementatie van COS.



4.4 Laboratoriumcapaciteit

Een aspect dat volgens de commissie speciaal aandacht behoeft is flexibiliteit in de capaciteit. Sinds 2017 zijn er door de getrapte screening veel minder cytologische beoordelingen nodig, omdat er na een negatieve hrHPV-uitslag geen cytologie plaatsvindt. Daar is destijds de laboratoriumcapaciteit op bijgesteld en daardoor is het bevolkingsonderzoek kwetsbaarder geworden voor capaciteitsproblemen. Op korte termijn lijkt een voordeel van COS dat de laboratoria met een minder arbeidsintensief proces flexibeler (tijdelijke) capaciteitsproblemen kunnen opvangen. Wanneer echter de capaciteit wordt berekend op basis van optimale kosteneffectiviteit onder normale omstandigheden, zal de invoering van COS alleen maar tot verdere verlaging van de laboratoriumcapaciteit leiden en de facto tot nog minder flexibiliteit en grotere kwetsbaarheid voor capaciteitsproblemen. Dergelijke overwegingen gelden niet alleen voor COS, ze moeten bij iedere (grote) aanpassing (her)overwogen worden. De commissie adviseert daarom om er steeds voor te waken dat er structureel voldoende capaciteit is om eventuele pieken op te vangen.



05 advies



Centraal doel van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is voortijdige sterfte van vrouwen aan baarmoederhalskanker verlagen met een gunstige nut-risicoverhouding, respect voor autonomie en geborgde doelmatigheid (kosteneffectief en met rechtvaardige verdeling van middelen). Juist in dit bevolkingsonderzoek zijn respect voor autonomie en een rechtvaardige verdeling van middelen een continue uitdaging, omdat het intieme onderzoek voor veel vrouwen een hoge drempel vormt om deel te nemen en omdat onder de vrouwen die niet deelnemen het risico op baarmoederhalskanker gemiddeld juist hoger is dan onder de vrouwen die wel deelnemen.

Daarom adviseert de commissie om alle vrouwen de zelfafnameset op te sturen als gelijkwaardig alternatief naast het uitstrijkje. Het CvB kan daar met een implementatieplan verantwoord naar toewerken, met een informatiecampagne op maat waarin centraal staat dat kiezen voor screenen een verantwoorde en vrijwillige keuze is, ongeacht de verkozen test. Daarnaast is van belang dat vrouwen met een HPV-positieve zelfafnameset (die dat willen) voor cytologie alsnog een uitstrijkje laten maken, dat gebeurt nu relatief weinig.

Ook adviseert de commissie specifiekere criteria te hanteren voor doorverwijzingen door bij de primaire screening door te verwijzen op basis van hrHPV-typering en door de controletermijn te verlengen van 6 naar 12 maanden voor hrHPV-positieve vrouwen die primair niet werden

doorverwezen. En ook dan geldt: het is van belang dat vrouwen die worden doorverwezen daadwerkelijk naar de gynaecoloog gaan (of dat weloverwogen niet verkiezen), want ook dat gebeurt nu veel te weinig en hun risico is wel duidelijk verhoogd vergeleken met een hrHPV-negatieve vrouw.

Tot slot adviseert de commissie om computerondersteund screenen in te voeren als het inderdaad gelijkwaardig blijkt aan manueel screenen, omdat het kan helpen om achterstanden door (tijdelijke) capaciteitsproblemen te verhelpen. Om op langere termijn capaciteitsproblemen te voorkomen, is – ook met computerondersteund screenen – structurele overcapaciteit nodig.

Hieronder geeft de commissie concrete adviezen voor verbetermogelijkheden aan de hand van de vragen van de staatssecretaris. Ook doet zij enkele onderzoeksaanbevelingen voor de integrale evaluatie van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in 2024.



