Het aanbieden van de HPV zelftest door de huisarts aan niet-gescreende vrouwen: wat is de impact op de participatiegraad? Een pilootstudie in een huisartsenpraktijk in Gent.

Ann-Sophie De Maesschalck, Universteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Veronique Verhoeven, Universiteit Antwerpen

Co-promotoren: Dr. Ina Benoy en Prof. Dr. John-Paul Bogers, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2018

I. *Inleiding*

In 2014 werden in België 653 nieuwe diagnoses van baarmoederhalskanker gesteld (1) in datzelfde jaar stierven 157 vrouwen aan deze kanker (2). De gemiddelde leeftijd waarop baarmoederhalskanker optreedt, is lager dan andere kankers (een piekincidentie tussen 40 en 55 jaar). Dit heeft als gevolg dat het totaal aantal verloren levensjaren hoger is (1).

Het natuurlijk verloop van baarmoederhalskanker is goed gekend. Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een besmetting met het humaan papillomavirus (HPV). Er bestaan maar liefst 150 HPV-types, slechts 40 van hen kunnen de baarmoederhals infecteren. Twaalf hiervan vormen de hoog-risico HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59), waarvan 16 en 18 de meest voorkomende zijn. Bij cervixkanker wordt in 99,7% van de gevallen een van de twaalf hoog-risico HPV types aangetroffen (3).

De meerderheid van de seksueel actieve vrouwen loopt ooit een HPV-infectie op. Meer dan 80% van de besmettingen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen de acht maanden na infectie. Bij een klein aantal vrouwen blijft het virus latent aanwezig (6).

Tussen de infectie en het ontwikkelen van een invasief carcinoom verloopt minstens tien tot vijftien jaar. In de tussenliggende periode ontstaan een aantal precancereuze fases, beschreven als CIN ('Cervical Intra-epithelial Neoplasia' graad 1, 2 of 3). Het merendeel van deze precancereuze laesies zal spontaan genezen, voornamelijk bij de jonge vrouwen en hoe laaggradiger de laesies hoe groter de kans dat dit letsel spontaan zal verdwijnen (4) (5).

Screening

In België wordt momenteel aanbevolen om bij vrouwen van 25 tot en met 64 jaar elke drie jaar een baarmoederhalstuitrijkje (ook wel PAP-test genoemd) uit te voeren, op voorwaarde dat zij geen volledige hysterectomie ondergingen en zij ooit seksueel actief waren. Bij zo een uitstrijkje worden er tijdens een vaginaal onderzoek cellen afgenomen van het overgangsepitheel tussen de exo- en endocervcix. Bij bepaalde afwijkingen van de cellen onder de microscoop wordt een bijkomende HPV test uitgevoerd (6).

Een uitstrijkje om de drie tot vijf jaar, gevolgd door een adequate behandeling van de ontdekte letsels, kan de mortaliteit ten gevolge van cervixkanker sterk verminderen (7).

De screening naar baarmoederhalskanker bestaat in België grotendeels uit een opportunistische screening en deels uit een door de overheid georganiseerd bevolkingsonderzoek. De opportunistische screening houdt in dat een vrouw op eigen initiatief, of op het initiatief van een arts zich laat screenen. Vrouwen die zich niet tijdig laten screenen krijgen een uitnodigingsbrief voor deelname (13).

Uit het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (HERACLES-studie) van 2015 blijkt dat slechts 60,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar een uitstrijkje hebben laten afnemen. Dit wil zeggen dat 39,5% van de vrouwen zich niet laat screenen (8).

De HPV-test

De laatste jaren wordt er wereldwijd steeds meer gebruik gemaakt een primaire HPV-test in de screening naar baarmoederhalskanker. Een HPV-test spoort het virus op in plaats van de celafwijkingen die het gevolg zijn van het virus, wat het klassiek uitstrijkje of PAP-test vandaag de dag doet. De HPV-test is gevoeliger (96%) dan het uitstrijkje om CIN-2 letsels en hoger op te sporen, maar de specificiteit is lager (91%). Er zijn dus veel meer vals positieve resultaten (een positieve test bij vrouwen die geen letsel hebben ter hoogte van de baarmoederhals). Gemiddeld draagt 11% van de bevolking het HPV-virus (9).

Er zijn reeds heel wat instrumenten ontwikkeld om HPV testen uit te voeren op materiaal dat door de vrouw zelf wordt afgenomen, de zogenaamde HPV-zelftest of thuistest. De kwaliteit van deze testen is al in verschillende studies onderzocht. De betrouwbaarheid en kwaliteit van de HPV-test op een zelf afgenomen staal zijn gelijkwaardig aan die op een staal afgenomen door de arts (11).

Doelstelling – Vraagstelling

Met dit onderzoek wil ik nagaan of de participatiegraad in de screening naar baarmoederhalskanker in de praktijk verhoogd kan worden door het opportunistisch aanbieden van de HPV-zelftest aan de niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar.

Een gelijkaardige onderzoeksvraag werd gesteld door een voorgaande masterproefstudent, Kathy Cornet. In haar masterproef werd vastgesteld dat door het aanbieden van de HPV-zelftest de participatiegraad voor de screening naar baarmoederhalskanker kan worden verhoogd. In die masterproef werden de vrouwen willekeurig opgedeeld in twee groepen: een groep die enkel het

uitstrijkje aangeboden kreeg en een groep aan wie enkel de HPV-zelftest werd meegegeven (12).

