HPV DNA zelftesting

Vergelijking met conventionele screeningsmethoden naar baarmoederhalskanker

Theuwissen Janne, KULeuven

Valkenborg Hanne, KULeuven

Promotor: Marc Van Nuland, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: [2020 – 2023]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

ABSTRACT

Inleiding:
Baarmoederhalskanker blijft wereldwijd een frequent voorkomende kankervorm en overlijdensoorzaak bij vrouwen ondanks aangeboden screening. De laatste jaren probeerde men de klassieke screening met behulp van uitstrijkjes al uit te breiden met HPV DNA-testing om op een meer sensitieve manier voorloperstadia van deze kanker te detecteren. Een belangrijk nadeel is dat er nog steeds een gynaecologisch onderzoek door een gezondheidsmedewerker vereist is om staalname te bekomen. Dit belemmert nog steeds veel vrouwen om deel te nemen. Binnen deze systematische literatuurstudie onderzoeken we de mogelijkheden van innovatieve zelftestkits om deze barrières te overwinnen. Als voornaamste onderzoeksvraag brengen we de sensitiviteit, specificiteit en concordantie, alsook de ervaringen en voorkeuren van de deelnemers van deze zelftestmethode in kaart, waarbij we de vergelijking maken met de eerdere screeningsmethoden.

Methodologie:

De databanken 'Pubmed', 'Embase', 'Cochrane' en 'Web of Science' werden systematisch doorzocht naar relevante artikels voor onze onderzoeksvraag. Op basis van screening op titel en abstract en nadien toepassing van onze in- en exclusiecriteria werden uiteindelijk 20 relevante artikels weerhouden. Deze artikels werden ten slotte kritisch getoetst aan de Joanna Briggs criteria voor diagnostisch onderzoek.

Resultaten:

Wat betreft sensitiviteit van vaginale HPV DNA-zelftesting blijkt deze uit de meeste artikels evenwaardig te zijn aan de sensitiviteit van HPV DNA-testing op cervicaal staal door een zorgverlener. De sensitiviteit van vaginale HPV DNA-zelftesting blijkt opvallend beter dan de sensitiviteit van cervicale cytologie in het voorspellen van CIN2+ aanwezigheid. Wat betreft de specificiteit blijkt cytologie echter superieur te presteren in vgl. met beide vormen van HPV DNA-testing in het detecteren van CIN2+ aanwezigheid. De specificiteit in het voorspellen van CIN2+ tussen de eigen vaginale staalnamemethode en de cervicale staalnamemethode voor HPV DNA-testing door een zorgverlener is gelijkaardig. De concordantie tussen de testresultaten van beide HPV DNA-testmethoden blijkt goed te zijn. Zelftesting werd door de testpersonen vrijwel unaniem verkozen boven het klassieke uitstrijkje als screeningsmethode.

Conclusie:

Omwille van de uitstekende sensitiviteit van HPV DNA-zelftesting kan deze testmethode een belangrijke toekomstige waarde vervullen bij baarmoederhalskankerscreening als uitsluiter bij negatief testresultaat. Er blijft echter nood aan het meer specifieke cytologische onderzoek om bij positief resultaat het CIN stadium te bepalen, waardoor onnodig veel colposcopies vermeden kunnen worden.

INLEIDING

Baarmoederhalskanker vormt wereldwijd een belangrijke, potentiële gezondheidsbedreiging voor vaak jonge vrouwen: het is de vierde meest frequente kankervorm bij vrouwen en het is eveneens de oorzaak van het vierde grootste aantal vrouwelijke kankeroverlijdens wereldwijd. 90% van alle sterftes door baarmoederhalskanker komen bovendien voor in landen met een laag of gemiddeld inkomen (12, 22).

In het begin van de twintigste eeuw ontwikkelde Dr. G. Papanicolaou een screeningstechniek, waarbij men middels een ‘uitstrijkje’ van de baarmoederhals het cytologisch onderscheid kon maken tussen normale en afwijkende cervicale cellen. Binnen deze laatste groep kon eveneens cytologisch het onderscheid gemaakt worden tussen kankercellen en voorloperstadia. Deze destijds innovatieve techniek werd de gouden standaard op vlak van baarmoederhalskankerscreening wereldwijd. Zo ook in Vlaanderen, waar sinds 1994 elke vrouw tussen 25 en 64 jaar een driejaarlijkse uitnodiging in de brievenbus ontvangt voor een ‘uitstrijkje’ (23).

De introductie van deze screeningsmethode leidde tot een sterke daling in het aantal baarmoederhalskankerdoden, met name in ontwikkelde landen en in veel mindere mate in ontwikkelingslanden. Cytologische screeningstechnieken vereisen immers hoogopgeleid personeel voor subjectieve interpretatie van de stalen, goede infrastructuur, een belangrijk overheidsbudget om (herhaaldelijke) screeningsmomenten te kunnen financiëren en om educatie van de bevolking over het nut van screening mogelijk te maken. Deze redenen, in combinatie met een lage participatiegraad van 6-8%, maken dat cytologie als primaire screeningstechniek in ontwikkelingslanden weinig mortaliteitsreductie heeft opgeleverd (20, 21).

Op het einde van de twintigste eeuw ontdekte men dat 99% van alle baarmoederhalskankers veroorzaakt wordt door een seksueel overdraagbare infectie met risicovolle types van het humaan papillomavirus (HPV) (12, 22). Nieuwe studies onderzochten de mogelijkheid van HPV DNA-detectie middels PCR-technieken als potentieel nieuwe screeningsmethode naar (voorloperletsels van) baarmoederhalskanker. De resultaten bleken hoopgevend: PCR-technieken laten een objectieve interpretatie van stalen toe en blijken voorloperletsels met hogere sensitiviteit te detecteren dan het klassieke uitstrijkje. Men ontdekte bovendien dat HPV-negatieve stalen een grotere, jarenlange geruststelling boden op het niet-ontwikkelen van baarmoederhalskanker dan stalen die enkel een normale cytologie aantoonden. Deze bevinding maakte langere screeningsintervallen verdedigbaar en bracht ook gunstige financiële mogelijkheden met zich mee. Deze studieresultaten hebben ertoe geleid dat meer en meer landen overschakelden naar HPV DNA-testing als primaire screeningsmethode naar baarmoederhalskanker, al dan niet in combinatie met het klassieke uitstrijkje (20).

Ook met deze nieuwe, veelbelovende techniek blijft het probleem van een haperende participatiegraad in ontwikkelingslanden en kwetsbare socio-economische groepen binnen ontwikkelde landen echter persisteren. Een belangrijke verklaring kan gevonden worden doordat baarmoederhalskankerscreening met deze techniek nog steeds een arts-patiëntencontact vereist, waarbij men intieme lichaamsdelen blootstelt voor invasief onderzoek door een arts. In recente studies onderzocht men mogelijkheden om socioculturele barrières te overwinnen, teneinde de participatiegraad in baarmoederhalskankerscreening ook bij deze doelgroepen te verhogen. HPV DNA-testing waarbij men bij zichzelf een staalname kan verrichten in alle rust en privacy zonder tussenkomst van een derde, vormen hierbij een belangrijke, potentiële denkpiste (7, 11, 12, 18). In deze literatuurstudie wensen we de mogelijkheden van deze zogenaamde ‘zelftestkits’ te onderzoeken: als voornaamste onderzoeksvraag brengen we de sensitiviteit, specificiteit en concordantie van deze zelftestmethode in kaart, waarbij we de vergelijking maken met de klassieke screeningsmethoden. Daarnaast gaan we ook het effect op de participatiegraad en de voorkeuren van de testpersonen na. Tenslotte lichten we concreet toe hoe zelftesting in de toekomst ingezet kan worden als onderdeel van de primaire screeningsstrategie naar baarmoederhalskanker, teneinde ook moeilijk bereikbare groepen van betrouwbare, preventieve zorg te voorzien.

METHODE

Onderzoeksvraag

Als eerste stap binnen dit systematisch literatuuronderzoek formuleerden we onze onderzoeksvraag als een PIRTS, waarop we onze onderzoeksstrategie nadien konden baseren. Er werd gekozen voor een PIRTS in plaats van een PICO, omdat we onze studie baseren op een diagnostische vraagstelling en dus geen interventioneel onderzoek.

P (populatie): vrouwen ouder dan 14 jaar

I (index): HPV DNA-zelftesting middels vaginale staalname door patiënt zelf

R (referentiestandaard): cervicale staalname (voor HPV DNA-testing of cytologie) door een arts/andere hiervoor opgeleide zorgmedewerker

T (target disease): detecteren van hoog risicovol (Hr) HPV DNA en/of CIN2+

S (setting): niet-gespecifieerd

Onderzoeksstrategie

In de eigenlijke onderzoeksstrategie werden, op advies van de bibliothecarissen van de KULeuven, de 'P', 'R' en 'S' van de PIRTS achterwege gelaten, omdat dit te weinig zoekresultaten opleverde om over dit recent onderwerp een systematische review te kunnen schrijven. Vervolgens werd de medische literatuur via databanken 'Pubmed', 'Embase', 'Cochrane' en 'Web of Science' systematisch doorzocht om zo veel mogelijk relevante artikels terug te vinden die mogelijks beantwoordden aan onze onderzoeksvraag. Hierbij hebben we gericht gezocht naar artikels die reeds gekoppeld werden aan (databank-specifieke) gecodeerde termen, maar we hebben ook actief breed gezocht naar artikels die nog geen codering kregen, om zo ook de meest recente artikels te kunnen includeren. Daarnaast hebben we per databank een groot aantal combinaties gemaakt met synoniemen binnen de verschillende concepten van onze onderzoeksvraag. Tenslotte hebben we ook een korte exploratie verricht van de grijze literatuur via 'clinicaltrial.gov'. Alle bekomen zoekresultaten werden naar het reference manager software programma EndNote 20.2 geëxporteerd.