5.1 Verbetermogelijkheden

5.1.1 Zelfafnameset verantwoord breder inzetten

Over de vraag of, en onder welke voorwaarden, de zelfafnameset breed kan worden ingezet als gelijkwaardige keuze naast het uitstrijkje bij de huisarts adviseert de commissie het volgende:

- Hanteer bij de zelfafnameset en het uitstrijkje bij de huisarts dezelfde screeningsintervallen; de gelijkwaardige resultaten rechtvaardigen dat. Laat bij toekomstige aanbestedingen alleen aangetoond gelijkwaardige tests en testcombinaties meedingen, omdat niet zeker is dat gelijkwaardigheid voor iedere andere zelfafnameset met iedere ander hrHPV-test geldt.
- Stuur de zelfafnameset direct toe en bied het aan als een gelijkwaardige optie naast het uitstrijkje bij de huisarts. Die keuzevrijheid is drempelverlagend en bevordert zo de autonomie van vrouwen en naar verwachting een kosteneffectieve en rechtvaardiger verdeling van middelen.
- Laat het CvB een zorgvuldig opgesteld implementatieplan met doelgroepspecifieke informatievoorziening uitvoeren, met aandacht voor een verantwoorde invoer van en communicatie over de voorgenomen aanpassingen.
- Onderzoek of het aantal ongebruikte zelfafnamesets beperkt kan worden.

- Onderzoek waarom vrij veel vrouwen met een positieve hrHPV-test van de zelfafnameset niet naar de huisarts gaan voor een uitstrijkje en hoe zij aangemoedigd kunnen worden dat weloverwogen en vrijwillig alsnog te doen.

5.1.2 Specifiekere criteria hanteren voor doorverwijzingen

Over de vraag hoe het aantal (onnodige) doorverwijzingen verantwoord kan worden teruggedrongen adviseert de commissie:

- Typeer aanwezig hrHPV, en verwijs vrouwen met HPV 16 of 18 vanaf cytologie ASCUS en met andere hrHPV-typen vanaf HSIL naar de gynaecoloog.
- Bied vrouwen met een hrHPV-type maar minder of geen cytologische afwijkingen controlecytologie na 12 maanden en verwijs hen vanaf ASCUS.
- Monitor de controletermijn van 12 maanden en doe daarnaast proefbevolkingsonderzoek naar hrHPV-tests en -typering bij de controlecytologie zonder hrHPV-triage (eventueel regionaal) en overweeg na enkele jaren om de controleprocedure verder aan te scherpen als de data daartoe aanleiding geven.
- Onderzoek waarom veel vrouwen geen gehoor geven aan de verwijzing naar de gynaecoloog en hoe zij aangemoedigd kunnen worden dat weloverwogen en vrijwillig alsnog te doen.



5.1.3 COS invoeren

Voor de vraag over betrouwbare invoer van COS in het bevolkingsonderzoek onder andere om achterstanden door (tijdelijke) capaciteitsproblemen te helpen voorkomen, heeft de commissie geschetst welke uitkomstmaten en criteria nodig zijn om gelijkwaardigheid aan te tonen in een pilot. De commissie adviseert:

- Voer COS met ThinPrep® in mits het in een pilot gelijkwaardig blijkt aan manueel screenen.
- Hou rekening met de leercurve van laboratoria en laboranten, zoals uit de pilot met ThinPrep® moet blijken.
- Overweeg een ander COS-methode dan ThinPrep® eerst dan als ook daarmee in een pilot de gelijkwaardigheid en de leercurve is vastgesteld.

De commissie wijst erop dat het uiteindelijk niet de screeningsmethode is waarmee achterstanden (door crisissituaties zoals de Covid-19-pandemie) worden voorkomen, maar alleen structurele overcapaciteit. Het is daarom belangrijk om de benodigde capaciteit van laboratoria bij iedere (grote) aanpassing te herijken en daarbij rekening te houden met overcapaciteit. Volgens de commissie kan het CvB van het RIVM onder die voorwaarden beoordelen of COS verantwoord kan worden ingevoerd met een implementatieplan.