Mijn aanpak zal een andere focus leggen: de niet-gescreende vrouwen (vrouwen waarbij het meer dan drie jaar geleden is dat ze een baarmoederhalsuitstrijkje hebben laten afnemen) zullen de keuze krijgen om geen screeningsonderzoeken te doen, het klassieke uitstrijkje (of PAP-test) laten afnemen door een arts, een HPV-zelftest uit te voeren in de praktijk (alleen of met bijstand van de huisarts) of een HPV-zelftest mee te krijgen naar huis. Ik wil hierbij onderzoeken welke actie het meeste invloed heeft op de respons van deze specifieke niet-gescreende doelgroep. Met deze resultaten wil ik een idee krijgen waar de HPV-zelftest in de toekomst een eventuele aanvulling of meerwaarde kan bieden in de screening naar baarmoederhalskanker.

Om dit doel te bereiken en een analyse uit te voeren zal ik volgende outcome-parameters gebruiken:

1. Wat is de proportie niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar in onze praktijk?
2. Welke proportie niet-gescreende vrouwen kiest voor niets doen, voor het klassieke uitstrijkje (PAP-test) of welke voor de zelf-afname test, opgesplitst in zij die ervoor kozen om de test af te nemen in de praktijk en zij die de test meenamen naar huis?
3. Welke proportie HPV-positieven zal instemmen om verder onderzoek te ondergaan door een uitstrijkje te laten afnemen?
4. En finaal: welke proportie HPV-positieve vrouwen die een uitstrijkje laat afnemen heeft een afwijkend uitstrijkje dat behandeld moet worden?

Deze leeftijdsgroep waarvoor gekozen werd, werd bepaald door de richtlijnen van domus medica en een rapport geschreven door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Daar wordt gezien, aan de hand van verschillende studies, dat het voor de vrouwen jonger dan 30 jaar niet effectiever is om een HPV-test uit te voeren in plaats van het gebruikelijke uitstrijkje, de PAP-test. Bij vrouwen tussen 25 en 30 jaar is de screening dus zoals actueel: het uitstrijkje/PAP-test (9).

II. Methode

Setting en deelnemers

Deze pilootstudie is een prospectieve, mono-centrische studie in een huisartsenpraktijk in Gent. Tijdens het onderzoek werken 2 artsen in de praktijk.

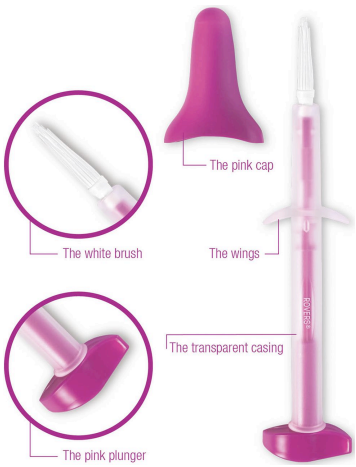
Het onderzoek liep van 5 juni 2017 tot en met 3 november 2017, er werd aan elke vrouw tussen de 30 en 64 jaar, die een arts consulteerden omwille van ziekte of een ander probleem, gevraagd hoe de baarmoederhalsscreening liep. Indien zij de afgelopen drie jaar geen baarmoederhalsuitstrijkje hebben laten afnemen (en dus niet gescreend zijn) en de vrouw instemde voor deze studie, werd gevraagd het informed consent te ondertekenen.

Procedure

Er werd meer in detail uitleg gegeven over de mogelijke screeningsonderzoeken. De vrouw kreeg de keuze om geen verdere screeningsonderzoeken te laten doen, een klassiek uitstrijkje te laten afnemen of de HPV-zelftest (Evalyn®Brush) te gebruiken. De HPV-zelftest kon in de praktijk worden afgenomen, door zichzelf of indien gewenst met hulp van de huisarts. De test kon ook meegenomen worden naar huis om deze thuis zelf af te nemen.
Indien de vrouw koos voor de HPV-zelftest werd het gebruik ervan toegelicht door de huisarts én werd ook een gebruiksaanwijzing meegegeven.
Indien de vrouw voorkeur gaf om deze zelftest thuis af te nemen werd haar gevraagd, na het uitvoeren van de test, deze in het bijhorende plastiek zakje te stoppen en dit binnen de 48u terug te bezorgen in de huisartsenpraktijk.

In deze studie werd de gevalideerde HPV-zelftest Evalyn®Brush gebruikt.

Deze 20cm lange zelftest bestaat uit een doorzichtige huls met vleugeltjes. In deze huls zit een roze staaf met aan de ene kant een roze draaiknop en aan de andere kant een wit borsteltje. De kant met het wit borsteltje wordt tot aan de vleugeltjes in de vagina gebracht. De roze steel wordt ingedrukt tot aan de vleugeltjes zodat het borsteltje vrijkomt in de vagina. De roze draaiknop wordt vijfmaal in dezelfde richting rondgedraaid, elke draaislag geeft een klik-geluid. Nadien wordt de zelftest uit de vagina gehaald en het borsteltje opnieuw in het omhulsel gebracht door aan de roze knop te trekken.



Figuur 1 Evalyn®Brush

De zelftesten en baarmoederhalsuitstrijkjes werden geanalyseerd in het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) in Antwerpen. Zij voerden bij de zelftesten een standaard HPV-test uit op de

verzamelde stalen. Als kwaliteitscontrole werd gekeken of de stalen voldoende humaan DNA bevatten. Dit gebeurde aan de hand van een beta-globine DNAbepaling. Beta-globine DNA komt voor in elke humane cel, aan de hand van het aantal gevonden kopies betaglobine kan het aantal cellen worden berekend. Er is een noodzakelijke hoeveelheid cellen (>10 cellen/µl) nodig voor een correcte interpretatie.