Inclusie- en exclusiecriteria

Voor de aanvang van de uiteindelijke artikelselectie, werden in- en exclusiecriteria geformuleerd (zie tabel 1). Op deze manier werd getracht om het groot aantal zoekresultaten (na de uitgebreide sensitieve en systematische zoekstrategie) te filteren naar relevantie voor onze onderzoeksvraag.

	Inclusie	Exclusie
Populatie	• > 14j • Vrouwen • Alle rassen • Cervicaal of vaginaal afgenomen swabs • Vrouwen met ontbrekend, normaal of afwijkend screeningsresultaat in de voorgeschiedenis	• ≤ 14j • Mannen • Proefdieren • Oraal of anaal afgenomen swabs • Staalname op urine • Studiegrootte n < 100 • Ontbrekende uitkomstmaten • Inhoud artikel te weinig relevant voor onderzoeksvraag
Taal	• Engels • Nederlands	• Andere talen
Extra	• Volledig artikel vrij beschikbaar • Volledig artikel beschikbaar door licentie KULeuven	• Volledig artikel niet vrij beschikbaar • Case reports, (lezers)brieven, correcties

Tabel 1: gehanteerde in- en exclusiecriteria in deze review

Artikelselectie en kwaliteitscontrole en data-extractie

In november 2021 leverde databank Pubmed 1012 zoekresultaten op, Embase leverde 953 zoekresultaten op, Web of Science leverde 811 zoekresultaten op, Cochrane leverde 265 zoekresultaten op en de grijze literatuur (‘Clinicaltrial.gov’) leverde 2 zoekresultaten op. Op deze manier werden in totaal 3043 zoekresultaten geëxporteerd naar EndNote. Na het automatisch, en nadien handmatig, verwijderen van duplicate artikels, werden 890 artikels overgehouden.

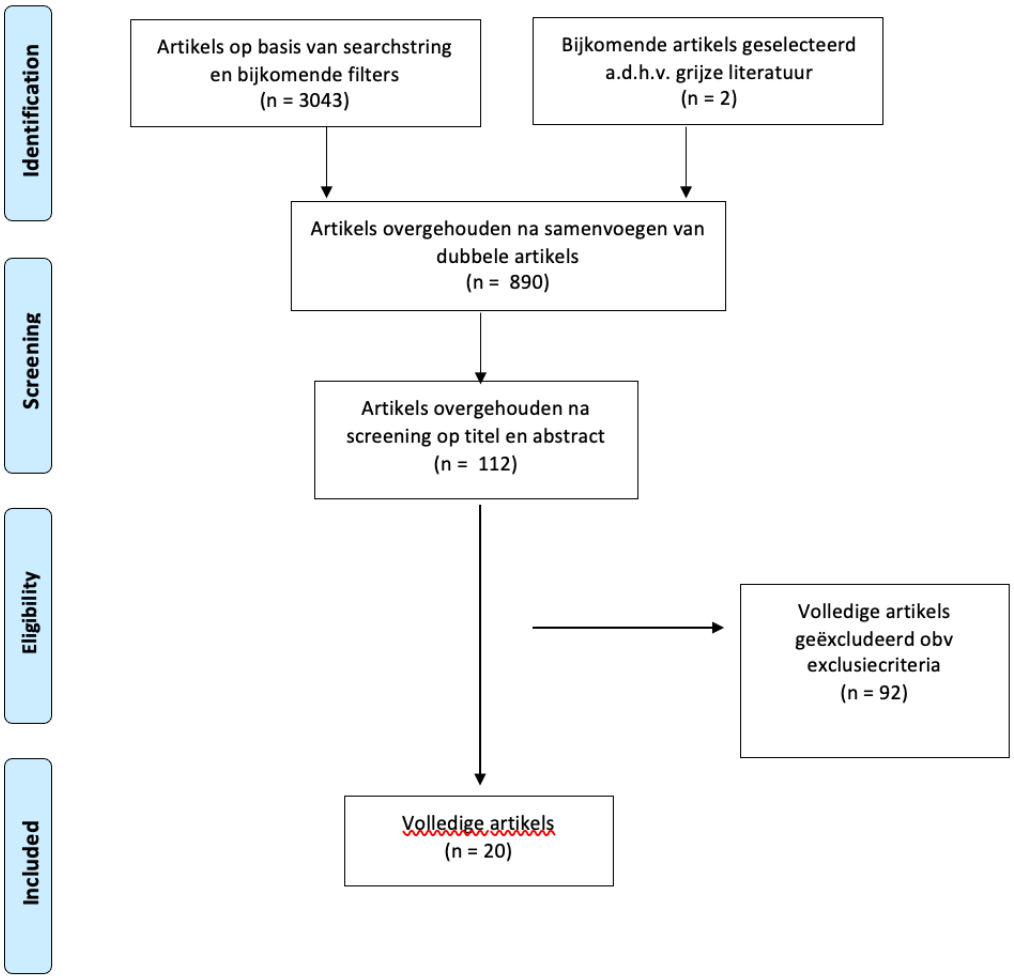
De 890 overgebleven artikels werden gescreend op titel en abstract. De 2 auteurs hebben dit onafhankelijk van elkaar, blind verricht. Door middel van een consensusmeeting tussen de twee auteurs werd uiteindelijk besloten welke artikels er bewaard bleven. Op deze manier werden er 112 artikels voldoende relevant bevonden voor verdere selectie op basis van de volledige artikelinhoud. Deze volledige artikels werden dan verder doorgelicht op basis van de in- en exclusiecriteria, waarna 20 artikels behouden bleven in de definitieve inclusie.

Als belangrijk eerste selectiecriterium werden vrouwen jonger dan 15 jaar geëxcludeerd: op jongere leeftijd wordt baarmoederhalskanker namelijk slechts zeer zelden waargenomen. Uiteraard werden artikels over proefdieren geëxcludeerd, wegens te weinig relevant voor onze onderzoeksvraag. Omdat onze studie gericht is op baarmoederhalskankeronderzoek, hebben we ook studies geëxcludeerd die orale, anale of urinaire testmethoden hanteerden. We kozen er ook voor om studies te excluderen met een te kleine studiegrootte (n<100), wegens een te beperkte omvang van deze studies om relevante conclusies uit te trekken. Ook excludeerden we artikels die onvoldoende handelden over de gekozen uitkomstmaten: specificiteit, sensitiviteit, concordantie, ervaringen, voorkeuren en participatiegraad. Daarnaast excludeerden we artikels die onvoldoende vergelijkingen maakten tussen de nieuwe HPV DNA zelftestmethode enerzijds en conventionele testmethoden (cytologisch onderzoek en/of cervicale HPV DNA-testing) anderzijds. We besloten dat deze artikels op vlak van relevantie te zeer afweken van onze onderzoeksvraag. Tenslotte excludeerden we artikels die niet Engels- of Nederlandstalig zijn, alsook artikels die niet vrij te verkrijgen zijn in de verschillende databanken. Ook casereports, lezersbrieven en correcties werden niet geïncludeerd.
We besloten geen vrouwen te excluderen op basis van een eerder resultaat voor baarmoederhalskankerscreening, om de zoekresultaten zo breed mogelijk te houden binnen dit relatief nieuw onderwerp: zowel een normaal uitstrijkje in de voorgeschiedenis, alsook proefpersonen zonder eerder uitstrijkje of met een afwijkend uitstrijkje in de voorgeschiedenis werden geïncludeerd.

Tijdens de screening vonden we ook enkele relevante systematic reviews met meta-analyses terug, naast andere reviews (1, 2, 12, 16).
De relevante artikels en systematic reviews, die het meest beantwoorden aan onze onderzoeksvraag, hebben we uiteindelijk samengevat in een data-extractietabel (zie bijlage). Deze tabel werd in consensus tussen de twee auteurs samengesteld.
We hebben de geselecteerde systematic reviews een aparte plaats in de data-extractietabel toegekend om uiteindelijk de resultaten van deze systematic reviews te kunnen vergelijken met de resultaten van onze narratieve, diagnostische systematic review.

Alle artikels in de data-extractietabel werden kritisch beoordeeld en globaal beoordeeld op de risk of bias volgens de Joanna Briggs-checklist voor diagnostisch onderzoek. De gebruikte checklist kan in de bijlagen teruggevonden worden.

De verschillende fasen van de artikelselectie worden hieronder samengevat in een PRISMA-flowchart (zie figuur 1).



Figuur 1: PRISMA Flow Diagram. Schematische weergave van de dataselectie van deze review.

RESULTATEN

Data uit de 20 geïncludeerde studies werden opgelijst in de data-extractietabellen. Van deze 20 geïncludeerde studies waren er 4 systematic reviews (waarbij 2 met meta-analyse) en 16 individuele studies.
In de referentielijst van de verschillende gebruikte systematic reviews komen ook enkele van de reeds geïncludeerde individuele artikels terug. Een aantal van de referentie-artikels van de bestudeerde systematic reviews voldeden niet aan alle inclusiecriteria van deze studie. Echter de globale relevantie van de systematic reviews bleef behouden, waardoor deze systematic reviews toch opgenomen werden in deze studie.

Sensitiviteit

Wat betreft de sensitiviteit van vaginale HPV DNA-zelftesting in het voorspellen van CIN2-aanwezigheid, kunnen we uit de meeste geselecteerde artikels besluiten dat deze vrijwel evenwaardig is aan de sensitiviteit van cervicale HPV DNA-testing door een zorgverlener. Globaal gezien worden sensitiviteitspercentages van gemiddeld 90% (variërend tussen 83,3% en 100%) vermeld voor beide staalnamemethodes (6, 7, 10, 14, 17, 18). Echter, een minderheid van de artikels beschrijft een minderwaardige sensitiviteit van HPV DNA-zelftesting in het voorspellen van CIN2-aanwezigheid, wanneer dit vergeleken wordt met HPV DNA-testing op cervicale staalname door een zorgverlener (9, 15, 20). Wanneer de sensitiviteit van vaginale HPV DNA-zelftesting vergeleken wordt met de sensitiviteit van cervicale cytologie op staalname door een zorgverlener, blijkt deze opvallend beter te presteren in het voorspellen van CIN2-aanwezigheid. Voor cytologie op staalname door een zorgverlener wordt globaal een sensitiviteitspercentage van gemiddeld 80% gerapporteerd (7). Twee artikels beschrijven voor cytologie een sensitiviteit van maar 59,4% (9, 15).
Wanneer men de sensitiviteit vergelijkt tussen vaginale HPV DNA-zelftesting en cervicale HPV DNA-testing door een zorgverlener in het voorspellen van CIN3+-aanwezigheid, lijken de onderlinge verschillen in sensitiviteit tussen beide staalnamemethodes in alle artikels statistisch zo goed als volledig te verdwijnen. In het artikel van Polman et al. (waarbij vaginale HPV DNA-zelftesting met HPV DNA-testing door een zorgverlener vergeleken wordt) beschrijft men een relatieve sensitiviteit om CIN3+ te voorspellen van 0,99 (14).