5.2 Onderzoek voorafgaand aan integrale evaluatie

De staatssecretaris zal de Gezondheidsraad in 2024 vragen om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker integraal te evalueren. Daarom brengt de commissie alvast enkele essentiële zaken onder de aandacht, die (deels) voordien gericht onderzoek verlangen. Algemeen geldt dat het niet vanzelfsprekend is dat dit binnen bestaande onderzoekslijnen en subsidieregelingen (volledig) vorm zal krijgen en het vraagt daarom om een structurele onderzoeksagenda en actieve controle daarvan.⁴⁵ Zij adviseert zeker niet later dan 2024 dit advies te vragen, ook niet als een (deel)onderzoek meer tijd vergt, omdat sommige vragen die dan aan de orde moeten komen urgent antwoord verlangen.

Rol van de huisarts

Ondanks ontwikkeling van nieuwe (digitale) informatiebronnen, blijkt dat de behoefte aan huisartsen en huisartsassistenten als goed geïnformeerde informatiebron blijvend is – ook voor jongere vrouwen. De Gezondheidsraad adviseerde in 2011 al om ‘waar mogelijk meer huisartsen meer [te] betrekken bij het uitnodigen voor het bevolkingsonderzoek’.³ In 2016 onderstreepte de raad het belang van betrokkenheid van de huisarts voor het bevorderen van de deelname aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker nogmaals.^{2,3} Ook in het huidige advies is de betrokkenheid van de huisarts (specifiek bij informatievoorziening rond de zelfafnameset) een belangrijk aandachtspunt. Dat is nu al van belang en zeker als tegen die tijd alle vrouwen vrij



mogen kiezen voor een hrHPV-test op een zelfafnameset of op een uitstrijkje bij de huisarts. De commissie adviseert daarom dringend om in 2023 te zorgen voor onderzoeksgegevens om goed te kunnen evalueren hoe de huisarts voldoende betrokken kan worden in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. In onderzoek zou in het bijzonder aandacht moeten zijn voor vrouwen met gemiddeld hoger risico op baarmoederhalskanker, zoals vrouwen met een lage SES en met lagere gezondheidsvaardigheden (met bijvoorbeeld monitorgegevens gekoppeld aan huisartsendata en postcodegebieden). Zij hebben vaak meer belang bij adviezen van hun huisarts en bij het maken van afspraken om weloverwogen en vrijwillig deel te kunnen nemen aan het bevolkingsonderzoek.²⁵⁻²⁸

HPV-vaccinatie en risicostratificatie

In 2023 worden de eerste tegen HPV gevaccineerde vrouwen uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Analyse van monitoringsdata kan helpen om te onderzoeken welke aanpassingen voor hen zijn aangewezen, mits bekend is wie is gevaccineerd en mits zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde vrouwen voorlopig wel blijven deelnemen. Ook kunnen verschuivingen in kosteneffectiviteit relevante kwantitatieve, kwalitatieve en ethische vragen oproepen, zoals over een rechtvaardige verdeling van middelen en ook hierbij over de rol van huisarts als informatiebron.

Leeftijdssrange

Wijzigingen in de start- of eindleeftijd van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker staan ter discussie, maar verlangen zorgvuldige afweging, in ieder geval van de incidentie van baarmoederhalskanker en de prevalentie van persistente hrHPV-infecties. Analyse van goede, bij voorkeur gepubliceerde, gegevens daarover kan helpen om te onderzoeken welke aanpassingen in de leeftijd zijn aangewezen en onder welke voorwaarden.