Het resultaat van deze test werd teruggekoppeld naar de artsen. Indien er een afwijkend resultaat gevonden werd, werd de patiënte hiervan op de hoogte gebracht en werd er advies gegeven over de opvolging (een uitstrijkje en vervolgbehandeling conform de richtlijnen van Domus Medica). Ook wanneer het resultaat niet-afwijkend was, werd de patiënte telefonisch gecontacteerd.

Deze studie werd goedgekeurd door het ethisch comité van de Universiteit Antwerpen.

Statistische verwerking

De beschrijvende statistiek werd uitgevoerd door middel van Excel

III. Resultaten

Karakteristieken – beschrijvende statistiek

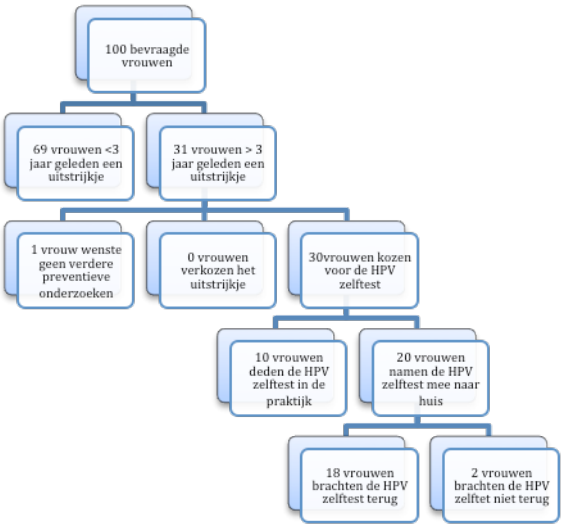
Tijdens de onderzoeksperiode werden 100 vrouwen bevraagd. Bij 31 vrouwen was het meer dan 3 jaar geleden dat een uitstrijkje was afgenomen.

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen waarvan het uitstrijkje minder dan drie jaar geleden was, was 40 jaar (met minimum leeftijd van 30 jaar en maximum leeftijd van 63 jaar).

De gemiddelde leeftijd van vrouwen waarvan het uitstrijkje meer dan drie jaar geleden was, was 41 jaar (met minimum leeftijd van 30 jaar en maximum leeftijd 58 jaar)

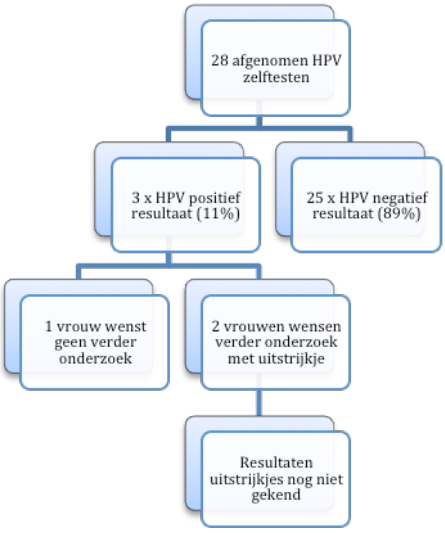
Hiervan hadden 7 vrouwen nog nooit een uitstrijkje laten afnemen.

Respons



Figuur 2 geeft een overzicht van de screeningsgraad (69%) naar baarmoederhalskanker in deze pilootstudie bij vrouwen tussen 30 en 65 jaar. Wanneer de 31 'niet-gescreende' vrouwen werden aangesproken en uitleg kregen rond de mogelijke screeningsonderzoeken, koos de meerderheid (30 vrouwen, 97%) ervoor om de HPV zelftest af te nemen als eerste screeningsstap. Slechts 1 vrouw koos ervoor geen verdere onderzoeken uit te voeren. Opvallend is dat niemand, van de 'niet-gescreende' vrouwen, koos voor het klassieke uitstrijkje. Van de vrouwen die kozen voor de HPV-zelftest deden 10 (33%) vrouwen de zelftest in de praktijk en 20 (66%) namen de zelftest mee naar huis (18 (90%) van deze 'zelftesters' werden terug naar de praktijk gebracht).

28 van de 31 (90%) niet-gescreende vrouwen deden uiteindelijk een screeningstest voor baarmoederhalskanker. De participatiegraad in de praktijk werd dus sterk verhoogd.



Figuur 2 toont dat drie van de HPV zelftesters positief testten op een HPV infectie (resp. HPV type 53 (laag intermediair risico HPV genotype), HPV type 31 (hoogrisico HPV genotype), HPV 51/68 (hoogrisico HPV genotype). Eén vrouw wou nog geen verder onderzoek met uitstrijkje ('lost-to-follow-up'). Bij de twee andere vrouwen volgde een uitstrijkje (wat resulteerde in 2x een LSIL resultaat wat wordt opgevolgd zoals volgens de domus medica richtlijn wordt voorgesteld).

Een randbemerking bij de zelftesten is dat 7 HPV zelftesters initieel een resultaat met onvoldoende staal toonden, deze vrouwen werden opgebeld om een nieuwe zelftest uit te voeren. Allen herhaalden ze deze test, waarvan de tweede afname voldoende staal bevatte. De oorzaak van het te weinig afgenomen DNA was vermoedelijk een te lange tijd tussen afname van de wisser en de analyse ervan (hoofdzakelijk als de wisser was afgenomen voor het weekend en de analyse pas na het weekend werd uitgevoerd).

IV. Bespreking

Deze pilootstudie vindt plaats in 1 enkele duopraktijk, in centrum Gent. Gezien deze kleine studiegroep zijn we voorzichtig met conclusies te veralgemenen voor Vlaanderen of België. Wel kan een richting en indruk gegeven worden over de situatie in een huisartsenpraktijk .