Specificiteit

Wat betreft de specificiteit om CIN2+ te kunnen voorspellen, lijkt cytologie (zowel op eigen vaginale staalname als op cervicale staalname door een zorgverlener) in de meeste artikels hoger te scoren dan beide HPV DNA-testmethoden (7, 9, 15, 20) De specificiteitspercentages in de geciteerde artikels liggen echter wel ver uit elkaar: tussen 61,4% en 98,3% voor cytologie en tussen 57% en 91,8% voor beide HPV DNA-testmethoden. Wat betreft de HPV DNA-testmethoden, vermelden de meeste artikels

een zeer gelijkaardige specificiteit in het voorspellen van CIN2+ tussen de eigen vaginale staalnamemethode en de cervicale staalnamemethode door een zorgverlener (6, 7, 9, 14, 15, 17, 20).

Concordantie

Wat betreft overeenkomst in de testresultaten tussen HPV DNA-zelftesting en HPV DNA-testing op staal door een zorgverlener, varieert de concordantie tussen 'goed' en 'bijna perfect' in veruit de meeste artikels (3-7, 11, 13, 18, 19). Sommige artikels hanteren de kappa-waarde om de concordantie uit te drukken, andere artikels hanteren een percentage overeenkomstige resultaten. In de artikels die gebruik maken van de kappa-statistiek, wordt een kappa-waarde vermeld tussen 0,66 en 0,95 (3-7, 13, 18). In de artikels die gebruik maken van overeenkomstpercentages, wordt een globaal percentage vermeld tussen 87% en 97,5% (11, 13, 18, 19). Twee artikels vermelden een nog hogere concordantie wanneer men enkel detectie van HPV types 16 en 18 tussen beide staalnamemethoden vergelijkt (11, 19). Eén artikel vermeldt een matige concordantie tussen beide staalnamemethoden: kappa-waarde 0,45 (3).

Ervaringen en voorkeuren

Wat betreft de voorkeuren van de proefpersonen, die de verschillende staalnamemethoden uitprobeerden en beoordeelden, blijkt zelftesting vrijwel unaniem verkozen te worden boven het klassieke uitstrijkje door een derde (7-9, 11, 18). De percentages van proefpersonen die zelftesting verkozen boven het klassieke uitstrijkje, variëren tussen de 56,6 en 100% (7, 11, 18). De percentages van proefpersonen die daarentegen het klassieke uitstrijkje door een derde verkozen boven zelftesting, variëren tussen de 25,3 en 37,8% (7, 11). Ketelaers et al. beschrijft daarnaast dat 11,9% van de proefpersonen geen voorkeur heeft voor één specifieke staalnamemethode (11). Enkele artikels beschrijven ook de ervaringen van proefpersonen. Globaal heerst de consensus dat zelftesting gemakkelijk uit te voeren is, comfortabel is en pijnloos is (6, 8, 18).

Resultaten van geïncludeerde systematic reviews

Binnen het kader van onze masterpaper hebben we na grondig literatuuronderzoek besloten om ook vier relevante systematic reviews te includeren. De resultaten van de geïncludeerde systematic reviews stemmen in grote mate overeen met de resultaten van onze scriptie. In wat volgt beschrijven we de vergelijking tussen de resultaten van deze systematic reviews en de andere geïncludeerde artikels afzonderlijk.
Wanneer we de sensitiviteit van HPV DNA-zelftesting vergelijken met HPV DNA-testing op staal door een arts, blijken de meeste systematic reviews te bevestigen dat deze gelijkaardig zijn (1, 12, 16). Dit sluit aan bij de resultaten uit de eerdere artikels. Echter één systematic review beschrijft een minder goede sensitiviteit in de vergelijking tussen HPV DNA-zelftesting en HPV DNA op artsenstaal (2).

Wat betreft de specificiteit van HPV DNA-zelftesting vergeleken met HPV DNA-testing op staal door een arts blijkt deze vergelijkbaar te zijn bij de meeste systematic reviews (1, 12, 16). Dit wordt opnieuw weerlegd door dezelfde systematic review: deze beschrijft een minder goede specificiteit van zelftesting (2).
Twee systematic reviews beschrijven ook de vergelijking tussen HPV DNA-zelftesting en cytologie op artsenstaal. Uit deze systematic reviews blijkt cytologie meer specifiek maar minder sensitief te zijn dan HPV DNA-zelftesting in het detecteren van CIN2+ (2, 16). Ook dit sluit aan bij de eerder beschreven resultaten.

DISCUSSIE

Deze systematische review werd opgesteld om de mogelijkheden van de innovatieve HPV DNA-zelftestmethode te onderzoeken binnen het kader van baarmoederhalskankeropsporing. De resultaten van deze review benadrukken het bruikbare karakter van zelftesting vanwege de hoge sensitiviteit in het voorspellen van voorloperletsels van baarmoederhalskanker. Er wordt eveneens een grote concordantie gevonden tussen de testresultaten van de vaginale zelftesting enerzijds en cervicale testing door een gezondheidsmedewerker anderzijds.

In de methodesectie werd beschreven dat er niet geëxcludeerd werd op basis van eerdere screeningsresultaten. Uiteraard betekent dit dat de resultaten en conclusies van deze literatuurstudie gebaseerd zijn op een gemengde populatie met variabele screeningsresultaten in de voorgeschiedenis. Echter, dit komt wel overeen met een representatief beeld van de algemene populatie, mits hier ook verwacht kan worden dat voorafgaande screeningsresultaten sterk variabel zijn.

Bij het opstellen van deze systematische review hebben we doelbewust resultaten binnen artikels, die handelden over urinaire, orale en anale opsporing van HPV DNA, uitgesloten. Uit een eerste oriënterend literatuuronderzoek bleek namelijk al dat dit een weinig efficiënte methode vormt voor baarmoederhalskankeropsporing. We kozen weloverwogen voor een onderzoek dat zich toespitst op vaginale en cervicale staalname.

Culturele barrières vormen één van de belangrijkste redenen voor heel wat vrouwen om een uitstrijkje door een zorgverlener te weigeren. Schaamte over intieme lichaamsdelen en een gebrek aan kennis over baarmoederhalskankerpreventie liggen aan de basis van dit hiaat binnen de preventieve zorg. De innovatieve zelftestmethode kan dit ongemak voor deze vrouwen omzeilen, veel studies rapporteren namelijk zeer positieve ervaringen met deze vaginale zelftesting. De zelftestmethode kan onder de vorm van een zelftestkit aan huis opgestuurd worden, uitgevoerd worden en nadien teruggestuurd worden door middel van de post (24, 25). Men kan deze zelftestkit ook vervolledigen met een informatiefolder over het belang van baarmoederhalskankerscreening, teneinde de algemene kennis over het onderwerp te verbeteren. De geïncludeerde systematic reviews brengen ook enkele interessante toevoegingen aan op vlak van verhogen van de participatiegraad: er kan geconcludeerd worden dat de hoogste participatiegraad bereikt wordt door proefpersonen onmiddellijk een zelftestkit aan te bieden, in plaats van dat men hier zelf nog een aanvraag voor dient in te dienen (bv. na een uitnodigingsbrief). Ook het verzenden van een nieuwe uitnodiging via brief of mail voor een klassiek uitstrijkje bij een derde leidt tot minder hoge participatiegraden dan het rechtstreeks aanbieden van een zelftestkit (1, 16).

De belangrijkste kanttekening die wel gemaakt dient te worden, is dat bij afwijkend zelftestresultaat de patiënte alsnog door een zorgverlener onderzocht dient te worden. HPV DNA zelftesting heeft namelijk een hoge sensitiviteit om HPV DNA-infecties op te sporen in de globale populatie, echter men vereist ook testmethoden met grotere specificiteit om uiteindelijk een colposcopie te kunnen aanbieden bij een zo relevant mogelijk aandeel van de populatie. Op vlak van specificiteit scoort het klassieke uitstrijkje nog steeds beter, waardoor cytologie (als tweede stap) in het screeningsschema wellicht onmisbaar blijft om te vermijden dat men te veel onnodige colposcopie-onderzoeken moet verrichten.

Een ander nadeel van de hoge sensitiviteit van HPV DNA (zelf)testing is het feit dat er ook heel wat transiënte HPV infecties gedetecteerd worden. Dit kan vooral bij seksueel actieve jonge mensen leiden tot een afwijkend zelftestresultaat met bijhorende ongerustheid bij de patiënt, terwijl geweten is dat deze infecties dikwijls spontaan klaren zonder cytologische afwijkingen te veroorzaken. Dit doet ons nadenken of de startleeftijd van baarmoederhalskankerscreening met deze nieuwe zeer sensitieve zelftesttechniek veilig verschoven kan worden naar een latere leeftijd. Hier dient echter in de toekomst nog verder onderzoek naar te gebeuren om deze veronderstelling te exploreren.

De twee auteurs van deze systematic reviews gingen grotendeels onafhankelijk te werk. Zo trachtten we het risico op onderzoekerbias zo minimaal mogelijk te houden. Daarnaast hanteerden we de PRISMA richtlijnen en voerden we een kwaliteitsbeoordeling uit a.d.h.v. de Joanna Briggs-checklist voor diagnostisch onderzoek om elk artikel op een kritische manier te beoordelen op bias.

Concluderend lijkt de combinatie van de hoge sensitiviteit van de HPV DNA-zelftestingmethode als eerste screeningsstap, samen met de hoge specificiteit van cytologie als tweede screeningsstap, te leiden tot een zeer adequate selectie van mensen die colposcopie dienen te ondergaan. Hierdoor lijken screeningsintervallen veilig verlengd te kunnen worden, waardoor de uiteindelijke screeningslast (en -kosten) in de maatschappij ook kunnen dalen.

CONCLUSIE

Naar toekomstige screeningsstrategieën toe om baarmoederhalskanker vroegtijdig op te sporen, blijkt HPV DNA zelftesting een veelbelovende nieuwe optie. Omwille van het laagdrempelige karakter van zelftesting kan hopelijk een bredere populatie bereikt worden dan met conventionele screeningsmethoden het geval is. Door de hogere sensitiviteit van de zelftestmethode kan deze zich ook uitstekend lenen als eerstelijnsscreeningsstrategie, om een groter aandeel voorloperletsels in de populatie op te pikken dan met conventionele cytologie het geval is. Een belangrijke kanttekening die hieruit volgt, is dat bij detectie van HPV DNA door een zelftest vrouwen nadien toch door een zorgverlener onderzocht dienen te worden. Er dient namelijk alsnog een uitstrijkje door een zorgverlener afgenomen te worden, gezien de hogere specificiteit voor het vinden van CIN2 en CIN3 letsels van deze staalnamemethode. Proefpersonen die vervolgens ook een afwijkend uitstrijkje blijken te hebben, kunnen doorverwezen worden voor colposcopie. Er dient nagedacht te worden over strategieën om de loss-to-follow-up, die hier ongetwijfeld mee gepaard gaat, te beperken. Desalniettemin blijkt een negatief HPV DNA-resultaat, op cervicaal of vaginaal staal, een langdurigere geruststelling teweeg te brengen op het niet ontwikkelen van baarmoederhalskanker dan met conventionele cytologie het geval is. Dit kan concreet opleveren dat screeningsintervallen op een veilige manier verlengd kunnen worden, wanneer men overschakelt naar HPV DNA-screening als eerstelijnsscreeningsmethode voor baarmoederhalskanker. Echter, dit dient nog uit verder onderzoek te blijken.

REFERENTIELIJST

1. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration Self-Sampling HPVT. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. Bmj-British Medical Journal. 2018;363.

2. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. The Lancet Oncology. 2014;15(2):172-83.

3. Baldwin S, Santos C, Brown EM, Nuno T, Giuliano A, Davis J, et al. Comparison of type-specific human papillomavirus data from self and clinician directed sampling. Gynecologic Oncology. 2005;97(2):612-7.

4. Campos KL, Machado AP, Almeida FG, Bonin CM, Prata TT, Almeida LZ, et al. Good agreements between self and clinician-collected specimens for the detection of human papillomavirus in Brazilian patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(3):352-5.

5. Chen KW, Ouyang YQ, Hillemanns P, Jentschke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016;42(12):1839-45.

6. Des Marais AC, Zhao YQ, Hobbs MM, Sivaraman V, Barclay L, Brewer NT, et al. Home Self-Collection by Mail to Test for Human Papillomavirus and Sexually Transmitted Infections. Obstetrics and Gynecology. 2018;132(6):1412-20.

7. El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, Gilbert L, Gotlieb W, Hemmings R, et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: the Cervical and Self-Sample In Screening (CASSIS) study. Gynecologic oncology. 2018;(no pagination).

8. Flores CEA, Gutierrez GG, Leon JMO, Rodriguez DC, Sorbye SW. Self-collected versus clinician-collected cervical samples for the detection of HPV infections by 14-type DNA and 7-type mRNA tests. Bmc Infectious Diseases. 2021;21(1).

9. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. Salud Publica Mex. 2003;45 Suppl 3:S388-98.

10. Holanda Jr F, Castelo A, Veras TMCW, de Almeida FML, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006;95(2):179-84.

11. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger L, van der Linden JC, Wauters CAP, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. Preventive medicine. 2017;101(pp 96-101).

12. Mulki AK, Withers M. Human Papilloma Virus self-sampling performance in low- and middle-income countries. Bmc Womens Health. 2021;21(1).

13. Nilyanimit P, Wanlapakorn N, Niruthisard S, Takahashi M, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Comparison of Detection Sensitivity for Human Papillomavirus between Self-collected Vaginal Swabs and Physician-collected Cervical Swabs by Electrochemical DNA Chip. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(24):10809-12.

14. 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):229-38.

15. Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. Cancer Causes Control. 2003;14(6):505-12.

16. Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, 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. International Journal of Cancer. 2013;132(10):2223-36.

17. Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, et al. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study). BMJ Open. 2016;6(4):e010660.

18. Tiiti TA, Mashishi TL, Nkwinika VV, Molefi KA, Benoy I, Bogers J, et al. Evaluation of ilex selfcerv for detection of high-risk human papillomavirus infection in gynecology clinic attendees at a tertiary hospital in south africa. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(21).

19. Toliman P, Badman SG, Gabuzzi J, Silim S, Forereme L, Kumbia A, et al. Field Evaluation of Xpert HPV Point-of-Care Test for Detection of Human Papillomavirus Infection by Use of Self-Collected Vaginal and Clinician-Collected Cervical Specimens. J Clin Microbiol. 2016;54(7):1734-7.

20. Zhang L, Xu XQ, Hu SY, Chen F, Zhang X, Pan QJ, et al. Durability of clinical performance afforded by self-collected HPV testing: A 15-year cohort study in China. Gynecol Oncol. 2018;151(2):221-8.

21. Nodjikouambaye ZA, Adawaye C, Bouassa RSM, Sadjoli D, Belec L. A systematic review of self-sampling for HPV testing in Africa. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2020;149(2):123-9.

22. World Health Organization. Cervical Cancer [Internet]. Genève: World Health Organization; 22 februari 2022 [laatst geraadpleegd op 11 april 2023]. Beschikbaar via: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

23. Sciensano. Baarmoederhalskanker wereldwijd in kaart gebracht [Internet]. België: Sciensano; 10 december 2019 [laatst geraadpleegd op 11 april 2023]. Beschikbaar via:

https://www.sciensano.be/nl/pershoek/baarmoederhalskanker-wereldwijd-kaart-gebracht?fbclid=IwAR0hCgfu0A-yi8sU4-imBL2S0FP3YaHXF2ZobQRdSI3ZEoSga7jMRSQYrVk

24. Van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW, Melchers WJ, Quint WG, Bekkers RL. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. J Clin Microbiol. 2012;50(12):3937-43.

25. Lenselink CH, de Bie RP, van Hamont D, Bakkers JM, Quint WG, Massuger LF, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus in self-obtained cervicovaginal samples by using the FTA cartridge: new possibilities for cervical cancer screening. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2564-70.

BIJLAGEN

Onderwerpkeuze

Door middel van mondeling overleg en rekening houdend met ieders interesseveld, kwamen we tot het besluit om een literatuurstudieonderwerp binnen de gynaecologie te kiezen.
Nadenkend over gynaecologische, preventieve zorg binnen de eerste lijn, kwamen we bij het idee om voor baarmoederhalskankerscreening te kiezen. We gaven een eerste oriënterende zoekopdracht 'cervical cancer screening hpv testing', zonder MeSH-termen, in op medische databank Pubmed en includeerden enkel recente artikels (vanaf 2018). Door grondig oriënterend vooronderzoek in deze literatuur kwamen we tot de definitieve onderwerpkeuze om de nieuwe HPV DNA-zelftest te vergelijken met klassieke screeningsmethoden.

Inclusie- en exclusiecriteria

	Inclusie	Exclusie
Populatie	• > 14j • Vrouwen • Alle rassen • Cervicaal of vaginaal afgenomen swabs • Vrouwen met ontbrekend, normaal of afwijkend screeningsresultaat in de voorgeschiedenis	• ≤ 14j • Mannen • Proefdieren • Oraal of anaal afgenomen swabs • Staalname op urine • Studiegrootte n < 100 • Ontbrekende uitkomstmaten • Inhoud artikel te weinig relevant voor onderzoeksvraag
Taal	• Engels • Nederlands	• Andere talen
Extra	• Volledig artikel vrij beschikbaar • Volledig artikel beschikbaar door licentie KULeuven	• Volledig artikel niet vrij beschikbaar • Case reports, (lezers)brieven, correcties

Data-extractietabel

Referentie artikel	Publicatiejaar en land	Populatie	Studiedesign	Primaire uitkomstmaat	(Secundaire uitkomstmaten)	Voornaamste bevindingen/resultaten
El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, Gilbert L, Gotlieb W, Hemmings R, et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: the Cervical and Self-Sample In Screening (CASSIS) study. Gynecologic oncology. 2018;(no pagination).	2018 Canada	1217 vrouwen 21 - 74 jaar Reeds afwijkend uitstrijkje in voorgeschiedenis	Elke patiënte onderging 2 zelftesten (HerSwab en Cobas) in willekeurige volgorde en onderging nadien een cervicale staalname door een gezondheidsmedewerker. Elk van de drie stalen werd getest op HPV DNA. Tevens gebeurde ook een colposcopie als gouden standaard. Ook korte vragenlijst over ervaring met HerSwab in vergelijking met de andere 2 methoden	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit en specificiteit om CIN2+ te detecteren	Ervaringen en voorkeuren van de verschillende methoden van staalname	Algemeen goede overeenkomst in HPV DNA detectie tussen verschillende stalen - K = 0.84 (95% BI: 0.81 – 0.87) HerSwab vs HPV dokter - K = 0.81 (95% BI: 0.78 – 0.85) Cobas vs HPV dokter - K = 0.87 (95% BI: 0.84 – 0.90) HerSwab vs Cobas HPV positiviteit - HerSwab 47.4% - Cobas 50.3% - HPV dokter 47.5% Sensitiviteit detectie CIN2+ - HerSwab 87.6% - Cobas 88.6% - HPV dokter 92.4% Specificiteit detectie CIN2+ - HerSwab 58.1% - Cobas 55.0% - HPV dokter 58.7% 56.6% voorkeur voor zelftest (meer privacy, minder pijn, minder invasief, minder beschamend).

						37.8% voorkeur voor test door dokter (meer vertrouwen in correcte staalname)
Baldwin S, Santos C, Brown EM, Nuno T, Giuliano A, Davis J, et al. Comparison of type-specific human papillomavirus data from self and clinician directed sampling. Gynecologic Oncology. 2005;97(2):612-7.	2005 Verenigde staten, Mexico en Peru	334 vrouwen ≥ 18 jaar Reeds afwijkend uitstrijkje in voorgeschiedenis	Cross-sectionele studie Bij elke patiënte gebeurde eerst een zelftest voor HPV DNA testing. Nadien een cervicaal staal door dokter voor zowel cytologie als HPV DNA testing. Patiënten ondergingen ook een colposcopie nadien met zo nodig ook biopsie. Bij eenzelfde patiënte vonden alle staalnames op eenzelfde dag plaats.	Vergelijking van type-specifieke HPV infectie tussen vulvovaginale zelftest en cervicaal staal door dokter	Prevalentie van verschillende types HPV.	De overeenkomst tussen de verschillende methoden voor detectie van oncogene HPV-types was aanvaardbaar: K = 0.45 (P < 0.05) Beduidend minder oncogene HPV-types 16 en 52 bij zelftesten dan bij cervicale stalen door dokter (respectievelijk 10.4% vs 15.2% en 1.19% vs 3.88%) De overeenkomst tussen de verschillende methoden voor detectie van niet-oncogene HPV-types was zeer hoog: K = 0.738 (P < 0.05) Oncogene HPV-types werden gevonden bij 23.2% van de zelftesten en bij 34.9% van de testen door de dokter. Beduidend hogere prevalentie van oncogene HPV types in Peru i.v.m. Mexico en de VS.

Campos KL, Machado AP, Almeida FG, Bonin CM, Prata TT, Almeida LZ, et al. Good agreements between self and clinician-collected specimens for the detection of human papillomavirus in Brazilian patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(3):352-5.	2011 Brazilië	170 vrouwen 18-65 jaar	Elke patiënte deed een HPV-testing op vaginale zelftest en nadien op endocervicaal staal door dokter.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: Concordantie tussen HPV-testen	Prevalentie van verschillende types HPV	Goede concordantie tussen HPV-testen op staal door dokter en op zelftest: K = 0.72 (P < 0.05). HPV 16 meest voorkomende type lrHPV meer gevonden bij zelftesten, hrHPV meer bij testen door dokter. Volledige overeenkomst voor de verschillende hrHPV types tussen de testen: 27.4% (lrHPV types: 13.7% volledige overeenkomst)
Chen KW, Ouyang YQ, Hillemanns P, Jentschke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016;42(12):1839-45.	2016 China	202 vrouwen ≥ 18 jaar 101 vrouwen met reeds afwijkend uitstrijkje in voorgeschiedenis, 101 vrouwen gezond	Elke patiënte deed een vaginale HPV DNA zelftest en onderging nadien een cervicale HPV DNA staalname door een gezondheidsmedewerker. Ook een cervicaal staal voor cytologie en een colposcopie met biopsies werd bij elke vrouw uitgevoerd nadien.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: De mate van overeenstemming voor hrHPV om CIN3+ te detecteren	Prevalentie hrHPV	Zeer goede concordantie tussen zelftest en staal door dokter voor hrHPV: K = 0.95 (95% BI: 0.91 – 0.99) Algemene hrHPV positiviteit bij alle vrouwen: 47.0%. Bij gezonde vrouwen: 14.9% was hrHPV positief. Geen significant verschil in detectie van CIN3+ bij zelftesten en test door dokter.

Des Marais AC, Zhao YQ, Hobbs MM, Sivaraman V, Barclay L, Brewer NT, et al. Home Self-Collection by Mail to Test for Human Papillomavirus and Sexually Transmitted Infections. Obstetrics and Gynecology. 2018;132(6):1412-20.	2018 Verenigde staten	284 vrouwen 30 - 64 jaar Lagere socio-economische klasse, min. 4 jaar geleden laatste keer gescreend voor baarmoederhalskanker	Elke vrouw deed eerst een zelftest thuis (via post), dan een zelftest in het ziekenhuis en onderging ook een cervicale staalname door de dokter. Elk staal werd getest op hrHPV, Chlamydia Trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, trichomonas vaginalis en mycoplasma genitalium. Tevens cytologie op het cervicale staal door dokter Bij afwijkende cytologie werden de patiënten verwezen voor colposcopie.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: Concordantie tussen HPV-testen	Prevalentie hrHPV en CIN2+ Vergelijking verschillende methoden van staalname: concordantie in detectie Chlamydia Trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, trichomonas vaginalis en mycoplasma genitalium Ervaringen met de zelftesten	Prevalentie hrHPV verschilt niet significant tussen zelftest thuis (12.4%), zelftest in ziekenhuis (15.5%) en test door dokter (11.4%) Concordantie: - tussen zelftest thuis en zelftest in ziekenhuis: K = 0.66 (95% BI: 0.49 – 0.80) - tussen zelftest thuis en test door dokter: K = 0.66 (95% BI: 0.46 – 0.80) - tussen zelftest in ziekenhuis en test door dokter: K = 0.56 (95% BI: 0.36 – 0.73) Algemene prevalentie CIN2+ is 3.2% Positiviteit voor hrHPV neemt toe met toegenomen graad van cervicale afwijkingen Zelftest thuis: - sensitiviteit voor CIN2+: 100% - specificiteit voor CIN2+: 91.1% Zelftest in ziekenhuis: - sensitiviteit voor CIN2+: 83.3% - specificiteit voor CIN2+: 87.2% Test door dokter: - sensitiviteit voor CIN2+: 100% - specificiteit voor CIN2+: 92.2% Ook voor T vaginalis, M genitalium, C trachomatis en

						N gonorrhoeae werden gelijkaardige resultaten gevonden 93.6% ervaarde geen moeilijkheden met de zelftesten. 96.3% is bereid om zelftesten te gebruiken in de toekomst.
Flores CEA, Gutierrez GG, Leon JMO, Rodriguez DC, Sorbye SW. Self-collected versus clinician-collected cervical samples for the detection of HPV infections by 14-type DNA and 7-type mRNA tests. Bmc Infectious Diseases. 2021;21(1).	2021 Mexico	505 vrouwen 30 - 65 jaar	Vaginale zelftest en cervicaal staal door de dokter bij elke vrouw in willekeurige volgorde. Op elk staal gebeurde een HPV DNA-test (14 types) en een HPV mRNA-test (7 types).	Vergelijking verschillende methoden van staalname: Concordantie tussen HPV-testen	Aanvaardbaarheid van de zelftest-methode volgens de deelnemende vrouwen	Concordantie tussen HPV DNA-test op zelftest en staal door dokter: K = 0.34 (95% BI: 0.25 – 0.44) Concordantie tussen HPV mRNA-test op zelftest en staal door dokter: K = 0.40 (95% BI: 0.25 – 0.56) Prevalentie van HPV DNA positiviteit bij zelftesten 22.8% en bij testen door dokter 19.2%. Prevalentie van HPV mRNA positiviteit bij zelftesten 7.1% en bij testen door dokter 6.3%. → Verschil tussen DNA en mRNA detectie is statistisch significant: slechts ⅓ van de HPV DNA positieve vrouwen had een overexpressie van HPV mRNA.

						96.8% voelde zich zelfzeker genoeg om de zelftest te doen. Zelftest werd goed aanvaard.
Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. Salud Publica Mex. 2003;45 Suppl 3:S388-98.	2003 Mexico	7872 vrouwen 20 - 80 jaar	Elke vrouw deed een vaginale zelftest voor HPV testing, onderging nadien een cervicaal staal door de dokter voor HPV testing en een cervicaal staal door de dokter voor cytologie. Indien 1 van deze 3 stalen positief was, kreeg de patiënte ook colposcopie met biopsie zo nodig.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde om CIN2+ te detecteren	Vergelijking van de aanvaardbaarheid tussen zelftest en test door dokter. Vergelijking van de kosten van verschillende methoden van staalname	Oncogene HPV detectie bij zelftest 11.6% en bij cervicale test door dokter 9.3%. Afwijkende cytologie bij 2.4%. Sensitiviteit om CIN2+ te detecteren: - HPV Zelftest: 71.3% - HPV test door dokter: 93.1% - cytologie: 59.4% Specificiteit om CIN2+ te detecteren: - HPV Zelftest: 89.2% - HPV test door dokter: 91.8% - cytologie: 98.3% Positief voorspellende waarde om CIN2+ te detecteren: - HPV Zelftest: 9.1% - HPV test door dokter: 14.9% - cytologie: 36.1% Zelftest werd over het algemeen beter aanvaard dan een klassieke PAP.

						HPV-testing is meer kosteneffectief dan de klassieke PAP-test.
Holanda Jr F, Castelo A, Veras TMCW, de Almeida FML, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006;95(2):179-84.	2006 Brazilië	878 vrouwen 15 - 70 jaar	Vaginale zelftest thuis na instructies aan huis door opgeleide gezondheidswerker met maximum 1 week later een cervicale wisser door dokter met colposcopie. Stalen werden getest op HPV DNA.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit en specificiteit om HSIL te detecteren	Prevalentie hrHPV	Sensitiviteit voor HSIL: - zelftest: 88.9% - HPV door dokter: 88.9% Specificiteit voor HSIL: - zelftest: 66.7% - HPV door dokter: 72.0% Prevalentie hrHPV - zelftesten: 33.9% - HPV door dokter: 28.6% Bij 9.3% was de zelftest positief, maar de test door de dokter negatief. Bij 4% was test door dokter positief, maar zelftest negatief.

Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger L, van der Linden JC, Wauters CAP, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. Preventive medicine. 2017;101(pp 96-101).	2017 Nederland	2049 vrouwen 30 - 60 jaar	HPV DNA-testing en cytologie op cervicaal staal door dokter en nadien HPV DNA-testing op zelftest. Doorverwijzing voor colposcopie gebeurde op basis van cytologie.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: concordantie in prevalentie van hrHPV	Ervaringen en voorkeuren van de verschillende methoden van staalname	hrHPV prevalentie: - Test door dokter: 8.0% - Zelftest: 10.0% Concordantie 96.8%. Vooral hoge concordantie bij HPV16 en/of HPV18. Alle vrouwen met CIN2+ waren hrHPV positief bij de test door de dokter en 90.5% waren hrHPV positief bij zelftest. 62.8% verkiest zelftest boven test door dokter. 11.9% heeft geen voorkeur.
Nilyanimit P, Wanlapakorn N, Niruthisard S, Takahashi M, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Comparison of Detection Sensitivity for Human Papillomavirus between Self-collected Vaginal Swabs and Physician-collected Cervical Swabs by Electrochemical DNA Chip. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(24):10809-12.	2014 Thailand	101 vrouwen 20 - 70 jaar	HPV DNA-testing op vaginale zelftest en op cervicaal staal door dokter, beiden afgenomen in ziekenhuis. Op beide staalnamen werd ook cytologie gedaan.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: concordantie in prevalentie van HPV DNA.	/	HPV-detectie was vergelijkbaar tussen staal door zelftest en staal door dokter. Concordantie was relatief hoog: globaal 91%. I.g.v. abnormale cytologie: 94% (K = 0.8 - 0.92) (P < 0.05). I.g.v. normale cytologie: 83% (K = 0.58) (P < 0.05). I.g.v. abnormale cytologie: HPV werd gevonden bij 50% van de zelftesten en bij 47.2% van de testen door dokter. I.g.v. normale cytologie: HPV werd gevonden bij 17.2% van de zelftesten en bij 24.1% van de testen door dokter.

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):229-38.	2019 Nederland	13 925 vrouwen 29 - 61 jaar normale screeningspopulatie	Random verdeling in twee groepen: - 7643 vrouwen kregen zelftest thuis - 6282 vrouwen ondergingen staalname door dokter Beide stalen werden getest op HPV DNA. Indien HPV positief, kregen de vrouwen ook nog de staalnamemethode uit de andere groep. Bij HPV positiviteit werd ook cytologie verricht op het staal afgenomen door dokter. Bij positieve cytologie: colposcopie met biopsie. Bij negatieve cytologie: nieuw uitstrijkje na 6 maanden.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: accuraatheid vergelijken a.d.h.v. relatieve sensitiviteit en relatieve specificiteit om CIN2+ en CIN3+ te detecteren	Prevalentie HPV	De accuraatheid van HPV DNA zelftest en test door dokter is sterk vergelijkbaar in het detecteren van CIN2+ en CIN3+. De relatieve sensitiviteit (0.96) en relatieve specificiteit (1.0) om CIN2+ te detecteren verschilden niet tussen zelftest en test door dokter. De relatieve sensitiviteit voor CIN3+ te detecteren, was 0.99 en de relatieve specificiteit was 1.0. HPV-positiviteit bij 7.4% van de zelftesten en bij 7.2% van de testen door dokter. CIN2+ en CIN3+ detectie is vergelijkbaar bij zelftesten en testen door dokter bij geldig HPV-resultaat.
Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. Cancer Causes Control. 2003;14(6):505-12.	2003 Mexico	7868 vrouwen 15 - 85 jaar	Alle vrouwen ondergaan een cytologische staalname door een gezondheidsmedewerker, doen een vaginale zelftest voor HPV DNA-testing en ondergaan een cervicale staalname door een gezondheidsmedewerker voor HPV DNA-testing. Patiënten met een ASCUS of erger en/of positieve HPV-test kregen ook colposcopie.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde om CIN2+ te detecteren.	/	hrHPV-detectie bij 11.6% van de zelftesten en bij 9.3% van de testen door dokter. 2.4% had afwijkende cytologie. Sensitiviteit om CIN2+ te detecteren: - cytologie: 59.4% - zelftest: 71.3% - test dokter: 93.1% Specificiteit om CIN2+ te detecteren: - cytologie: 98.3% - zelftest: 89.2% - test dokter: 91.8%

						Positief voorspellende waarde: - cytologie: 36.1% - zelftest: 9.1% - test dokter: 14.9% Negatief voorspellende waarde: - cytologie: 99.5% - zelftest: 99.6% - test dokter: 99.9% HPV DNA-testing op zelftest of op test door dokter detecteerde in beide gevallen meer CIN2+ dan cytologie. De HPV DNA-test op cervicale stalen door dokter toonde een duidelijk betere accuraatheid dan cytologie. De accuraatheid van HPV DNA-testing op zelftest is lager dan bij HPV DNA-testing op test door dokter.
Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, et al. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study). BMJ Open. 2016;6(4):e010660.	2016 Schotland	5318 vrouwen 20 - 60 jaar	Alle vrouwen verzamelden urinestaal en ondergingen vaginale zelftest voor HrHPV DNA-detectie. Nadien ook staalname door een arts, deze werd cytologisch en op HrHPV DNA onderzocht.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit en specificiteit om CIN2+ te detecteren	Prevalentie hrHPV	HrHPV prevalentie was 14,7%, 16,6% en 11,6% bij cervicale stalen, vaginale stalen en urinestalen respectievelijk. Sensitiviteit voor het detecteren van CIN2+ was 97,7%, 94,6% en 63,1% voor cervicale, vaginale en urinaire HrHPV-detectie, respectievelijk. Specificiteit voor het detecteren van CIN2+ was 87,3%, 85,4% en 89,8% voor cervicale, vaginale en urinaire HrHPV-detectie, respectievelijk

Tiiti TA, Mashishi TL, Nkwinika VV, Molefi KA, Benoy I, Bogers J, et al. Evaluation of ilex selfcerv for detection of high-risk human papillomavirus infection in gynecology clinic attendees at a tertiary hospital in south africa. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(21).	2021 Zuid-Afrika	527 vrouwen ≥ 18 jaar	Eerst zelftest met de SelfCerv tampon en nadien cervicale staalname door arts. Beide stalen werden getest op HrHPV DNA en mRNA. Ook vragenlijst over ervaringen en voorkeuren i.v.m. verschillende staalnamen	Vergelijking verschillende methoden van staalname: concordantie in sensitiviteit en specificiteit	Ervaringen en voorkeuren van de verschillende methoden van staalname	HrHPV DNA zelftest had een goede concordantie i.v.m. HrHPV DNA op staal door dokter: 87.1% (K = 0.74) (95% BI: 0.68 – 0.80) Sensitiviteit (86.2%) en specificiteit (88%) voor detectie van hrHPV DNA van de zelftest was hoger dan test door dokter. HPV type 16 toonde een grotere overeenkomst tussen de verschillende methoden van staalname dan de andere types. 285 stalenparen werden getest op HPV mRNA en dit toonde een aanvaardbare overeenkomst aan van 70.2% (K = 0.34) (95% BI: 0.22 – 0.46). Sensitiviteit 68.3% en specificiteit 77.1% voor detectie van HPV mRNA. Over het algemeen werd self-sampling als comfortabel en pijnloos ervaren en 88.4% van de vrouwen geeft aan zelftesting te verkiezen.

Toliman P, Badman SG, Gabuzzi J, Silim S, Forereme L, Kumbia A, et al. Field Evaluation of Xpert HPV Point-of-Care Test for Detection of Human Papillomavirus Infection by Use of Self-Collected Vaginal and Clinician-Collected Cervical Specimens. J Clin Microbiol. 2016;54(7):1734-7.	2016 Papoea-Nieuw-Guinea	1005 vrouwen 30 - 54 jaar kwamen naar kliniek voor cervicale screening	HrHPV DNA-testing op vaginale zelftest en op cervicaal staal door dokter (en VIA). Eerst werd de zelftest uitgevoerd, nadien test door dokter. Bij een positief cervicaal staal en positieve VIA, werd dezelfde dag nog cryotherapie aangeboden.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: overeenkomst in prevalentie van HPV	/	124 vrouwen testten positief op hrHPV DNA. Globale overeenkomst tussen de zelftest en staal door dokter is 93.4%. Voor types 16 en 18 was een nog grotere overeenkomst tussen de stalen (respectievelijk 99.4% en 98.5%).
Zhang L, Xu XQ, Hu SY, Chen F, Zhang X, Pan QJ, et al. Durability of clinical performance afforded by self-collected HPV testing: A 15-year cohort study in China. Gynecol Oncol. 2018;151(2):221-8.	2018 China	1997 vrouwen 35 - 45 jaar	In 1999, 2005, 2010 en 2014 werden de vrouwen onderworpen aan een HPV DNA zelftest, een HPV DNA test afgenomen door een arts, cytologie en VIA.	Vergelijking verschillende methoden van staalname: prospectieve performantie, klinische efficiëntie en mogelijkheid om CIN2+ te kunnen detecteren over 15 jaar tijd	/	De sensitiviteit om CIN2(+) te detecteren van HPV DNA testing bij arts lijkt iets hoger dan bij zelftest (maar het blijft wel stabiel over 15 jaar aan een ratio van 1.16: dus testing bij dokter detecteert uiteindelijk 16% meer CIN2(+)). De sensitiviteit voor het detecteren van CIN2(+) van HPV DNA zelftesting is vergelijkbaar met cytologie en veel hoger dan VIA. Geen verschil in specificiteit tussen HPV DNA zelftest en HPV DNA test door dokter. Hogere specificiteit van cytologie in detecteren van CIN2(+) dan HPV DNA zelftest. De ‘cotest’ (combinatie cytologie en HPV DNA staal

						door arts) lijkt 20% meer CIN2(+) te detecteren dan HPV DNA zelftesting alleen, maar de cumulatieve specificiteit is ook 20% slechter (en dus minder efficiënt). Bij patiënten die bij aanvang een positief DNA staal afleveren (bij de arts of via zelftest), lijkt er geen verschil te zijn na 15 jaar in het kunnen detecteren van CIN2(+) tussen zelftest en test bij de arts. Negatieve HPV zelftest en negatieve HPV test door dokter lijken beiden even goede indicaties te zijn dat men in de komende 6 jaren geen CIN2(+) zal ontwikkelen (slechts een risico van 1%).

Data-extractietabel systematic reviews

Referentie artikel	Publicatiejaar en land	Populatie	Studiedesign	Primaire uitkomstmaat	(Secundaire uitkomstmaten)	Voornaamste bevindingen/resultaten
Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration Self-Sampling HPVT. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. Bmj-British Medical Journal. 2018;363.	2018 Wereldwijd	56 studies m.b.t. accuraatheid en 25 studies m.b.t. participatie Systematic review met meta-analyse	Deel accuraatheid: hrHPV testing (PCR en signaalamplificatie) op zelftest en op cervicaal staal door dokter. Verificatie CIN2+ door colposcopie met biopsie Deel participatie: - interventie: uitnodiging voor zelftest - controle: uitnodiging of herinnering voor test door dokter	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit en specificiteit om CIN2+ te detecteren	Vergelijken van participatie via verschillende uitnodigingsmethoden	Sensitiviteit detectie CIN2+ via PCR-test bij zelftest en bij staal door dokter is gelijk (96%) Sensitiviteit detectie CIN2+ via signaalamplificatie is lager bij zelftest dan bij test door de dokter (77% vs 93%) Specificiteit detectie CIN2+ via PCR-test bij zelftest en bij test door de dokter is gelijk (79%) Mailen leverde een hogere participatie op dan brieven Meteen zelftest-kits aanbieden gaf een hogere participatie in vgl. met de zelftest-kits die nog aangevraagd moeten worden door de deelnemer

Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. The Lancet Oncology. 2014;15(2):172-83.	2014 Wereldwijd	154 556 vrouwen 36 studies geïncludeerd vrouwen voor routine screening, vrouwen met hoger risico en vrouwen met al afwijkende screening in voorgeschiedenis Systematic review met meta-analyse	hrHPV op zelftest vergeleken met HPV-testing of cytologie op cervicaal staal door dokter (bij sommige studies beide testen bij elke vrouw, bij andere studies onderging elke vrouw slechts 1 testvorm) CIN2+ werd geverifieerd door colposcopie met biopsie	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit en specificiteit om CIN2+ te detecteren	/	Zelftesten zijn minder sensitief en specifiek dan testen op staal door dokter voor HPV DNA. Zelftesten zijn meer sensitief maar minder specifiek dan cytologie op staal door dokter. Geen significante verschillen in resultaten tussen vrouwen voor routine-screening, hoog-risico vrouwen en vrouwen met al eerder positieve screening. hrHPV op zelftest: - sensitiviteit voor CIN2+: 76% - specificiteit voor CIN2+: 86% hrHPV op staal door dokter: - sensitiviteit voor CIN2+: 91% - specificiteit voor CIN2+: 88% Cytologie op staal door dokter: - sensitiviteit voor CIN2+: 71% - specificiteit voor CIN2+: 97%
Mulki AK, Withers M. Human Papilloma Virus self-sampling performance in low- and middle-income countries. Bmc Womens Health. 2021;21(1).	2021 26 landen wereldwijd	50 artikels	Artikels werden geïncludeerd waarbij HPV-zelftesten uitgevoerd werden en vergeleken werden met verschillende traditionele screeningsmethodes Binnen de verschillende artikels werden verschillende gouden standaarden gebruikt (colposcopie vs klassiek uitstrijkje)	Vergelijking verschillende methoden van staalname: sensitiviteit (7 studies), specificiteit (6 studies) en concordantie (6 studies)	Vergelijking verschillende methoden van staalname: haalbaarheid en acceptabiliteit (38 studies)	5 van 7 studies rapporteerden voor de HPV-zelftesten een sensitiviteit van meer dan 91%, een specificiteit van 86% - 97.8% en een concordantie van 87% - 97.5%. Deelnamecijfers waren zeer hoog in alle studies. 75-97% van de deelneemsters vond zelftesting gemakkelijk om uit te voeren. 60-90% vond zelftesting pijnloos. 57-100% verkoos zelftest boven een test door de dokter. De follow-up na zelftesting varieerde sterk: 13.7 - 94.8%.

Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, 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. International Journal of Cancer. 2013;132(10):2223-36.	2012 Europa	30 studies	HPV DNA-testing op zelftest en op cervicaal staal door dokter, ook cytologie op staal door dokter	Vergelijking verschillende methoden van staalname: accuraatheid a.d.h.v. sensitiviteit en specificiteit voor CIN2+ en acceptabiliteit.	Responsrate op uitnodiging voor HPV DNA-zelftesting	HrHPV DNA testing op zelftest is minstens even sensitief als cytologie in detecteren van CIN2+, vaak wel minder specifiek. HrHPV DNA testing op zelftest en op staal door dokter presteren gelijkaardig qua sensitiviteit en specificiteit in detecteren van CIN2+. In ontwikkelde landen leidt het systematisch opsturen van zelftesten tot een grotere responsrate dan wanneer men aanvankelijke non-attenders een nieuwe uitnodiging stuurt. De responsrate is ook een stuk hoger wanneer men zelftestkits systematisch opstuurt naar non-attenders dan enkel aan de non-attenders die het aanvragen.

Goedkeuring ethisch comité

Het vergelijken van het klassieke uitstrijkje met innovatieve HPV-zelftesting

Dossiernr.:	MP018606
Masterproef:	Masterproef I HAIO, 2020 – 2023
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2021-2022
Korte omschrijving / abstract:	We wensen een vergelijking te maken, aan de hand van de literatuur, tussen het conventionele uitstrijkje en nieuwe zelftestkits: zijn ze even betrouwbaar? Daarnaast zouden we ook een sub-analyse kunnen maken naar kansengroepen en of deze mensen met deze techniek beter bereikt kunnen worden.
Gewenste taal van communicatie:	nl
Promotor:	Dr Marc Van Nuland (u0040434)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Janne Theuwissen janne.theuwissen1@student.kuleuven.be r0719580 Hanne Valkenborg hanne.valkenborg@student.kuleuven.be r0719213

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

Risk of bias assessment tool: Joanna Briggs checklist voor diagnostisch onderzoek

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR DIAGNOSTIC TEST ACCURACY STUDIES

Reviewer_____Date_____

Author_____Year_____ Record Number_____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	☐	☐	☐	☐
2. Was a case control design avoided?	☐	☐	☐	☐
3. Did the study avoid inappropriate exclusions?	☐	☐	☐	☐
4. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	☐	☐	☐	☐
5. If a threshold was used, was it pre-specified?	☐	☐	☐	☐
6. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	☐	☐	☐	☐
7. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	☐	☐	☐	☐
8. Was there an appropriate interval between index test and reference standard?	☐	☐	☐	☐
9. Did all patients receive the same reference standard?	☐	☐	☐	☐
10. Were all patients included in the analysis?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

_____

_____

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

Percentuele bijdrage van elke co-auteur per onderdeel van de masterthesis

	Janne Theuwissen	Hanne Valkenborg
Onderwerpkeuze	50 %	50 %
Vooronderzoek literatuur	50 %	50 %
Uitwerken onderzoeksstrategie	50 %	50 %
Systematisch literatuuronderzoek met data-extractie	50 %	50 %
Inleiding	20 %	80 %
Methode	40 %	60 %
Resultaten	50 %	50 %
Discussie	50 %	50 %
Conclusie	50 %	50 %
Referentielijst	80 %	20 %
Bijlagen	60 %	40 %

Reflectieverslag Janne Theuwissen

Verloop van het groepsproces

Een kleine 3 jaar geleden zijn we gestart met deze masterpaper. Meteen beslisten Hanne en ik om samen te werken: we wilden allebei liever een groepswerk doen, maar liefst met twee zodat we voldoende overzicht konden behouden en omdat dit het meest praktisch leek. We zijn beiden goede samenwerkers, wat voor een vlot verloop van het proces van deze thesis zou zorgen. Ook zijn we allebei van Zutendaal, waardoor het praktisch gemakkelijk is om samen te komen om aan deze systematic review te werken.
Allereerst zochten we een onderwerp dat ons beiden interesseerde. Na een brainstormsessie, kozen we al snel voor een onderwerp uit de gynaecologie omdat dit duidelijk in onze beide interessevelden lag. Om de rol van levenslang lerende te vervullen, zochten we naar een vrij recent thema waar in België nog niet erg veel over gekend is. Na wat oriënterend lezen in de literatuur, kwamen we op ons definitieve onderwerp: het vergelijken van HPV DNA-zelftesting met conventionele screeningsmethoden voor baarmoederhalskankeropsporing.
Onze samenwerking verliep over het algemeen zeer vlot. We besloten om elke dinsdagvoormiddag vrij te houden om te werken aan onze masterpaper. Deze afspraak werd langs beide kanten zeer goed nageleefd. Ook kozen we ervoor om zoveel mogelijk samen te komen om de grootste delen van het werk gemeenschappelijk te schrijven. Uiteraard waren er bepaalde aspecten in het groepswerk die we afzonderlijk van elkaar uitvoerden, zoals het selecteren van de artikels obv titel, abstract en in- en exclusiecriteria.

Persoonlijke aandeel

Zoals eerder vermeld, werd het grootste deel van deze masterpaper gezamenlijk opgesteld. Elke dinsdagvoormiddag werkten we aan ons eindwerk, met uitzondering van slechts enkele dinsdagen (omwille van vakantie of wachtdiensten bijvoorbeeld). Al snel werden onze eigen sterktes en zwaktes duidelijk: Hanne was zeer goed in het schrijven van zinnen en teksten, terwijl ik meer uitblink in opmaak en lay-out. Ik ben zeer tevreden over ons groepswerk en vind dat we elkaar goed aanvulden. Ook binnen het schrijven van de masterthesis, deden we de meeste stukken samen. Toch was er hier en daar een verdeling van de taken: zo schreef Hanne de inleiding en het grootste deel van de methode en deed ik hierbij enkel wat aanvullingen. Andersom hield ik me voornamelijk bezig met het opstellen van de data-extractietabellen, waarbij Hanne dan vooral een verbeterfunctie had. Ook de referenties nam ik voornamelijk voor mijn rekening. De resultaten, discussie en conclusie werden gezamenlijk geschreven door beide auteurs. Dit voelde voor ons goed aan omdat we zo hardop konden nadenken en discussiëren over bepaalde aspecten om zo tot het beste resultaat te komen. Ik ben zelf vrij organisatorisch ingesteld en dit heb ik ook bij Hanne gemerkt. Door duidelijke en concrete afspraken te maken, verliep de taakverdeling zeer vlot. We handelden beiden als goede managers, waardoor er geen grote discussies of problemen optraden.

Persoonlijke visie op betekenis voor het werkveld

Deze systematic review, die we over de afgelopen 3 jaren hebben geschreven, bleek uiteindelijk een zeer interessant en leerrijk onderzoekswerk te zijn. Allereerst was het voor mij goed om de verschillende soorten sreeningsmethoden voor baarmoederhalskanker nog eens duidelijk op te frissen en opnieuw wat dieper te duiken in dit boeiende thema binnen de gynaecologie.

Uit deze masterthesis kunnen we concluderen dat HPV DNA-zelftesting een veelbelovende nieuwe techniek is om baarmoederhalskanker vroegtijdig op te sporen. Deze screeningsmethode is een laagdrempelige methode: patiënten kunnen thuis in alle rust en privacy en op een zelfgekozen moment de test uitvoeren. Tijdens mijn opleiding liep ik onder andere stage in een kansarmere wijk in Genk met een grote allochtone populatie. Hier is me regelmatig opgevallen dat vrouwen van voornamelijk Turkse en Marokkaanse origine, met dus een andere culturele achtergrond, vaak weigerachtig staan tegenover een gynaecologisch onderzoek door een arts. Door een zelftest thuis uit te voeren, zal deze drempel wegvallen voor deze vrouwen. Echter dient opgemerkt te worden dat er bij een afwijkende zelftest uiteraard wel nog een gynaecologisch onderzoek door een arts zal moeten gebeuren voor een cytologisch onderzoek door middel van een klassiek uitstrijkje en eventueel ook een colposcopie. Echter het grootste deel van de zelftesten in de algemene populatie zal negatief zijn, waardoor deze tweede en eventueel derde stap vermeden kunnen worden.
Naast culturele barrières, zijn er ook een aantal andere drempels die volgens mij met een vaginale zelftest verholpen zouden kunnen worden in de toekomst. Zo dient er geen afspraak gemaakt te worden bij een gezondheidsmedewerker, wat tegenwoordig steeds vaker enkel tijdens de kantooruren kan. Vrouwen dienen dus geen verlof meer te nemen voor louter een uitstrijkje te laten afnemen.
Ik ben over het algemeen zeer tevreden over het resultaat van onze masterpaper en over het vlotte samenwerkingsproces tussen Hanne en mij. We hebben een mooie en duidelijke systematic review geschreven met als resultaat een veelbelovende optie voor screening naar baarmoederhalskanker in de toekomst met behulp van vaginale zelftesten.

Reflectieverslag Hanne Valkenborg

Verloop van het groepsproces

Ik koos ervoor om de masterthesis te schrijven samen met één andere HAIO: Janne Theuwissen. We beslisten om routinematig vrijwel iedere week af te spreken gedurende de voorbije drie jaren, om zo het overzicht over het literatuuronderzoek te bewaren en ook het schrijven van de systematische review vlot te laten verlopen. Ik heb de samenwerking als aangenaam ervaren, er deden zich geen conflicten voor. We kwamen vlot overeen op vlak van onze individuele ideeën en visies over onderwerpkeuze, concrete aanpak, scriptie inhoud en opmaak. Wanneer we samen geen oplossing konden bedenken voor zich stellende problemen, vroegen we per mail (of online meeting) hulp aan de promotor, waarna het werkproces verder gestuurd werd en kon evolueren. Door aandacht te hebben voor elkaars talenten, konden we elk onze eigen sterktes maximaal inzetten om uiteindelijk middels een vlotte samenwerking een samenhangend eindwerk te kunnen schrijven.

Persoonlijk aandeel

Zoals hierboven reeds beschreven, kwamen we vrijwel wekelijks samen om de masterpaper geleidelijk aan vorm te geven. Aan de meeste onderdelen hebben we gezamenlijk gewerkt middels mondeling overleg. Een groot deel van de scriptieonderdelen steunt dan ook op een zeer evenwichtige bijdrage van beide auteurs. Wanneer er gekeken wordt naar scriptieonderdelen met een meer uitgesproken bijdrage van de ene auteur in vergelijking met de andere auteur, kan geconcludeerd worden dat ik een iets uitgebreider stuk van de inleiding en methodiek uitgewerkt heb. Janne daarentegen heeft dan weer een groter deel van de bijlagen, waaronder de uitgebreide data-extractietabel, uitgewerkt. Daarnaast heeft zij de opmaak van de scriptie, alsook de referentielijst, voorzien van een esthetische vormgeving. Globaal kan zeker geconcludeerd worden dat we elk een gelijkwaardige bijdrage aan deze masterproef geleverd hebben.

Persoonlijke visie op betekenis voor het werkveld

Er wordt verwacht dat de preventieve gezondheidszorg een steeds prominentere rol zal spelen in het gezondheidszorglandschap van de toekomst. ‘Voorkomen is beter dan genezen’ geldt zowel voor de betrokken patiënt als voor de maatschappij. Ziektebeelden die vroeg ontdekt worden (of die middels preventie soms zelfs volledig vermeden worden), hebben namelijk een veel kleinere impact op de levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt dan gevorderde aandoeningen, waarbij er dikwijls ook nood is aan complexe behandelingen met een groot kostenplaatje voor patiënt en maatschappij. Het is omwille van deze reden dat ik denk dat er in de toekomst nog meer aandacht besteed zal worden aan preventie, net omdat in deze branche nog veel ruimte is om grote gezondheidswinsten en bezuinigingsmogelijkheden te behalen.
Vlaanderen biedt aan de bevolking ter preventie van meerdere kankers reeds goed uitgebouwde screeningsstrategieën aan, zo ook voor baarmoederhalskanker. Vooral in Westerse landen heeft ‘het uitstrijkje’, zoals beschreven in deze systematische review, een belangrijke mortaliteitsreductie van baarmoederhalskanker opgeleverd. In ontwikkelingslanden en binnen sociaal kwetsbare groepen worden veel kleinere participatiegraden opgetekend, waardoor de mortaliteitsreductie van baarmoederhalskanker in deze groepen suboptimaal blijft.
Een belangrijke reden voor screeningsweigering binnen deze groepen vormen culturele barrières, waardoor men schaamte ervaart om intieme lichaamsdelen aan een derde te tonen

voor screeningsonderzoek. Door middel van de innovatieve zelftestmethode kan deze barrière voor vrouwen overwonnen worden, waardoor een groter aandeel van de populatie bereikt kan worden voor het opsporen (van voorloperletsels) van baarmoederhalskanker. Door op deze manier een groter aandeel van de populatie van preventieve zorgen te voorzien, vermindert men het aantal patiënten dat zich later presenteert met meer uitgebreide vormen van baarmoederhalskanker, hetgeen voor de maatschappij uiteindelijk een grotere kost inhoudt dan een goed uitgebouwde screeningsstrategie.
Zoals beschreven in deze systematische review blijkt de HPV DNA-zelftestmethode gelijkaardig te presteren als de HPV DNA-testmethode door een arts. De mogelijkheden van deze innovatieve zelftestmethode zijn, mijns inziens, dan ook veelbelovend. Een belangrijk nadeel van deze testmethode blijkt de eerder lage specificiteit te zijn. Dit zou, indien enkel HPV DNA-zelftesting als screeningsstrategie wordt ingezet, leiden tot veel onnodige colposcopie-verwijzingen en het creëren van onnodige ongerustheid bij vaak transiënte HPV-infecties bij jonge mensen. Het belangrijkste nadeel van deze nieuwe testmethode blijft dan ook dat de nood aan het klassieke uitstrijkje, met betere specificiteit, wellicht persisteert om colposcopieverwijzingen zo gericht mogelijk en financieel verantwoord te houden. Er dient verder onderzoek te gebeuren naar de participatiegraad van vrouwen en of deze meer geneigd zijn om een uitstrijkje door een derde te laten uitvoeren, indien ze door een HPV DNA-zelftest reeds attent gemaakt werden op de mogelijke aanwezigheid van een voorloperletsel van baarmoederhalskanker. Indien de loss to follow-up na een positieve HPV DNA-zelftest, namelijk het weigeren van een daaropvolgend uitstrijkje door een derde, beperkt blijkt te zijn, zal het belang van de zelftestmethode binnen primaire screeningsstrategieën wellicht alleen maar belangrijker worden om ook sociaal kwetsbare groepen te voorzien van preventieve zorgen.
Binnen het werkveld kan volgens mij, indien na verder onderzoek blijkt dat de loss to follow-up na een HPV DNA-zelftest beperkt is, concreet verwacht worden dat uitstrijkjes uiteindelijk voornamelijk nog uitgevoerd zullen worden als tweede onderdeel van de screeningsstrategie, met name bij vrouwen die eerder een positieve HPV DNA-zelftest ondergingen (of bij dames die de zelftestmethode weigeren en liever staalname door een arts verkiezen).