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/05.
- ² Gezondheidsraad. *Screening op baarmoederhalskanker*. Den Haag, 2011; publicatienr. 2011/07.
- ³ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: vernieuwing landelijk; bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker*. Den Haag, 2016; publicatienr. 2016/08.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar de thuistest als primaire screening voor baarmoederhalskanker*. Den Haag, 2014; publicatienr. 2014/32.
- ⁵ Gezondheidsraad. *Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker (2)*. Den Haag, 2010; publicatienr. 2010/04WBO.
- ⁶ Gezondheidsraad. *Wet bevolkingsonderzoek: thuistest voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker*. Den Haag, 2006; publicatienr. 2006/01WBO.
- ⁷ Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. *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.
- ⁸ Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. *Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program*. *Int J Cancer* 2012; 130(5): 1128-1135.
- ⁹ Marlow LAV, Chorley AJ, Haddrell J, Ferrer R, Waller J. *Understanding the heterogeneity of cervical cancer screening non-participants: Data from a national sample of British women*. *Eur J Cancer* 2017; 80: 30-38.
- ¹⁰ Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older*. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 516-520.
- ¹¹ Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer C, Berkhof J, et al. *2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening*. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(8): 1083-1095.
- ¹² IKNL. IKNL. *CIN, AIS en VAIN (2015)*. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cin_ais_en_vain/algemeen.html. Geraadpleegd: 2021-04-28.
- ¹³ Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on S-S, et al. *Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses*. *BMJ* 2018; 363: k4823.
- ¹⁴ Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. *Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis*. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 172-183.
- ¹⁵ Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. *Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of*



cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. The Lancet Oncology 2019; 20(2): 229-238.

- ¹⁶ Inturrisi F, Aitken CA, Melchers WJG, van den Brule AJC, Molijn A, Hinrichs JWJ, et al. *Clinical performance of high-risk HPV testing on self-samples versus clinician samples in routine primary HPV screening in the Netherlands: an observational study.* Lancet Regional Health Europe 2021: accepted (for publication).
- ¹⁷ IKNL. *Landelijke monitoring bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 2019.* Rotterdam, 10-2020.
- ¹⁸ Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. *Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening.* Br J Cancer 2008; 98(3): 646-651.
- ¹⁹ Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, et al. *Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands.* BMJ 2016; 355: i4924.
- ²⁰ Vink MA, Bogaards JA, Meijer CJ, Berkhof J. *Primary human papillomavirus DNA screening for cervical cancer prevention: Can the screening interval be safely extended?* Int J Cancer 2015; 137(2): 420-427.
- ²¹ IKNL. *Landelijke monitoring bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 2018.* Rotterdam, 10-2019.
- ²² Erasmus MC. Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg. *Landelijke monitoring bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 2017.* 10-2018.
- ²³ Sanders JM. Centre for Language Studies, Radboud Universiteit. *Storytelling over vaccinatiemoeilijkheden en -mogelijkheden.* Bilthoven: RIVM, Infectieziekten bulletin, 3-4-2019. <https://magazines.rivm.nl/2019/04/infectieziekten-bulletin/storytelling-over-vaccinatie-moeilijkheden-en-mogelijkheden>.
- ²⁴ Immerzeel P, Bolllen D, Vugts M. MarketResponse. *Cliënttevredenheidsonderzoek Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker – 2019/2020.* Utrecht, 2020.
- ²⁵ Bongaerts TH, Buchner FL, Middelkoop BJ, Guicherit OR, Numans ME. *Determinants of (non-)attendance at the Dutch cancer screening programmes: A systematic review.* J Med Screen 2020; 27(3): 121-129.
- ²⁶ de Nooijer DP, de Waart FG, van Leeuwen AW, Spijker WW. *Opkomst bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker hoger na uitnodiging door de huisarts, in het bijzonder voor groepen met doorgaans lage participatiegraad.* Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(42): 2339-2343.
- ²⁷ Hermens RP, Tacken MA, Hulscher ME, Braspenning JC, Grol RP. *Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands.* Prev Med 2000; 30(1): 35-42.