Uit het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (HERACLES-studie) van 2015 blijkt dat slechts 60,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar een uitstrijkje hebben laten afnemen. Dit wil zeggen dat 39,5% van de vrouwen zich niet liet screenen (8). In de huisartsenpraktijk waar de studie liep is de screeningsgraad iets hoger. Namelijk 69% van de vrouwen tussen 30 en 64 jaar heeft de afgelopen 3 jaar een uitstrijkje gehad, 31% liet zich de afgelopen 3 jaar niet screenen.

Deze pilootstudie toont dat het aanbieden van de HPV zelftest in de huisartsenpraktijk de participatiegraad van vrouwen, die niet ingaan op een uitnodiging van het bevolkingsonderzoek, verhoogd wordt. Van de 31 vrouwen die afgelopen 3 jaar geen cervixuitstrijkje hebben gehad, uitgezonderd 1 vrouw, kozen ze allen voor de HPV zelftest. Opvallend is dat geen enkele vrouw opteerde voor het klassieke uitstrijkje als primaire screening voor baarmoederhalskanker.

De zelftesters werden zowel in de praktijk als thuis gebruikt. Ook de vrouwen die kozen om de test mee naar huis te nemen, bezorgden 90% (18 van de 20 vrouwen) van hen deze test terug voor onderzoek.

Opvallend is dat in voorgaande gelijkaardige studies de huisarts geen directe rol speelt in het aanspreken van vrouwen. Zo is er bijvoorbeeld een onderzoek (14) in Nederland gevoerd naar het verhogen van de participatiegraad voor baarmoederhalsscreening. In dit onderzoek werd aan de niet-gescreende vrouwen ofwel een thuiskit of een uitnodigingsbrief voor screening (voor afname uitstrijkje) opgestuurd. Dit gaf als respons 27,5% in de thuiskit-groep en 16,6% in de uitnodigingsbrief-groep. Onze studie toont dat de respons veel hoger ligt, namelijk 90% (1 vrouw die niet wenste deel te nemen en 2 vrouwen die hun zelftester meenamen naar huis en niet hebben teruggebracht van de 31 deelnemende niet-gescreende vrouwen). Als groot verschil valt de directe rol van de huisarts op. De vrouwen in onze studie werden direct aangesproken en er werd uitleg gegeven in plaats van per brief of post-pakket aangespoord te worden tot screening. De directe rol van de huisarts zou dus een cruciale rol kunnen spelen om de participatiegraad nog meer te doen toenemen. Het kan dus interessant zijn in het momenteel lopende bevolkingsonderzoek om de huisarts meer te betrekken.

Er kan uit deze kleine steekproef geen besluit getrokken worden of een HPV positief resultaat wel degelijk wordt vervolgd door een uitstrijkje. In deze studie waren slechts 3 HPV positieve resultaten waarbij 1 vrouw niet bereid was verder onderzocht te worden. Als uit grotere onderzoeken zou blijken dat, bij deze vrouwen de drempel voor een uitstrijkje hieropvolgend toch te hoog gevonden wordt, heeft de screening met de HPV zelftesters weinig zin (dan heeft de

HPV zelftester geen invloed op het harde eindpunt: de afname van overlijdens aan cervixcarcinoom).

De indruk die de vrouwen gaven bij het vernoemen en meegeven van de HPV zelftester was bij de meesten sceptisch. Toch koos niemand voor het klassieke uitstrijkje. Wanneer ik hen achteraf om feedback vroeg, waren ze allen overtuigd van het gebruiksgemak ervan.

Als aankondiging vóór het plaatsvinden van deze studie, werd er een beknopte slideshow getoond in de wachtzaal met de mogelijke onderzoeken naar baarmoederhalskanker. Opvallend was dat er ook veel vraag van de jongere vrouwen tussen 25 en 30 jaar kwam om deel te nemen aan de studie. Zij horen echter niet tot de doelgroep volgens de KCE richtlijn. In deze leeftijdscategorie zijn er te veel transiënte HPV infecties (waardoor er teveel vals positieve resultaten zouden zijn) (10). Het toont wel dat er heel wat interesse bij patiënten wordt gewekt met deze nieuwe methode van 'zelftesten'.

Een randopmerking is dat 7 van de HPV zelftesters beschreven 'te weinig staal/DNA' bleken te bevatten voor een correcte analyse. Een mogelijke reden is dat deze stalen allen vlak voor het weekend werden afgenomen. Wanneer er een tweede test werd uitgevoerd (waar al deze 7 vrouwen op in zijn gegaan) was er wel genoeg staal/DNA. Hoogstwaarschijnlijk zat er teveel tijd tussen de afname en het onderzoek in het labo van deze stalen. De optimale omstandigheden om de stalen te bewaren moeten nog verder onderzocht worden.

Bij het uitstrijkje is het screeningsinterval op dit moment om de 3 jaar, maar voor de HPV zelftest wordt aanbevolen dit om de 5 jaar te doen. Ook deze factor zou drempelverlagend kunnen zijn. (15)

Een mogelijk nadeel in het aanbieden van de HPV zelftester in de screening naar baarmoederhalskanker zou de kost ervan kunnen zijn. Een klassiek uitstrijkje met cytologisch onderzoek kost ongeveer 22 euro waar de kostprijs van de HPV zelftester momenteel ongeveer 58 euro bedraagt. Anderzijds zou de primaire HPV testing slechts om de 5 jaar aangewezen zijn ten opzichte van het driejaarlijks uitvoeren van het klassieke uitstrijkje. Er is meer gezondheidseconomisch onderzoek nodig om hieruit te concluderen of de HPV zelftester een reductie of een stijging van de totale kostprijs zou teweeg brengen (9) (10).

