
Samenvatting

Nederland heeft een goed bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('het uitstrijkje'). Er zijn echter kansen om de preventie van baarmoederhalskanker verder te verbeteren. Zo is er een nieuwe screeningstest, zijn er mogelijkheden om het vervolgonderzoek na een afwijkende screeningstest te verbeteren en valt de opkomst onder bepaalde subgroepen te vergroten. In dit advies brengt de Gezondheidsraad de ontwikkelingen in kaart en adviseert hij over een nieuwe opzet van het bevolkingsonderzoek.

De ziekte en het bevolkingsonderzoek

In Nederland krijgen jaarlijks ruim 700 vrouwen baarmoederhalskanker, dat is twee procent van alle nieuwe gevallen van kanker bij vrouwen. In ruim de helft van de gevallen gaat het om vrouwen onder de vijftig jaar. Gemiddeld is de vijfjaarsoverleving in Nederland 67 procent. Jaarlijks overlijden 200 tot 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker. Zonder screeningsprogramma zouden deze aantallen ten minste twee keer zo groot zijn.

De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor baarmoederhalskanker worden geraamd op 55 miljoen euro (2005) en van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker op 30 miljoen euro (2008).

Ziekteoorzaak

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een infectie met een hoogrisico-type van het Humaan Papillomavirus (hrHPV). Overdracht van HPV heeft plaats tijdens seksueel contact. Uiteindelijk krijgen de meeste vrouwen (en mannen) in hun leven ten minste een keer een hrHPV-infectie. Het virus komt het meest voor bij jongeren. Meestal gaat de infectie vanzelf over en leidt deze niet tot cel- of weefselafwijkingen. Hoe langer echter hrHPV-infecties bestaan, des te groter is de kans dat er veranderingen in de oppervlaktecellen ontstaan en op den duur een voorstadium van baarmoederhalskanker. Omdat het zo'n vijftien jaar duurt eer baarmoederhalskanker ontstaat, leent deze ziekte zich bij uitstek voor screening.

Bevolkingsonderzoek

Wanneer een voorstadium van baarmoederhalskanker wordt ontdekt, kan behandeling voorkomen dat kanker ontstaat. En als er al sprake is van kanker maakt vroege opsporing effectieve behandeling in de meeste gevallen mogelijk. In Nederland worden vrouwen tussen de dertig en zestig jaar eens per vijf jaar uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. Zij laten bij de huisarts een uitstrijk maken (doorgaans doet de praktijkassistente dat), die in het laboratorium wordt onderzocht. Dit gebeurt met cytologie: microscopisch celonderzoek. Worden er licht afwijkende cellen gevonden dan krijgt de betrokken vrouw het advies voor twee vervolguitsrijken. Doet de screening ernstige afwijkingen vermoeden dan volgt direct verwijzing naar een gynaecoloog voor diagnostiek (colposcopie, biopsie) en zo nodig behandeling.

Vergeleken met andere landen is het Nederlandse screeningsprogramma sober maar effectief. In het kader van het Nederlandse bevolkingsonderzoek kunnen vrouwen zeven keer een uitstrijk laten maken tegenover meer dan vijftig keer in sommige andere landen. Toch komt baarmoederhalskanker hier betrekkelijk weinig voor en is het sterftecijfer laag.

Zwakke punten van het bevolkingsonderzoek

Onderzoek wijst uit dat de gevoeligheid van cytologische screening voor het opsporen van baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan groter wordt naarmate de leeftijd van de vrouw stijgt. Dat betekent dat cytologie het minst werkzaam is bij de groep die het langst baat kan hebben van screening (jonge vrouwen). Bovendien is cytologische screening weinig gevoelig voor voorstadia

van het adenocarcinoom, een tumorvorm die ongeveer twintig procent van de gevallen van baarmoederhalskanker betreft.

Behalve de gevoeligheid laat ook de specificiteit van cytologische screening te wensen over. In verhouding tot het aantal vrouwen bij wie baarmoederhalskanker wordt voorkomen, worden er veel afwijkingen gevonden die zich nooit tot kanker zouden ontwikkelen.

Een ander punt is de opkomst: al jaren doet ongeveer 66 procent van de vrouwen die een uitnodiging ontvangen mee aan het bevolkingsonderzoek en wordt uiteindelijk binnen vijf jaar 79 procent van de doelgroep bereikt. Ruim de helft van de gevallen van baarmoederhalskanker doet zich voor bij vrouwen die niet of onregelmatig meedoen aan de screening. Met een grotere opkomst is dus de meeste gezondheidswinst te halen. De opkomst is laag onder jongere vrouwen, vrouwen van niet-westerse herkomst, met lagere sociaaleconomische status of stedelijker woonomgeving.

Ook de bewaking van de follow-up na een afwijkende screeningsuitslag behoeft verbetering. Dit wordt nu aan de vrouw zelf overgelaten, zij het met een herinnering vanuit het laboratorium aan de huisarts indien een herhaal- of verwijsadvies niet is opgevolgd (*fail safe system*). Recent onderzoek wees uit dat desondanks bij een kwart van de vrouwen bij wie baarmoederhalskanker werd vastgesteld, sprake was van grote vertraging tussen het tijdstip waarop de eerste afwijkende uitstrijk werd geconstateerd en het vaststellen van de diagnose.

Nieuwe technieken

HPV-vaccinatie

Nederland is in 2009 begonnen met vaccinatie van meisjes tegen het humaan papillomavirus (HPV), het virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt. Toch blijft screening onverminderd nodig. In de eerste plaats om de huidige doelgroep (die niet gevaccineerd is) te blijven beschermen. Het duurt nog veertig jaar voordat de laatste lichte niet-gevaccineerde vrouwen de leeftijd bereikt waarop het screeningsprogramma eindigt. In de tweede plaats omdat pas net met vaccinatie begonnen is waardoor veel vrouwen nog niet beschermd zijn. Het duurt nog zo'n vijftien jaar voordat de eerste gevaccineerde meisjes de leeftijd bereiken waarop het screeningsprogramma begint. Ten derde veroorzaken de twee typen van het virus (HPV) waartegen gevaccineerd wordt, samen ongeveer 70 procent van de baarmoederhalskankers. Dat betekent dat vaccinatie met de huidige vaccins niet

alle gevallen kan voorkomen. Bovendien laat lang niet iedereen die tot de doelgroep hoort, zich vaccineren.

Dunnelaagcytologie

Dunnelaagcytologie is een nieuwe techniek om het uitstrijkpreparaat te fixeren. Dit verbetert de kwaliteit van de uitstrijken en heeft praktische voordelen. De techniek is echter niet aantoonbaar gevoeliger dan de gebruikelijke methode en vergroot wel het aantal foutpositieve uitstrijken. De technologie is duurder en biedt geen oplossing voor de zwakke plekken van de huidige cytologie. En omdat de kwaliteit van de uitstrijken in Nederland al hoog is (één tot twee procent is 'niet te beoordelen') is de toegevoegde waarde klein. De technologie wordt in Nederland al op grote schaal toegepast als primaire screeningsmethode, maar dit is volgens de commissie onwenselijk omdat het wetenschappelijk ongegrond en niet kosteneffectief is.

Computerondersteunde screening

Dunnelaagcytologie maakt het mogelijk de screening deels te automatiseren. Recent onderzoek in Engeland wijst echter uit dat computerondersteunde screening een ongunstige invloed heeft op de testprestaties en de kosteneffectiviteit van de screening.

HrHPV-test

Omdat er zo'n sterk oorzakelijk verband is tussen een aanhoudende hrHPV-infectie en het ontstaan van baarmoederhalskanker, zijn er tests ontwikkeld op het genetisch materiaal van hrHPV. Daarmee kunnen alle hoogrisicotypen worden opgespoord. Een groot aantal studies wijst uit dat hrHPV-screening aanzienlijk gevoeliger is voor baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan dan cytologie. Experimentele studies tonen aan dat hrHPV-screening vrouwen met voorstadia eerder opspoot en beter beschermt tegen baarmoederhalskanker. Na een negatieve hrHPV-test is de kans op afwijkingen jarenlang gering en aanzienlijk kleiner dan na niet-afwijkende cytologie.

De grotere gevoeligheid van hrHPV-screening heeft als prijs dat de test minder specifiek is, waardoor meer vrouwen vervolgonderzoek ondergaan. Zo stijgt de kans dat een vrouw ooit naar een gynaecoloog verwezen wordt van 3,3 naar 3,5 procent.

Thuisstest

Nog een nieuwe ontwikkeling is de thuisstest, waarmee vrouwen zelf een uitstrijk kunnen afnemen. Dit biedt vrouwen die niet naar de huisarts zijn gegaan voor een uitstrijk, alsnog de kans deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Het staat niet vast of het voordeel biedt de thuisstest aan alle vrouwen van de doelgroep aan te bieden.

Advies: nieuwe opzet bevolkingsonderzoek

1 HrHPV-test als primaire screeningstest

De commissie adviseert van cytologie over te stappen op hrHPV als primaire screeningstest. Deze test beschermt beter tegen kanker. Voor de vrouw zelf verandert deze overstap niets aan 'het uitstrijkje'.

Het is van belang dat de test klinisch valide en betrouwbaar is: er bestaan veel tests die verschillen in prestaties. Bij de ideale test gaat het er bij screening niet om dat hij alle hrHPV-infecties opspoot, maar wel dat hij relevante afwijkingen aan het licht brengt. De Nederlandse Vereniging Voor Pathologie heeft in juni 2010 richtlijnen geformuleerd met eisen waaraan de hrHPV-test en het laboratorium moeten voldoen om de kwaliteit te waarborgen.

2 Triage met cytologie

Uit oogpunt van kwaliteit rekent de commissie triage – (schifting, selectie) het vervolgonderzoek na een positieve hrHPV-test – uitdrukkelijk tot het screeningsprogramma. Om onnodig onderzoek te voorkomen, moet namelijk bij een positieve hrHPV-test een tweede test gedaan worden om nauwkeuriger te voorspellen of er sprake is van een relevante afwijking. Cytologie is hiervoor geschikt. Vrouwen hoeven hiervoor niet opnieuw naar de huisarts omdat het uitstrijk materiaal gebruikt kan worden voor zowel de hrHPV-test als voor cytologie. Laat de cytologische triagetest ook afwijkingen (\geq Pap2) zien, dan krijgt de betrokken vrouw direct een verwijfsadvies voor diagnostiek en zo nodig behandeling. Laat de triagetest geen afwijkingen zien, dan luidt het advies na een half jaar een nieuwe uitstrijk (voor cytologie) te laten maken.

3 *Minder screeningsronden*

Omdat de hrHPV-test ernstige afwijkingen eerder opspoot en het risico op baarmoederhalskanker daardoor langer verlaagd is na een negatieve test, hoeft de screening minder vaak plaats te hebben. In plaats van zeven keer (zoals in het huidige bevolkingsonderzoek) zou vijf keer screenen genoeg zijn. De commissie beveelt aan om vrouwen tussen de dertig en de veertig iedere vijf jaar uit te (blijven) nodigen, en vrouwen tussen de veertig en de zestig iedere tien jaar (dus screenen in de leeftijd van 30, 35, 40, 50 en 60 jaar). De beginleeftijd zou op dertig moeten blijven liggen. Screenen van vrouwen onder de dertig leidt tot veel foutpositieve uitkomsten, overdiagnose en onnodige behandeling. Ook is het niet doelmatig vrouwen boven de 60 te blijven screenen. Wel adviseert de commissie vrouwen van 40, 50 of 60 jaar die positief testen voor hrHPV en bij triage op 0 en 6 maanden negatieve cytologie hebben, na vijf jaar nog eens te screenen.

4 *Bevorderen van de opkomst*

Om de opkomst te bevorderen, juist van beperkt deelnemende subgroepen zoals jonge en allochtone vrouwen, adviseert de commissie in de eerste plaats dat de screeningsorganisaties waar mogelijk meer huisartsen meer betrekken bij het uitnodigen voor het bevolkingsonderzoek. Het meest effectief is als de huisarts de uitnodiging verstuurt, alternatief is dat de huisarts vrouwen die niet reageren, een herhalingsoproep stuurt. Het verdient de voorkeur een concrete datum en tijdstip te vermelden in de uitnodigingsbrieven. De brief moet dan wel ruime mogelijkheden bieden om zo nodig een andere afspraak te maken. De termijn waarop vrouwen die niet reageren een herinnering krijgen, moet omlaag naar ongeveer zes weken (in plaats van na zes maanden).

Tot slot adviseert de commissie om vrouwen die ook niet op de herinnering reageren, na drie tot zes maanden een thuistest aan te bieden. Dit vangnetscenario vraagt zorgvuldige invoering en evaluatie. Het is namelijk niet de bedoeling dat vrouwen die wel van plan zijn mee te doen aan het bevolkingsonderzoek hun uitnodiging laten liggen in afwachting van de thuistest, omdat dit een averechts effect zou kunnen hebben op de doelmatigheid en effectiviteit van het screeningsprogramma. Zo is in sommige studies de thuistest vaker foutpositief dan een hrHPV-test afgenomen door een arts of praktijkassistente.

Het staat niet vast of het voordelen biedt om de thuistest aan de gehele doelgroep (niet alleen aan non-respondenten) aan te bieden, als keuzemogelijkheid in plaats

van een hrHPV-test bij de huisarts. De commissie adviseert om in een proefregio te onderzoeken of deze benadering toegevoegde waarde heeft, in termen van opkomst, opbrengst en kosteneffectiviteit, vergeleken met het door haar geadviseerde screeningsprogramma.

5 *Bewaking van de follow-up*

Een effectiever screeningsprogramma vraagt om betere bewaking van de follow-up na een afwijkende screeningsuitslag dan met het huidige *fail safe system*. De commissie adviseert de screeningsorganisaties te betrekken bij het oproepen van vrouwen die na zes maanden in aanmerking komen voor follow-up. Een uitnodigingsbrief met een concrete afspraak lijkt het meest effectief.

6 *Kosteneffectiviteit*

Modelberekeningen wijzen uit dat bevolkingsonderzoek met het screenings-schema dat de commissie voorstelt aan de minister in vergelijking met het huidige bevolkingsonderzoek jaarlijks 75 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker en achttien sterfgevallen door deze ziekte extra kan helpen voorkomen, zonder de kosten te verhogen.

7 *Uitvoering*

De commissie beseft dat invoering van het voorgestelde screeningsprogramma ingrijpende gevolgen heeft. Dit geldt zeker voor de ruim veertig laboratoria die nu bij de screening betrokken zijn en in enkele gevallen voornamelijk cytologie verrichten. Vooral de eerste vijf jaar na de overstap zullen meer vrouwen naar een gynaecoloog worden verwezen. Daarom is een goede planning van de capaciteit voor colposcopie noodzakelijk.