- ²⁸ Tacken MA, Braspenning JC, Hermens RP, Spreeuwenberg PM, van den Hoogen HJ, de Bakker DH, et al. *Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization*. Eur J Public Health 2007; 17(2): 178-185.
- ²⁹ Hamdiui N, Marchena E, Stein ML, van Steenbergen JE, Crutzen R, van Keulen HM, et al. *Decision-making, barriers, and facilitators regarding cervical cancer screening participation among Turkish and Moroccan women in the Netherlands: a focus group study*. Ethn Health 2021: 1-19.
- ³⁰ PALGA. *Landelijke PALGA Protocol: Cris4*. 11-2016. <https://www.palga.nl/en/assets/uploads/Protocollen/CRIS4.pdf>. Geraadpleegd: 14-07-2021.
- ³¹ Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, Harrijvan LM, Naber SK, de Kok IMCM. *Reducing unnecessary referrals for colposcopy in hrHPV-positive women within the Dutch cervical cancer screening programme: A modelling study*. Gynecol Oncol 2021; 160(3): 713-720.
- ³² Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, Kok de IMCM. *Triage optimalisering (populatie studie)*. Rotterdam, 2021.
- ³³ Kaljouw S, Jansen EEL, Naber SK, Aitken CA, Kok de IMCM. *Optimalisering triage (cohort studie)*. Rotterdam, 2019.
- ³⁴ van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, Heijnsdijk EA, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, et al. *The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: A microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer*. J Med Screen 2016; 23(4): 210-216.
- ³⁵ Von Karsa L, Arbyn M, de Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination*. Papillomavirus Research 2015; 1: 12-21.
- ³⁶ Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. *Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing*. Viruses 2018; 10(12): 1-35.
- ³⁷ Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen HPV*. Den Haag, 2019; publicatienr. 2019/09.
- ³⁸ Bengtsson E, Malm P. *Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears*. Comput Math Methods Med 2014; 2014: 842037.
- ³⁹ Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, et al. *Assisted Primary Screening Using the Automated ThinPrep Imaging System*. American Journal of Clinical Pathology 2005; 123(2): 281-287.
- ⁴⁰ Lozano R. *Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology*. Gynecol Oncol 2007; 104(1): 134-138.
- ⁴¹ Thrall MJ. *Automated screening of Papanicolaou tests: A review of the literature*. Diagn Cytopathol 2019; 47(1): 20-27.



- ⁴² Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. *Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences*. *Diagn Cytopathol* 2013; 41(3): 257-278.
- ⁴³ Selvaggi SM. *Comparison of cytotechnologists' and cytopathologists' ASCUS rates preimplementation and postimplementation of the ThinPrep(R) imaging system*. *Diagn Cytopathol* 2015; 43(2): 105-107.
- ⁴⁴ Palmer TJ, Nicoll SM, McKean ME, Park AJ, Bishop D, Baker L, et al. *Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep((R)) imaging system: the Scottish experience*. *Cytopathology* 2013; 24(4): 235-245.
- ⁴⁵ Gezondheidsraad. *MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/21.



Commissie

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies Verbetermogelijkheden

bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker:

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en Internist, LUMC, Leiden
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar Klinische Epidemiologie van Kanker bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht (tot 1 juni 2021)
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden (tot 1 augustus 2020)
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden (tot 1 september 2021)
- mr. dr. M.C. Ploem, universitair hoofddocent gezondheidsrecht, Amsterdam UMC
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. R. van Tol, MSc, VWS, Den Haag
- S.M.C. Potting, VWS, Den Haag
- drs. A.J.J. Lock, RIVM, Bilthoven
- S. van Dijk-de Bruin, RIVM, Bilthoven

Secretarissen:

- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. M.J. Emaus, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 16 november 2020)

Geraadpleegd deskundigen:

- prof dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- prof. dr. G.G. Kenter, emeritus hoogleraar gynaecologische oncologie, Amsterdam UMC en AVL/NKI, Amsterdam
- prof. dr. R.L.M. Bekkers, gynaecoloog-oncoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. F.J. van Kemenade, hoogleraar pathologie, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. J.C. van der Linden, klinisch patholoog, gepensioneerd
- dr. A.M. Uyterlinde, klinisch patholoog, Amsterdam UMC
- dr. R. Schuurman, klinisch microbioloog, UMC Utrecht



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 en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Verbetermogelijkheden bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/40.

Auteursrecht voorbehouden