Een struikelblok in deze studie was het achterhalen wanneer het laatste uitstrijkje van een vrouw plaatsvond. Wanneer het uitstrijkje in de huisartsenpraktijk was afgenomen was het gemakkelijk terug te vinden in het medische dossier. Wanneer de gynaecoloog het uitstrijkje afnam was de datum enkel te achterhalen als een verslag naar de huisarts werd doorgestuurd. Een toegankelijk register van uitgevoerde uitstrijkjes zou zowel de organisatie van screening als onderzoek hierover ten goede komen.

V. Besluit

Uit dit pilootonderzoek kunnen we, met voorzichtigheid, concluderen dat het aanbieden van de HPV zelftest door de huisarts de participatiegraad bij de niet-gescreende vrouwen sterk verhoogt. Er wordt namelijk door de niet-gescreende vrouwen uitsluitend gekozen voor de gebruiksvriendelijke HPV zelftest.

De rol van de huisarts blijkt hierbij van cruciaal belang (in deze studie is een veel hogere participatie (90%) dan een andere studie die niet via de huisarts ging (16,6% - 27%)). De persoonlijke uitleg van de arts en de mogelijkheid om de test in de praktijk af te nemen lijkt een extra stimulans om zich te laten screenen. Dit was ook te merken aan de initieel sceptische indruk die de vrouwen gaven vóór de afname, maar na de nodige uitleg toch de test wouden proberen. Nadien waren zij allen overtuigd omtrent het gebruiksgemak ervan. Deze directe rol en extra stimulans zou gemist worden bij het opsturen HPV zelftesten per post of bij onpersoonlijke herinneringsberichten aan niet-gescreende vrouwen.

De HPV zelftest aanbieden aan niet gescreende vrouwen in de screening naar baarmoederhalskanker
Wat is gekend:
In België wordt aanbevolen om bij vrouwen van 25 tot en met 64 jaar elke drie jaar een baarmoederhalstuitrijkje (ook wel PAP-test genoemd) uit te voeren.
In 2015 hadden slechts 60,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar een uitstrijkje hebben laten afnemen de afgelopen 3 jaar. Dit wil zeggen dat 39,5% van de vrouwen zich niet liet screenen.

Wat is nieuw:
Het aanbieden van de HPV zelftest aan niet-gescreende vrouwen verhoogt sterk de participatiegraad in de screening naar baarmoederhalskanker.
In deze pilootstudie is een veel hogere participatie dan een andere gelijkaardige studie, met verschil dat die laatste niet via de huisarts ging maar de patiënt per post werd geïnformeerd.
Er is verder onderzoek nodig of een HPV positief resultaat uit de HPV zelftest wel degelijk zal worden vervolgd door een uitstrijkje en of dit een afname in de overlijdens aan baarmoederhalskanker zal betekenen.

In de praktijk:
De directe rol van de huisarts in de screening naar baarmoederhalskanker bij de niet-gescreende vrouwen lijkt van cruciaal belang om de participatiegraad sterk te verhogen.

VI. Literatuurlijst

(1) Belgium: Females, number of invasive tumors by primary site and age group in 2014. Belgian Cancer Registry. [Internet]. 2014. p2 Available from: http://www.kankerregister.be/media/docs/SKRstats/2014/2014-F-BEL-Abs.pdf.

(2) België. Overlijdens naar oorspronkelijke doodsoorzakengroep (Speciale lijst 1 van de WGO), geslacht en leeftijdgroep. [Internet] 2014. Available form: http://statbel.fgov.be/nl/modules/publications/statistiques/bevolking/downloads/bevolking_-_doodsoorzaken.jsp.

(3) Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2011. p. 368–83.

(4) Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.

(5) Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000;151:1158-71.

(6) Smeets F, Verhoeven V, Baay B, Weyers S, Colpaert C, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cervixkanker-screening. Huisarts Nu 2011; 40: S84-S88.

(7) IARC. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, volume 10. Lyon: IARC Press, 2005.

(8) Jaarrapport centrum voor kankeropsporing. 2015; geraadpleegd via de website www.bevolkingsonderzoek.be, tabblad professionelen.

(9) Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, Hanquet G, RobaysJ. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2015; KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14.

(10) Arbyn M. Opsporing van baarmoederhalskanker met HPV-test effectiever dan de klassieke uitstrijkjes: kan om de 5 in plaats van om de 3 jaar. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). [Internet]. 2015. Available from: https://kce.fgov.be/nl/press-release/opsporing-van-baarmoederhalskanker-met-hpv-test-effectiever-dan-de-klassieke-uitstrijk.

(11) Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VM, Suonio E, Dillner J, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014; 15: 172-83.

(12) Cornet K, Verhoeven V, Cammu H. Kan de dekkingsgraad voor screening naar baarmoederhalskanker verhoogd worden door gebruik te maken van een thuistest voor screening: een pilootstudie in een huisartsenpraktijk? [dissertation]. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2014-2015.

(13) CentrumVoorKankeropsporing. Jaarrapport. 2016:p99-p153.

(14) Meijer C. et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening for women who do not attempt cervical cancer screening: cohort study. BMJ 2010; 340:c1040.

(15) Vinkesteijn ASM, Siemens FC, Boon ME, Kuypers JC, Kok LP. Geen groot verschil tussen bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom bij het huidige screeningsinterval van 5 en vorige van 3 jaar. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148: 1781-1785.

Studieprotocol (23/02/2017)

Titel: Het aanbieden van de HPV zelftest door de huisarts aan niet-gescreende vrouwen: wat is de impact op de participatiegraad? Een pilootstudie in een huisartsenpraktijk in Gent.

Achtergrondinformatie

Inleiding

In 2014 werden in België 653 nieuwe diagnoses van baarmoederhalskanker gesteld (1) in datzelfde jaar stierven 157 vrouwen aan deze kanker (2). De gemiddelde leeftijd waarop baarmoederhalskanker optreedt, is lager dan andere kankers. De piekincidentie situeert zich tussen 40 en 55 jaar. Dit heeft als gevolg dat het totale aantal verloren levensjaren hoger is (1).

Het natuurlijk verloop van baarmoederhalskanker is goed gekend. Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een besmetting met het humaan papillomavirus (HPV). Er bestaan maar liefst 150 HPV-types, slechts 40 van hen kunnen de cervix infecteren. Twaalf hiervan vormen de hoog-risico HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59), waarvan 16 en 18 de meest voorkomende zijn. Bij cervixkanker wordt in 99,7% van de gevallen een van de twaalf hoog-risico HPV types aangetroffen (3).

Tussen de infectie en het ontwikkelen van een invasief carcinoom verloopt minstens tien jaar. In de tussenliggende periode ontstaan een aantal precancereuze fases, beschreven als CIN ('Cervical Intra-epithelial Neoplasia' graad 1, 2 of 3). Het merendeel van deze precancereuze laesies zal spontaan genezen, voornamelijk bij de jonge vrouwen en hoe laaggradiger de laesies hoe groter de kans dat dit letsel spontaan verdwijnt (4) (5).

Screening

In België wordt aanbevolen (volgens Domus Medica) om bij vrouwen van 25 tot en met 64 jaar elke drie jaar een baarmoederhalstuitrijkje (ook wel PAP-test genoemd) uit te voeren, op voorwaarde dat zij geen volledige hysterectomie ondergingen en zij ooit seksueel actief waren. Bij zo een uitstrijkje worden er tijdens een vaginaal onderzoek cellen afgenomen tussen de exo- en endocervcix. Deze cellen worden eerst onder de microscoop onderzocht. Indien er afwijkende cellen worden gezien zal bijkomend een HPV test worden uitgevoerd (6).

Een uitstrijkje om de drie tot vijf jaar, gevolgd door een adequate behandeling van de ontdekte letsels, kan de mortaliteit ten gevolge van cervixkanker sterk verminderen (7).

Uit het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (HERACLES-studie) van 2015 blijkt dat slechts 60,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar een uitstrijkje hebben laten afnemen. Dit wil zeggen dat 39,5% van de vrouwen zich niet laat screenen (8). Mogelijke redenen waarom vrouwen zich niet laten screenen zijn een negatief zelfbeeld, weinig sociale impulsen, angst voor de negatieve gevolgen van screening, schaamte voor het onderzoek, schrik voor pijn en gebrek aan kennis omtrent baarmoederhalskanker en de risicofactoren (9).

De HPV-test

De laatste jaren wordt er wereldwijd steeds meer gebruik gemaakt een primaire HPV-test in de screening naar baarmoederhalskanker. Een HPV-test spoort het virus op in plaats van de celafwijkingen die het gevolg zijn van het virus, wat het klassiek uitstrijkje of PAP-test vandaag

de dag doet. De HPV-test is gevoeliger (96%) dan het uitstrijkje om CIN-2 letsels en hoger op te sporen, maar de specificiteit is lager (91%) (dit wil zeggen dat: een positieve test niet noodzakelijk betekent dat er op dat moment een letsel aanwezig is op de baarmoederhals). Nederland is in 2016 reeds gestart met een op HPV gebaseerde primaire screening naar baarmoederhalskanker (10).

Een persbericht van het Federaal Kenniscentrum voor gezondheidszorg (KCE) adviseert echter om de HPV-test als primaire test pas te gebruiken vanaf 30 jaar. HPV-infecties komen zeer vaak voor bij de jonge populatie onder de 30jaar en meestal zijn deze infecties van voorbijgaande aard. Moest er toch jonger primair getest worden met de HPV-test zou dit als gevolg hebben dat vrouwen onnodig ongerust worden gemaakt én onnodig worden behandeld. De behandeling verhoogt bovendien het risico op complicaties tijdens toekomstige zwangerschappen zoals het vroegtijdig breken van de vliezen, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht (11).
Bij vrouwen tussen 25 en 30 jaar dient, volgens KCE ,de screening verder te gebeuren met de PAP-test. Bij een afwijkend resultaat moet dit dan verder worden onderzocht op een HPV-besmetting (wat nu voor alle vrouwen de richtlijn is in België) (11).

Omdat het risico op het ontwikkelen van een invasieve kanker na een normale HPV-resultaat veel lager ligt dan na een normaal klassiek cervixuitstrijkje of PAP-test kan de tijdsduur tussen twee HPV-testen veilig verlengd worden tot vijf jaar (wat tussen twee klassieke uitstrijkjes drie jaar is) (11).

Er zijn reeds heel wat instrumenten ontwikkeld om HPV testen uit te voeren op materiaal dat door de vrouw zelf wordt afgenomen, de zogenaamde HPV-zelftest of thuistest. De kwaliteit van deze testen is al veelvuldig onderzocht in verschillende studies. De betrouwbaarheid en kwaliteit van HPV-testing op een zelf afgenomen staal blijken evenwaardig aan die op een staal afgenomen door de arts, op voorwaarde dat er een gevalideerde PCR-methode wordt toegepast (12). Verschillende onderzoeken tonen eveneens aan dat de respons voor deelname hoger is indien vrouwen een HPV-zelftest aangeboden krijgen (13) (14) (15).

Doelstelling – Vraagstelling

Met dit onderzoek wil ik nagaan of de participatiegraad in de screening naar baarmoederhalskanker kan verhoogd worden door het aanbieden van de HPV-zelftest aan de niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar.

Een gelijkaardige onderzoeksvraag werd gesteld door een voorgaande masterproefstudent, Kathy Cornet. In haar masterproef werd vastgesteld dat het aanbieden van de HPV-zelftest de participatiegraad voor de screening naar baarmoederhalskanker kan worden verhoogd. In die masterproef werden de vrouwen willekeurig opgedeeld in twee groepen: een groep die enkel het uitstrijkje aangeboden kreeg en een groep aan wie enkel de HPV-zelftest werd meegegeven (16).

Mijn aanpak zal een andere focus leggen: de niet-gescreende vrouwen (vrouwen waarbij het meer dan drie jaar geleden is dat ze een baarmoederhalsuitstrijkje hebben laten afnemen) zullen de keuze krijgen om geen screeningsonderzoeken te doen, het klassieke uitstrijkje (of PAP-test) laten afnemen door een arts, een HPV-zelftstest uit te voeren in de praktijk (alleen of met bijstand van de huisarts) of een HPV-zelftest mee te krijgen naar huis. Ik wil hierbij zoeken welke actie het meeste invloed heeft op de respons van deze speciefieke niet-gescreende

doelgroep. Met deze resultaten wil ik een idee krijgen waar de HPV-zelftest in de toekomst een eventuele aanvulling of meerwaarde kan bieden in de screening naar baarmoederhalskanker.

Om dit doel te bereiken en een analyse uit te voeren zal ik volgende outcome-parameters gebruiken:

5. Wat is de proportie niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar in onze praktijk?
6. Welke proportie niet-gescreende vrouwen kiest voor niets doen, voor het klassieke uitstrijkje (PAP-test) of welke voor de zelf-afname test, opgesplitst in zij die ervoor kozen om de test af te nemen in de praktijk en zij die de test meenamen naar huis?
7. Welke proportie HPV-positieven zal instemmen om verder onderzoek te ondergaan door een uitstrijkje te laten afnemen?
8. En finaal: welke proportie HPV-positieve vrouwen die een uitstrijkje laat afnemen heeft een afwijkend uitstrijkje dat behandeld moet worden?

Deze leeftijdsgroep wordt gekozen op basis van de richtlijnen van domus medica en een rapport geschreven door het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. Daar wordt gezien, aan de hand van verschillende studies, dat het voor de vrouwen jonger dan 30 jaar niet effectiever is om een HPV-test uit te voeren in plaats van het gebruikelijke uitstrijkje, de PAP-test. Bij vrouwen tussen 25 en 30 jaar is de screening dus zoals actueel: het uitstrijkje/PAP-test (16).

Methode

Dit pilootonderzoek is een prospectieve, mono-centrische studie in een huisartsenpraktijk in Gent. Om een studiegroep te vormen zal tijdens de periode van 1 juni 2017 tot en met 1 oktober 2017 aan elke vrouw tussen de 30 en 64 jaar, die een arts consulteert omwille van ziekte of een ander probleem, gevraagd worden hoe de baarmoederhalsscreening loopt. Er zal geteld worden hoeveel van deze bevraagde vrouwen gescreend is en hoeveel er niet-gescreend zijn. Indien zij de afgelopen drie jaar geen baarmoederhalsuitstrijkje hebben laten afnemen (en dus niet gescreend zijn) en de vrouw instemt voor deze studie, zal gevraagd worden het informed consent te ondertekenen.

Vervolgens zal meer in detail uitleg worden gegeven over de mogelijke screeningsonderzoeken. Er wordt aangeboden om een klassiek uitstrijkje te laten afnemen of de HPV-zelftest (Evalyn®Brush) te gebruiken. De HPV-zelftest kan in de praktijk worden afgenomen, door zichzelf of indien gewenst met hulp van de huisarts. De test kan ook meegenomen worden naar huis om deze thuis zelf af te nemen.
Indien de vrouw kiest voor de HPV-zelf test zal het gebruik ervan worden toegelicht door de huisarts én zal ook een gebruiksaanwijzing worden meegegeven.
Indien de vrouw voorkeur geeft om deze zelftest thuis af te nemen zal haar gevraagd worden, na het uitvoeren van de test, deze in het bijhorende plastiek zakje te stoppen en dit binnen de 48u terug te bezorgen in de huisartsenpraktijk.

De zelftest is ongeveer 20 cm lang en bestaat uit een doorzichtige huls met vleugeltjes. Daarin zit een roze steel met aan de ene kant een roze draaiknop en aan de andere kant een wit kwastje. De kant met het wit kwastje wordt tot aan de vleugeltjes in de vagina gebracht. De roze steel wordt ingedrukt tot aan de vleugeltjes zodat het kwastje vrijkomt in de vagina. De roze draaiknop wordt vijfmaal in dezelfde richting rondgedraaid. Nadien wordt de zelftest uit de vagina gehaald en het kwastje opnieuw in het omhulsel gebracht door aan de roze knop te trekken.

De verzamelde gegevens worden vertrouwelijk gemaakt via een code, de sleutel van deze code wordt bewaard door de praktijkopleider, Dr Erik Kegels.

De zelftesten en uitstrijkjes worden geanalyseerd in het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) in Antwerpen. Zij voeren bij de zelftesten een HPV-test uit op de gecollecteerde stalen. Deze HPV-test is dezelfde als deze die het laboratorium standaard gebruikt om HPV-bepalingen uit te voeren. Het resultaat van deze test wordt teruggekoppeld naar de artsen. Indien er een afwijkend resultaat gevonden wordt, wordt de patiënte hiervan op de hoogte gebracht en wordt er advies gegeven over de opvolging (een uitstrijkje en vervolgbehandeling conform de richtlijnen van Domus Medica). Patiënten hebben steeds de mogelijkheid om het resultaat van de test op te vragen indien zij dit wensen.
Ook wanneer het resultaat niet-afwijkend is zal de patiënte telefonisch worden gecontacteerd (op het telefoonnummer dat bij aanvang van het onderzoek zal worden genoteerd).

Er zal worden bijgehouden hoeveel van de opportunistisch aangesproken vrouwen tussen 30 en 64 jaar gescreend zijn en hoeveel er niet gescreend zijn. Bij de de niet-gescreende vrouwen zal er genoteerd worden hoeveel er geen preventief onderzoek wensen, hoeveel vrouwen er kiezen voor het uitstrijkje, hoeveel er de HPV-zelftest zullen afnemen en in welke setting zij deze zelftest afnemen (thuis of in de praktijk). Indien de HPV-test positief is zal worden bijgehouden welke proportie van deze vrouwen zal ingaan op het vervolgonderzoek met afname van een uitstrijkje.

Literatuurlijst

(1) Belgium: Females, number of invasive tumors by primary site and age group in 2014. Belgian Cancer Registry. [Internet]. 2014. p2 Available from: http://www.kankerregister.be/media/docs/SKRstats/2014/2014-F-BEL-Abs.pdf.
(2) België. Overlijdens naar oorspronkelijke doodsoorzakengroep (Speciale lijst 1 van de WGO), geslacht en leeftijdgroep. [Internet] 2014. Available form: http://statbel.fgov.be/nl/modules/publications/statistiques/bevolking/downloads/bevolking_-_doodsoorzaken.jsp.
(3) Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2011. p. 368–83.
(4) Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.
(5) Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000;151:1158-71.
(6) Smeets F, Verhoeven V, Baay B, Weyers S, Colpaert C, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cervixkanker-screening. Huisarts Nu 2011; 40: S84-S88.
(7) IARC. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, volume 10. Lyon: IARC Press, 2005.
(8) Jaarrapport centrum voor kankeropsporing. 2015; geraadpleegd via de website www.bevolkingsonderzoek.be, tabblad professionelen.
(9) Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge and behaviour. British Journal of General Practice. 1998: 48: 1509-1514.
(10) Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, Hanquet G, RobaysJ. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2015; KCE Reports 238As.

D/2015/10.273/14.
(11) Arbyn M. Opsporing van baarmoederhalskanker met HPV-test effectiever dan de klassieke uitstrijkjes: kan om de 5 in plaats van om de 3 jaar. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). [Internet]. 2015. Available from: https://kce.fgov.be/nl/press-release/opsporing-van-baarmoederhalskanker-met-hpv-test-effectiever-dan-de-klassieke-uitstrijk.
(12) Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VM, Suonio E, Dillner J, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014; 15: 172-83.
(13) Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L, and the EMA Study team. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster randomized trial. The Lancet, 2015; 3: e85-e94.
(14) Arbyn M, Castle P. Offering Self-Sampling Kits for HPV Testing to Reach Women Who Do Not Attend in the Regular Cervical Cancer Screening Program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 May;24(5):769-72
(15) Snijders PJF, Verhoef V, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: A review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. Int. J. Cancer: 2013; 132, 2223-2236
(16) Cornet K, Verhoeven V, Cammu H. Kan de dekkingsgraad voor screening naar baarmoederhalskanker verhoogd worden door gebruik te maken van een thuistest voor screening: een pilootstudie in een huisartsenpraktijk? [dissertation]. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2014-2015.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

Prof. dr. V. Verhoeven
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

Het aanbieden van de HPV zelftest door de huisarts aan niet-gescreende vrouwen: wat is de impact op de participatiegraad? Een pilootstudie in een huisartsenpraktijk in Gent (Manama huisartsgeneeskunde Ann-Sophie De Maesschalck)

Belgisch Registratienummer: B300201731912

datum	ons kenmerk	contactpersoon
20/03/2017	17/09/104	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 20/03/2017.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Ann-Sophie De Maesschalck
- Informatie- en toestemmingsformulier NL dd. 23/02/2017
  Versie 1
- Protocol dd. 23/02/2017
  Versie 1

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

datum
20/03/2017

ons kenmerk
17/09/104

contactpersoon
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
- o Nooit opgestart
- o Vroegtijdig stopgezet
- o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. A. De Maesschalck, NVT, Smidsestraat 115 - 9000 Gent

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874 619 603

datum: 20/03/2017

ons kenmerk: 17/09/104

contactpersoon
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 1/01/2017.
Deze studie werd besproken op vergadering van 20/03/2017.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	M	+
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	V	+
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	-
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	+
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	+
HUIZING Manon	Oncoloog	V	-
MICHIELS Barbara	Huisarts	V	+
SMETS Erika	Oftalmoloog	V	+
VAN BORTEL Paulus	Filosoof	M	-
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	V	+
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	+
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	+
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
Toegevoegde leden UA			
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	V	+
DECKERS Lara	Medewerkster Dep. Onderzoek	V	+
MICHIELSEN Peter	Gastro-enteroloog	M	+
Uitgenodigde Experten			
GOETHALS Sofie	Biobank manager	V	+
HENS Kristien	Ethicus	V	+
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	+
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	+
MAMPAEY Els	Psychologe	V	-
MICHIELSENS Inge	Jurist	V	+
THEUNIS Bea	Apotheker	V	-
VAN BOGAERT Peter	Docent UA - verpleeg- en vroedkunde	M	-

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.

The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures.