

# CERVIXKANKERSCREENING

Gevalideerd door CEBAM in januari 2011

AUTEURS

F. SMEETS, V. VERHOEVEN, M. BAAY, S. WEYERS, C. COLPAERT, F. GOVAERTS

INLEIDING	S64
KLINISCHE VRAGEN	S65
DEFINITIES EN BEGRIPPEN	S65
AANBEVELING	S66
Moet de huisarts screening aanbieden?	S66
Is screening in Vlaanderen zinvol?	S66
Heeft de huisarts een meerwaarde in een programma van screening naar cervixkanker?	S68
Is het mogelijk hoogrisicogroepen aan te duiden en die gericht te benaderen?	S69
Welke doelgroep moet de huisarts screenen en met welk interval?	S69
Wat is het effect van HPV-vaccinatie op het screeningsbeleid?	S70
Wat zijn de contra-indicaties voor een uitstrijkje?	S70
Welke methode voor fixatie? Conventioneel of dunnelaagtechniek?	S71
Moet systematisch een HPV-bepaling uitgevoerd worden?	S71
Hoe moeten afwijkingen opgevolgd worden?	S72
Beschrijving van de provinciale programma's	S73
Informatie aan de vrouw	S74
Complicaties	S74
KERNBOODSCHAPPEN	S75
RANDVOORWAARDEN	S75
RESEARCHAGENDA	S76
INDICATIES VOOR AANPASSINGEN	S76
TOTSTANDKOMING	S76
BIJLAGE 1: WELKE AANBEVELINGEN VOLGT MEN ELDERS?	S77
BIJLAGE 2: MAKEN VAN EEN CERVIXUITSTRIJKJE	S78
BIJLAGE 3: DUIDING BIJ CYTOLOGISCHE BEOORDELING EN BELEIDSADVIES, INDICATIES VOOR HPV-BEPALING	S79
NOTEN	S80

# CERVIXKANKERSCREENING

Gevalideerd door CEBAM in januari 2011

F. SMEETS, V. VERHOEVEN, M. BAAY, S. WEYERS, C. COLPAERT, F. GOVAERTS

## OMSCHRIJVING

**Smeets F, Verhoeven V, Baay M, Weyers S, Colpaert C, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cervixkankerscreening. Huisarts Nu 2011;40:S64-S88.**

## AUTEURS

F. Smeets, huisarts, lid commissie Preventie Domus Medica;  
V. Verhoeven, huisarts, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen;  
M. Baay, postdoctoraal onderzoeker, Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie, Universiteit Antwerpen)  
S. Weyers, kliniekhoofd Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis Gent;  
C. Colpaert, patholoog-anatoom, Sint-Augustinus Antwerpen en UZ Antwerpen;  
F. Govaerts, huisarts en voormalig voorzitter commissie Preventie Domus Medica.

## INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

## INLEIDING

### Waarin verschilt deze herziening van de oorspronkelijke aanbeveling?

Nieuw in deze herziening is:

- De keuze voor de dunnelaagtechniek en dus afname met cervexbrush.
- De aanbeveling om vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV) te registreren in Vaccinnet.

- Het afraden van systematische HPV-bepalingen.
- De negatieve aspecten van screening worden expliciet vermeld, samen met de maatregelen die genomen kunnen worden om die te beperken.
- De aanbeveling dat elke Vlaamse huisartsenpraktijk uitstrijkjes moet kunnen uitvoeren.

Aangepast:

- Het interval is veranderd van drie jaar naar drie tot vijf jaar.
- Het opvolgadvis is op een aantal punten aangepast.
- De afwezigheid van endocervicale cellen is geen reden meer om het uitstrijkje na een jaar of vervroegd te herhalen.
- De informatie voor de vrouw is meer gedetailleerd.
- Het gebruik van katebelletjes in het EMD wordt expliciet aanbevolen als methode om alle vrouwen tijdig een uitstrijkje aan te raden.

Wat bleef hetzelfde:

- De leeftijdsgrenzen, namelijk 25-64 jaar.
- De aanbeveling om de screeningsstatus altijd in het dossier te vermelden.
- De contra-indicaties worden overgenomen.
- De nadruk op feedback voor het verbeteren van de kwaliteit en het beperken van de bijwerkingen.
- De eenvormigheid van de afspraken rond het meedelen van de resultaten.

### Motivatie voor de aanbeveling

De toenmalige WVVH publiceerde de oorspronkelijke aanbeveling Cervixkankerscreening in 2002. Sindsdien vonden er op het domein van preventie van cervixkanker belangrijke ontwikkelingen plaats. Het meest in het oog springende was het beschikbaar worden van vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV). Daarnaast zijn HPV-bepalingen nu vlot beschikbaar voor alle Vlaamse huisartsen.

Het op de markt komen van HPV-vaccins heeft belangrijke gevolgen voor de huisarts. De huisarts moet weten wat de weerslag zal zijn op zijn huidige preventiebeleid rond cervix-

**Disclaimer** Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie. De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

kanker. Hij moet ook beslissen hoe hij het vaccin zal inpassen in zijn huidige preventieve praktijkvoering en hij zal hierover zeker vragen moeten beantwoorden van patiënten en ouders.

In 2010 liggen HPV-bepalingen op uitstrijkjes vlot binnen het bereik van elke praktijkvoerende huisarts. Dit heeft belangrijke consequenties, vooral op het vlak van informatie aan de vrouwen. Wij willen de huisarts duidelijkheid verschaffen over de plaats van deze bepalingen in een preventief beleid en over de informatie die de vrouwen in dit kader moeten krijgen.

De meest recente nationale gegevens wijzen er ook op dat we de doelstellingen van de oorspronkelijke aanbeveling niet haalden <sup>1</sup>. Elk jaar sterven er nog altijd meer dan honderd Vlaamse vrouwen aan cervixkanker. Het grootste deel van de fatale gevallen treffen we aan bij vrouwen die niet (recent) gescreend werden <sup>2</sup>. In België zijn 1,1 miljoen vrouwen uit de doelgroep niet of niet recent gescreend <sup>3,4</sup>. De meeste van die vrouwen komen wel om andere redenen in contact met de eerste lijn. We merken de laatste jaren echter dat in het totaal aantal uitstrijkjes het aandeel van de huisartsen afneemt.

Veel artsen passen een te kort interval tussen de onderzoeken toe <sup>5</sup>. Dit is schadelijk want de kostprijs van screening stijgt buiten verhouding tot de bijkomende winst <sup>6,7</sup>. Als met een kort interval gescreend wordt, dan ontdekt men veel afwijkingen die ook onbehandeld spontaan zouden regresseren. Eenmaal tijdens de screening ontdekt, moeten die afwijkingen toch weer verder worden onderzocht met onder andere colposcopies en biopsies. Ook dit zijn weer extra kosten voor de samenleving en voor de vrouw. Zowel het vaker herhalen van de uitstrijkjes als de bijkomende onderzoeken geven nog eens extra aanleiding tot psychologische problemen (bezorgdheden). De nadelen treffen bovendien meestal vrouwen die nooit cervixkanker zullen krijgen.

Er zijn ook aanwijzingen voor frequente overbehandeling van ontdekte afwijkingen, met alle gevolgen van dien: blijvende lichamelijke schade, angstinductie, extra kosten voor de samenleving en de betrokken vrouwen.

### Doel van de aanbeveling

Door het opstellen van deze aanbeveling willen we bereiken dat meer vrouwen binnen het aanbevolen interval gescreend worden.

In deze herziening geven we aanbevelingen over de manier waarop de huisarts vrouwen kan detecteren bij wie het laatste normale uitstrijkje langer dan 36 maanden geleden gebeurde. We geven ook aanbevelingen over de manier waarop het uitstrijkje dan aangeboden kan worden. Met duidelijke aanbevelingen over het opvolgbeleid van afwijkingen bieden we de huisarts houvast zodat hij selectief en gericht kan doorverwijzen naar de gynaecoloog. Deze gerichte doorverwijzingen beschermen de vrouwen tegen overbehandeling van ontdekte afwijkingen. We formuleren een duidelijk standpunt over de plaats van HPV-bepalingen in een pre-

ventief beleid tegenover cervixkanker en doen een voorstel over de rol daarin van het cytologisch labo. We bespreken ook het effect van HPV-vaccinatie op het screeningsbeleid van de artsen.

Via de Stichting Kankerregister kan de evolutie van de incidentie van cervixkanker opgevolgd worden. Via het Inter-mutualistisch Agentschap (IMA) kunnen ook gegevens opgevraagd worden over intervallen tussen uitstrijkjes bij individuele patiënten. Verbeterde implementatie van de aanbeveling moet ertoe leiden dat zowel te korte als te lange intervallen zeldzamer worden. De incidentie van cervixkanker zou op termijn ook moeten dalen.

### Doelgroep

De doelgroep van de aanbeveling zijn alle vrouwen van 25 tot en met 64 jaar oud voor zover zij geen volledige hysterectomie ondergingen en zij ooit seksueel actief waren.

### Context

De aanbeveling is ontwikkeld voor gebruik in de huisartsge-neeskunde.

### Overwogen interventies

De aanbeveling bespreekt de plaats van de volgende interventies: het uitstrijkje, zowel het klassieke uitstrijken op een glazen plaatje als de dunnelaagtechniek, de HPV-bepaling en de vaccinatie tegen HPV.

### KLINISCHE VRAGEN

De aanbeveling wil een antwoord formuleren op volgende klinische vragen:

- Moet de huisarts screening aanbieden?
- Is het mogelijk hoogrisicogroepen aan te duiden om die dan gericht te benaderen?
- Welke doelgroep moet de huisarts screenen en met welk interval?
- Wat is het effect van vaccinatie op het screeningsbeleid?
- Wat zijn de contra-indicaties voor een uitstrijkje?
- Welke methode bevelen we aan: conventioneel of dunnelaag-techniek?
- Wanneer moet een HPV-bepaling uitgevoerd worden?
- Hoe moeten afwijkingen opgevolgd worden?
- Hoe moet de huisarts dit in de praktijk toepassen?
- Welke informatie moet de vrouw krijgen?
- Wat zijn de complicaties van screening?

### DEFINITIES EN BEGRIPPEN

#### HrHPV (high risk humaan papillomavirus)

De HPV-typen worden onderverdeeld in hoogrisicotypen (hrHPV) en laagrisico of niet-oncogene typen (lrHPV). De lrHPV spelen enkel een pathogenetische rol bij het ontstaan van CIN I- en CIN II-laesies van genitale wratten. Bij cervixkanker en CIN III worden in 99,7% van de gevallen hrHPV-typen aangetroffen.

## Risicocommunicatie

Risicocommunicatie is het volledig op de hoogte brengen van de vrouw over alle belangrijke aspecten van de voorgestelde handeling, in dit geval screening. Dit bevat onder andere informatie over de levenslange kans op het krijgen van de aandoening en de kans eraan te overlijden en/of te lijden aan ernstige morbiditeit. Indien mogelijk wordt ook de kans op korte termijn vermeld. Daarnaast krijgt zij informatie over de kans op een positief resultaat van de screening en het deel van de positieve tests dat echt positief blijkt te zijn. Daar hoort ook een beschrijving bij van de onderzoeken die ondergaan moeten worden om de diagnose te bevestigen. Ook de kans op vals-negatieve resultaten moet worden vermeld. Ten slotte moeten risico's, nevenwerkingen en kostprijs van het onderzoek worden meegegeed.

## Multifacetondersteuning

Multifacetondersteuning gebruikt tegelijkertijd verschillende strategieën voor veranderingsmanagement. Daarbij wordt gestreefd om zoveel mogelijk drempels tegelijkertijd aan te pakken. Onderdelen van een multifacetondersteuning kunnen zijn: bijscholing, vaardigheidstraining, leren werken met aangepaste software, beslisbomen, interventies van artsenbezoekers, flowcharts, katebelletjes, checklists, logistieke interventies, besprekingen in peerreviewgroepen.

## Cytologische en histologische begrippen

Tijdens een uitstrijkje worden cellen van de cervix afgeschraapt en deze worden microscopisch onderzocht. Tijdens dit proces gaat de samenhang tussen die cellen grotendeels verloren. Daardoor kunnen alleen de kenmerken van de losse cellen beschreven worden in een *cytologisch* protocol. Volgende termen worden in het Bethesda-systeem gebruikt om cytologische afwijkingen te classificeren:

- L-SIL of 'Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion': laaggradige intra-epitheliale plaveiselcelafwijkingen.
- H-SIL of 'High-grade Squamous Intraepithelial Lesion': hooggradige intra-epitheliale plaveiselcelafwijkingen.
- ASC-US of 'Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance': atypische plaveiselepitheelcellen waarvan de betekenis niet duidelijk is. De cytologische afwijkingen zijn kwantitatief en/of kwalitatief onvoldoende om een zekerheidsdiagnose van L-SIL te stellen.
- ASC-H of atypische squameuze cellen, H-SIL kan niet met zekerheid uitgesloten worden. De cytologische afwijkingen zijn kwantitatief en/of kwalitatief onvoldoende om een zekerheidsdiagnose van H-SIL te stellen.
- AGC of 'Atypical Glandular Cells': atypische klierepitheelcellen van endometriale of endocervicale oorsprong. Wanneer de oorsprong van de atypische klierepitheelcellen niet met zekerheid achterhaald kan worden, spreekt men van AGC-NOS ('Atypical Glandular Cells, Not Otherwise Specified', niet nader gespecificeerd).

Bij een aantal van deze cytologische afwijkingen zijn colposcopie en biopsie aangewezen. Bij deze biopsie krijgen we

een histologisch preparaat waarbij de samenhang tussen de cellen behouden blijft. Door microscopisch onderzoek van deze biopsies zijn we beter in staat de mate van dysplasie te beoordelen en een aangepast beleid te voeren. Volgende termen worden daarbij gebruikt:

- CIN: CIN of 'Cervical Intra-epithelial Neoplasia': intra-epitheliale neoplasie of dysplasie van het plaveiselepitheel. Men onderscheidt drie vormen: lichte (CIN I), matige (CIN II) of ernstige (CIN III) dysplasie.
- CIS: CIS of carcinoma in situ.
- CIN II+/ CIN II-III: een aantal studies tellen als positieve casussen alle letsels groter dan CIN II bijeen (dus CIN III, CIS en invasieve letsels) of indien zo vermeld, alle letsels CIN II en CIN III bijeen.

## Grade-instrument

De graad van aanbeveling geeft de mate aan waarin men zeker kan zijn dat het volgen van de aanbeveling meer goed dan kwaad zal doen; het is een afweging tussen de mogelijke voordelen ten opzichte van de nadelen, risico's en kosten (graad 1 of 2= sterk of zwak aanbevolen op basis van voornoemde argumenten), gecombineerd met de sterkte van de bewijskracht van de studies waarop de aanbeveling stoelt (A= hoog, B= matig of C= laag) <sup>8</sup>.

## AANBEVELING

### Moet de huisarts screening aanbieden?

Screening door middel van een uitstrijkje is zinvol (*Grade 1B*) en de huisarts speelt een belangrijke rol in het aanbieden van het onderzoek. Als de randvoorwaarden vervuld zijn, hoort het tot zijn taak om de vrouwen deze screening aan te bieden (*Grade 1C*).

De kwaliteit van uitstrijkjes die de huisarts maakt, is over het algemeen zeer goed. De invoering van de dunnelaagcytologie heeft er overigens voor gezorgd dat er (nog) minder inadequate uitstrijkjes worden gemaakt <sup>9</sup>.

### Is screening in Vlaanderen zinvol?

We bekijken hiervoor een aantal relevante criteria van Wilson en Jungner:

#### Cervixkanker is een belangrijk gezondheidsprobleem

In België maakt cervixkanker 3,0% uit van de nieuwe kankers bij vrouwen en staat het na borst-, colon-, uterus-, rectum-, long-, ovarium- en non-Hodgkinlymfoomkanker op de achtste plaats. Tussen 2000 en 2004 werden jaarlijks gemiddeld 379 nieuwe cervixkankers geregistreerd in Vlaanderen. Jaarlijks overlijden iets meer dan honderd Vlaamse vrouwen aan cervixkanker <sup>10</sup>.

Het aantal potentieel verloren levensjaren (tussen 15 en 64 jaar) bedraagt 0,48 jaar/1000 vrouwen. Na eliminatie van deze doodsoorzaak zou de levensverwachting stijgen met 0,07 jaar <sup>11</sup>.

De actuele cijfers geven een te rooskleurig beeld van de ernst van het probleem. Zij zijn immers het resultaat van een combinatie van opportunistische en programmatische screening en van verbetering van de behandeling. Zeker de opportunistische

tische screening gebeurt al enkele decennia en heeft hoogstwaarschijnlijk sindsdien al een daling van de incidentie en de mortaliteit teweeggebracht <sup>12</sup>.

### Het natuurlijke verloop is goed gekend

Het natuurlijke verloop is inderdaad goed gekend: er wordt vanuit gegaan dat besmetting met HPV in alle gevallen ten grondslag ligt aan het ontstaan van baarmoederhalskanker <sup>13</sup>. Tussen infectie en invasief carcinoom verlopen minstens tien jaar (zie figuur). In de tusseliggende periode ontstaan een aantal precancereuze laesies, histologisch herkenbaar als 'CIN-laesies'. Het merendeel van deze precancereuze laesies geneest spontaan <sup>14</sup>. HPV-infectie is dus een noodzakelijke maar niet voldoende voorwaarde voor het ontstaan van cervixkanker <sup>15</sup>.

Spijtig genoeg kunnen we niet bepalen welke *niet* spontaan genezen. De regressie van CIN-laesies treedt vooral op bij jonge vrouwen. Er zijn dus een aantal herkenbare latente stadia die ook goed behandelbaar zijn. Het is ook duidelijk dat de meerderheid van de laaggradige laesies spontaan zal verdwijnen.

### Er is een geschikte test beschikbaar: het uitstrijkje

Om de drie tot vijf jaar een uitstrijkje uitvoeren gevolgd door een adequate behandeling van de ontdekte laesies, reduceert de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van cervixkanker met minstens 80%, op voorwaarde dat dit op een georganiseerde manier gebeurt <sup>16,17</sup>.

Met L-SIL als drempel voor biopsie en verdere histologische diagnostiek was de sensitiviteit voor CIN II+ 0,44-0,99 en de specificiteit 0,91-0,98 (niveau van bewijskracht 2) <sup>18</sup>.

Omdat de evolutie van laaggradige laesies naar invasief carcinoom minstens tien jaar duurt, kan door herhaald uitvoeren van deze (matig) sensitieve test toch een gunstig effect

bereikt worden. De sensitiviteit van de test is ook hoger voor hooggradigere laesies.

De meest betrouwbare gegevens over het effect van screening zijn afkomstig van observationeel onderzoek:

- Voor heel Scandinavië daalde de incidentie tussen 1958 en 1987 van 2500 kankers per jaar voor de start van de programma's naar jaarlijks 1700 in de jaren '80 <sup>19</sup>.
- In Brits Columbia (Canada) was er een daling in incidentie van 30/100 000 vrouwen in 1957 tot 10/100 000 vrouwen in 1972 <sup>20</sup>.

Er zijn nooit gerandomiseerde, gecontroleerde studies uitgevoerd om het effect na te gaan op morbiditeit of mortaliteit. En het is erg onwaarschijnlijk dat die ooit nog gaan komen. Het uitstrijkje is in de westerse wereld zodanig ingeburgerd dat het niet langer ethisch verantwoord is om grote groepen vrouwen lange tijd van screening uit te sluiten.

### De test is eenvoudig om uit te voeren

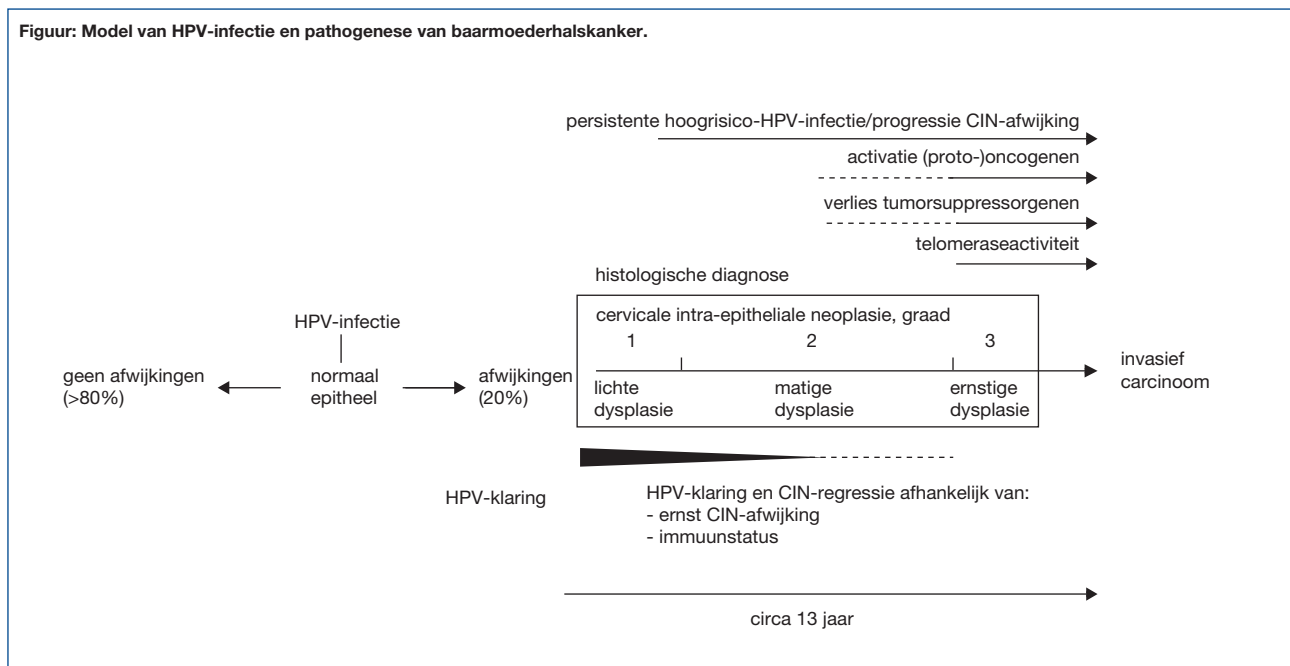
Voor de afname van het celmateriaal is er geen complexe of dure apparatuur nodig. In veel landen wordt de feitelijke test uitgevoerd door praktijkassistenten. De uitvoering van de test zelf is ook veilig.

### De test is voor de meerderheid van de vrouwen aanvaardbaar

Dit blijkt duidelijk uit het groot aantal vrouwen dat zich frequenter laat screenen dan aanbevolen wordt. Toch worden schaamte en schrik voor pijn genoemd als redenen om niet aan screening deel te nemen <sup>21</sup>.

### Er is consensus (op enkele details na) over de opvolging van de gevonden afwijkingen

Zowel op Vlaams als op internationaal niveau is er ruime mate van overeenstemming over de opvolging van de gevonden



afwijkingen. Screening naar voorstadia van cervixkanker is dus nuttig.

## Heeft de huisarts een meerwaarde in een programma van screening naar cervixkanker?

### Wat kan de huisarts al doen?

De huisarts kan een unieke bijdrage leveren om een groot aantal niet-gescreende vrouwen toch te beschermen. In België worden 1,1 miljoen vrouwen onvoldoende of helemaal niet gescreend. Een aantal vrouwen laat een tijd lang uitstrijkjes uitvoeren bij de gynaecoloog, vaak in het kader van consultaties voor contraceptie. Na de menopauze valt deze indicatie voor raadpleging weg, er worden geen nieuwe afspraken meer gemaakt met de gynaecoloog en dus ook geen verdere uitstrijkjes, terwijl de huisarts ervan uitgaat dat die nog wel ergens anders gebeuren. De meeste van die vrouwen zullen wel om andere redenen een huisarts raadplegen. De huisarts moet dan ook van deze contacten gebruikmaken om na te gaan of zij binnen het aanbevolen interval gescreend werden. Zo niet, dan kan hij hen informeren en aanbieden het uitstrijkje uit te voeren. Dit sluit aan bij de verwachtingen van de vrouwen dat juist de huisarts de screening ter sprake brengt<sup>22</sup>. Omdat deze vrouwen geen gynaecologische klachten hebben, is het weinig waarschijnlijk dat zij op eigen initiatief een gynaecoloog gaan raadplegen, die dan het uitstrijkje zou aanbieden. Daarom moet elke huisartsenpraktijk zelf uitstrijkjes kunnen uitvoeren.

### Hoe kunnen we de participatie bevorderen?

Volgens recente cijfers van het KCE (KCE-rapport volume 38A) bedraagt de screeningsgraad van de doelgroep 25-64 jaar slechts 59% in België. Belgische huisartsen nemen 12,5% van de uitstrijkjes af, Vlaamse ongeveer 20%. In tegenstelling tot de resultaten van borstkankerscreening geraakt de meerderheid van de protocols van uitstrijkjes niet in het dossier van de (GMD-beherende) huisarts.

Een formele taakverdeling in cervixscreening bestaat niet. Het is aan de huisarts om zijn (GMD-)patiënten ook deze preventie actief aan te bieden en zelf een screeningsgraad van bijvoorbeeld 80% voor zijn praktijk na te streven binnen een tijdspanne van vijf jaar.

Een onderzoek in Stockholm vond bij de deelnemers aan screening een aantal gemeenschappelijke kenmerken. Alle deelnemers waren zich bewust van de mogelijkheid om ongeweten een ziekte te hebben en van het belang van vroegtijdige detectie ervan en waren vertrouwd met gynaecologisch onderzoek. Bovendien onderscheidden de onderzoekers vier types motivaties bij deze vrouwen. Een eerste type is eerder strikt biomedisch met vraag naar testresultaat. Twee types zien de uitnodigingsbrief als een katalysator, waarbij voor het ene type de voordelen van participatie bepalend zijn en voor het andere het opheffen van tegenkantingen aan deelname overwegen. Het vierde type ziet voor zichzelf een belangrijke rol in proactief handelen in preventie<sup>23</sup>. Cervixkankerscreening kan in de consultatievoering bij deze vier types

besproken worden naar aanleiding van andere preventieve handelingen, zoals vaccinatie, borstkankerscreening en peilen naar alcohol of nicotinegebruik.

Uit een onderzoek in Nederland bleek het volgende: niet-deelnemers zijn vrouwen met een negatief zelfbeeld, ze krijgen weinig sociale impulsen, hebben eerder angst voor de negatieve gevolgen van de screening, voelen meer schaamte voor het lichamelijke onderzoek en hebben meer schrik voor een slecht resultaat. Vrouwen die participeren aan screening, zijn vrouwen die meer positieve sociale stimuli voelen, voor wie screening met gelijken bespreekbaar is en ze hebben meer positieve rolmodellen<sup>24</sup>.

Georganiseerde screening, waarbij non-responders op de uitnodigingsbrief een herhalingsbrief krijgen, eventueel gevolgd door een telefonisch rappel, kan participatie bevorderen<sup>25</sup>.

Risico voor niet-participatie aan screening zijn: zwakke sociale en/of economische status, lage opleidingsgraad, geboren in het buitenland, oudere vrouwen, alleenstaanden, de taal van het land niet machtig zijn<sup>26,27</sup>, vrouwen met leer-moeilijkheden<sup>28</sup> of vrouwen met een specifiek ziektebeeld zoals schizofrenie<sup>29</sup>.

Overscreening kan het best worden afgeremd door eenvormige en herhaalde informatie over zinvolle screeningsintervallen en beperkingen van screening: de kans op een vals-positief screeningsresultaat, angstinductie door herhaalde onderzoeken, het bestaan van intervalekankers en dergelijke<sup>30,31</sup>.

De kennis over cervixkanker was beperkt: de ondervraagde vrouwen voelden zich slecht geïnformeerd over HPV en wisten weinig over de risicofactoren voor cervixkanker<sup>32</sup>.

HPV-bepaling als onderdeel van het screeningsproces moet goed worden uitgelegd bij de afname om de negatieve psychologische impact van een positieve HPV-test te beperken<sup>33</sup>. In verder onderzoek is de psychosociale impact van HPV-gerelateerde diagnose en pathologie met gevalideerde meetinstrumenten onderzocht<sup>34</sup>. Door vrouwen werd een bevestigde diagnose van CIN II-III en een diagnose van externe genitale wratten als meest bedreigend ervaren. In een ander onderzoek werd bevestigd dat de weerslag van een diagnose hrHPV zeer traumatisch is, maar dat dit ook snel verdween omdat er snel beslist werd tot vervroegd colposcopisch onderzoek<sup>35</sup>. Vrouwen in de klassieke setting (opvolging van L-SIL) met controle-uitstrijkje na zes maanden ervaren heel dit screeningsproces als meest belastend in vergelijking met vrouwen die door een kort proces van diagnose en eventuele behandeling gingen.

Trials zijn in uitvoering om te testen of het uitstrijkje niet vervangen kan worden door de accuratere hrHPV-bepaling<sup>36</sup>. De resultaten tonen aan dat een hrHPV-bepaling voor screening vanaf 35 jaar efficiënter is<sup>37,38</sup>. Onder de 35 jaar is er een te grote kans op positieve testen (tot 23% in een van de studies bij vrouwen 25-29 jaar<sup>39</sup>).

In Nederland heeft men al een kosten-batenstudie gemaakt<sup>40</sup>. In de nieuwe setting krijgt iedereen een hrHPV-bepaling. De vrouwen die positief testen, krijgen een cytologisch onderzoek

en vanaf lichte dysplasie (L-SIL in ons systeem) een colposcopie met biopsie van eventuele letsels. Op deze manier gaat het aantal kankers verder dalen met 23% (na de daling met 84% door vijfjaarlijkse screening).

Het aantal CIN II+ per colposcopie daalt met 21%. Waarschijnlijk kan bij hrHPV-vrouwen het screeningsinterval verlengd worden.

In een Zweeds en in twee Nederlandse onderzoeken werd aan niet-participanten de mogelijkheid geboden om via een zelfafname een hrHPV-test te laten doen<sup>41,42</sup>. Het Zweedse onderzoek vond 31% hrHPV-positieve vrouwen (35-42 jaar), terwijl dit landelijk voor eenzelfde leeftijdsgroep (32-38 jaar) maar 6,8% was. In het Nederlandse onderzoek vond men in de onderzochte groep ongeveer evenveel positieve hrHPV-vrouwen (8%) dan in een controlegroep. Er werden bij opvolgonderzoek bij de hrHPV-positieve vrouwen wel bijna eens zoveel CIN II+-letsels gevonden (1,67% versus 0,97% OR= 2,93) als in de controlegroep. In beide onderzoeken was de participatie aan de zelftest ongeveer 30%.

In het meest recente onderzoek (Uppsala, Zweden) werd een groep van meer dan 1000 vrouwen onderzocht met een zelftest. Van de stalen (74) was 6,7% positief voor hrHPV (11,1% voor 30-39 jaar tot 2,9% voor 50-58 jaar). Vrouwen met een positieve test werden uitgenodigd voor colposcopie, cytologie en herhaling hrHPV-bepaling. CIN II-III-letsels werden bij colposcopie gevonden bij 43,2% van de positieve hrHPV-stalen (ongeveer 2% van de onderzochte groep). 53% van de vrouwen met een door biopsie aangetoond CIN II-III-letsel, had geen cytologische afwijkingen in het uitstrijkje. De participatie bedroeg bijna 40%<sup>43</sup>.

In het meest recente Nederlandse onderzoek bij 27 800 vrouwen vond men dat er meer hooggradige letsels waren bij vrouwen die al langer niet participeerden (participatie 27%)<sup>44</sup>.

Verder onderzoek is nodig om na te gaan of dit ook in Vlaanderen haalbaar en zinvol is.

### Besluit

Screening door middel van uitstrijkjes is een zinvolle preventieve interventie waarbij de huisarts een manifeste meerwaarde heeft. Daarom moet de huisarts het uitstrijkje effectief met zijn patiënten bespreken en aanbieden.

### Is het mogelijk hoogrisicogroepen aan te duiden en die gericht te benaderen?

De leeftijd is de enige bruikbare determinant om subgroepen van de bevolking te definiëren die meer baat hebben bij screening.

In het verleden zijn, voornamelijk in de Scandinavische landen, enkele pogingen gedaan om modellen te ontwikkelen voor selectieve screening op basis van risicofactoren<sup>45</sup>. Voor selectieve screening probeert men een subgroep van de bevolking te omschrijven waarin de meerderheid van de gevallen van baarmoederhalskanker zou voorkomen. Screeningsinitiatieven gericht op deze groep, zouden de kost en de werkbelasting voor artsen reduceren. De epidemiologie van baarmoederhals-

kanker liet echter niet toe om een duidelijke risicopopulatie te identificeren, met andere woorden, de gekende risicoprofielen hebben onvoldoende voorspellende waarde en bij selectieve screening worden er volgens mathematische modellen te veel gevallen gemist.

Vrouwen die nooit of onvoldoende zijn gescreend op cervixcarcinoom, vormen een duidelijke risicogroep voor het krijgen van cervixcarcinoom. De opkomst voor screening is lager onder niet-westerse allochtone vrouwen, vrouwen onder de 40 jaar, in stedelijke gebieden en met een lage sociaaleconomische status<sup>46</sup>.

Indien er binnen de screening voor baarmoederhalskanker risicogroepen aangeduid kunnen worden, zijn er dus ook groepen met een verlaagd risico. Om screening zo efficiënt mogelijk te laten plaatsvinden dient de aandacht uit te gaan naar hoogrisicogroepen, terwijl vrouwen met een verlaagd risico minder frequent of zelfs geen screening nodig hebben. Het meest objectieve en makkelijkst hanteerbare criterium voor een verlaagd risico is de leeftijd van een vrouw die adequaat deelneemt aan screening. Vijftig procent van de cervixtumoren komt voor bij vrouwen van vijftig jaar en ouder en worden vooral aangetroffen bij vrouwen die niet of onvoldoende gescreend werden. Bij vrouwen ouder dan vijftig jaar die adequaat participeren in cervixscreening, is het risico duidelijk lager. Juist deze groep zou minder intensief gescreend moeten worden<sup>47</sup>.

Welke rol HPV-detectie speelt in de bepaling van een eidleefstijd voor screening, is vooralsnog onduidelijk, aangezien tegenstrijdige waarnemingen worden gerapporteerd<sup>48</sup>. Op dit moment lopen er een aantal gerandomiseerde studies die HPV-detectie willen gebruiken om vrouwen met een hoog risico (aanwezigheid HPV) te scheiden van vrouwen met een laag risico (geen HPV aanwezig). Op deze wijze kunnen vrouwen met een hoog risico stringent worden opgevolgd, terwijl voor vrouwen met een laag risico een langer screeningsinterval kan worden gehanteerd. De resultaten van deze studies zijn echter nog niet beschikbaar zodat de waarde van HPV-detectie op dit moment nog onduidelijk is<sup>49</sup>.

### Welke doelgroep moet de huisarts screenen en met welk interval?

De doelgroep zijn alle vrouwen die ooit seksueel actief waren, van 25 tot en met 64 jaar (*Grade 1C*)<sup>50</sup>. Het aanbevolen screeningsinterval is 36 tot 60 maanden (*Grade 1C*)<sup>51</sup>.

### Leeftijdsgrenzen

Zowel retrospectieve studies<sup>52</sup> als mathematische modellen<sup>53</sup> hebben aangetoond dat uitsluiting van vrouwen van vijftig jaar en ouder die tot dan toe adequaat participeerden in screening, slechts een lichte stijging in het aantal cervixtumoren tot gevolg zou hebben. De investering van de vrijkomende gelden in benadering van risicogroepen geeft een sterkere daling van cervixtumoren in deze groep.

Omwillen van de eenvoudigere communicatie naar de doelgroep en het moeilijk operationeel maken van het begrip



'adequate screening' besliste de auteursgroep om voor heel de doelgroep van 25 tot en met 64 jaar eenzelfde interval te hanteren<sup>54</sup>.

### Interval

Uit systematisch onderzoek naar guidelines en screeningsprogramma's blijkt dat in West-Europa meestal screeningsintervallen aanbevolen worden tussen drie en vijf jaar (zie bijlage 1)<sup>55</sup>.

De auteursgroep beveelt aan dat huisartsen een nieuw uitstrijkje in hun planning opnemen 36 maanden na het vorige goed uitgevoerde en normaal geprotocolleerde uitstrijkje. En dat zij de vrouw vanaf dan, bij een volgend contact om andere redenen, daarover aanspreken en aanbieden het uitstrijkje uit te voeren, rekening houdend met de tijdelijke contra-indicaties.

### Uitzonderingen

Er is één uitzondering op dit voorgestelde interval: een vrouw die van plan is op korte termijn zwanger te worden en daarna zo lang borstvoeding te geven dat de aanbevolen termijn van 36 maanden overschreden zou worden. In deze situatie stellen we voor om nog een uitstrijkje aan te bieden en uit te voeren voor de zwangerschap.

Vrouwen die immunologisch gecompromitteerd zijn (transplantpatiënten<sup>56</sup>, hiv-positieven, vrouwen met systeemziekten,...) hebben een hogere kans op HPV-gerelateerde afwijkingen; bij hen moet het screeningsinterval verkort worden, zeker als ze HPV-positief zijn<sup>57,58</sup>.

### Uitvoering in de praktijk

De auteursgroep beveelt aan om vanaf de leeftijd van 25 jaar zeker tot 64 jaar systematisch de screeningstoestand na te gaan en uitstrijkjes uit te voeren<sup>59</sup>. Dit gebeurt ook zo in de meeste West-Europese landen (zie bijlage 1).

Voor die vrouwen van wie de huisarts het globaal medisch dossier (GMD) beheert, contacteert de huisarts zelf de vrouw zodra het vorige uitstrijkje meer dan vijf jaar geleden is.

### Wat is het effect van HPV-vaccinatie op het screeningsbeleid?

**De komende tien jaar zullen we ons screeningsbeleid nog niet moeten aanpassen in functie van de vaccinatie-toestand van de vrouwen (Grade 1B). Wel moet de huisarts in staat zijn patiënten en ouders volledig te informeren over de mogelijkheden en beperkingen van het vaccin. Toegevoegde vaccins moeten in Vaccinnet geregistreerd worden (Grade 1C).**

### Meisjes jonger dan 16 jaar

Het vaccin wordt op dit ogenblik aanbevolen voor meisjes die nog geen seksueel contact hebben gehad en dus ook nog niet besmet zijn met HPV. Vanaf het schooljaar 2010-2011 biedt de Vlaamse overheid het vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) jaarlijks gratis aan aan alle meisjes in het eerste jaar

secundair onderwijs in Vlaanderen. Bij de start in het schooljaar 2010-2011 komen ook andere meisjes die in 1998 geboren zijn, hiervoor in aanmerking.

Het zal nog minstens tien jaar duren voor deze meisjes de beginleeftijd voor screening bereiken.

Maar niet alle hoogrisico-HPV zijn in de vaccins opgenomen<sup>60</sup> en er is nog niets geweten over de bescherming op lange termijn. Ook de gevaccineerde meisjes moeten dus nog steeds de boodschap krijgen dat uitstrijkjes vooralsnog nodig blijven.

### Vrouwen ouder dan 15 jaar

De auteurs kunnen niet aanbevelen om vrouwen boven de 15 jaar te vaccineren, omdat er geen publicaties zijn met harde klinische eindpunten bij die doelgroep van vrouwen<sup>61</sup>.

Er is geen therapeutisch effect aangetoond bij vrouwen die al besmet waren, noch is de effectiviteit bewezen van het vaccin tegenover CIN II+-laesies of adenocarcinoom<sup>62</sup>. Dit komt dan bovenop de beperkingen die al golden voor meisjes jonger dan 16 jaar. Alle gevaccineerde vrouwen moeten dus verder gescreend worden.

Ondertussen hopen we dat wetenschappelijk onderzoek het antwoord zal leveren op een aantal relevante vragen zoals:

- Creëert de invoering van een vaccin tegen bepaalde virustypen een niche voor de andere virustypen of bestaat er toch kruisbescherming tussen verschillende typen?
- Is de bescherming levenslang of zal een booster (of meerdere?) gegeven moeten worden en wanneer dan? Wat zal er gebeuren met de incidentie van baarmoederhalskanker, als een booster nodig blijkt maar niet wordt toegediend?

Juist omdat de kans bestaat dat vaccinatie een weerslag heeft op een later screeningsbeleid, bevelen we aan dat alle toegediende vaccins geregistreerd worden in Vaccinnet.

### Wat zijn de contra-indicaties voor een uitstrijkje?

Er zijn inderdaad een aantal blijvende contra-indicaties. Daarnaast zijn er een aantal situaties die de kwaliteit van het uitstrijkje negatief beïnvloeden.

### Absolute (blijvende) contra-indicaties

#### Totale hysterectomie

Na totale hysterectomie voor goedaardige aandoeningen worden geen screeningsuitstrijkjes meer afgenomen. Na totale hysterectomie omwille van cervicale neoplasie wordt de indicatie van follow-up-cytologie (of ander onderzoek) individueel bepaald.

#### Macroscopisch verdacht letsel

Bij macroscopisch verdachte afwijkingen van het cervix-epitheel (onder andere onregelmatig verheven letsel met ulceratie bedekt met bloederig of necrotisch materiaal) wordt geen uitstrijkje afgenomen, maar wordt verwezen naar een gynaecoloog voor biopsie onder colposcopische controle.

### Situaties die de kwaliteit van het uitstrijkje negatief beïnvloeden

Gezien de mogelijke interpretatieproblemen voor de cytoloog wordt in de volgende omstandigheden geopteerd om het uitstrijkje *uit te stellen* tot een gunstiger moment<sup>63</sup>:

- Bij menstruatie, dervings- of doorbraakbloedingen.
- In geval van vaginale ontsteking/infectie: de aanwezigheid van overtollig bloed en/of ontstekingscellen verhindert dat de cytoloog een duidelijk zicht krijgt op de epitheelcellen. Hierdoor kan eventuele pathologie worden gemaskeerd, terwijl de sensitiviteit van de screeningstest verlaagt.
- Bij ernstige genitale atrofie loopt men tijdens de staalafname het risico een endocervicale bloeding uit te lokken. Eerst wordt een korte hormonale kuur aanbevolen<sup>64</sup>. Interpretatie van een uitstrijkje met uitgesproken atrofie is op zich trouwens moeilijk.
- Tijdens de zwangerschap, postpartum (drie maanden); de screening wordt uitgesteld tot drie maanden na de zwangerschap of borstvoeding. Achtergrond hiervan is de gestoorde cytologie tijdens de zwangerschap en lactatie, waarvan de uitslag bijna geen behandelingsconsequenties heeft.
- Bij recent gebruik van ontsmettingscrème of -vloeistof, glijmiddel, vaginale medicatie (minder dan 48 uren voordien), vaginale douche (minder dan 24 uren voordien), voorafgaande colposcopie met azijnzuur (minder dan 24 uren vooraf), vaginaal toucher. Het uitstrijkje moet dus altijd het toucher voorafgaan!
- Ingeval het vorige uitstrijkje minder dan drie maanden geleden heeft plaatsgevonden: na een uitstrijkje heeft het cervicale epitheel minimaal zes weken nodig om te regenereren. Het is daarom aanbevolen minstens drie maanden te wachten om een controle-uitstrijkje te maken om vals-negatieve resultaten te vermijden.
- Wanneer cervixchirurgie minder dan drie maanden geleden heeft plaatsgevonden, kunnen reparatieve veranderingen aanleiding geven tot vals-positieve resultaten.
- Bij radiotherapie: cytologische afwijkingen na bestraling zijn de eerste maanden het meest uitgesproken, maar meestal gaat men ook belangrijke blijvende afwijkingen zien. Het is belangrijk om die radiotherapie ook na jaren op het aanvraagformulier te vermelden.

Als de arts beslist om toch een uitstrijkje te doen, dan worden bovenvermelde klinische gegevens zeker vermeld op het aanvraagformulier.

### Welke methode voor fixatie?

#### Conventioneel of dunnelaagtechniek?

**We bevelen aan om voor alle uitstrijkjes voortaan gebruik te maken van de dunnelaagtechniek (Grade 2C)<sup>65</sup>.**

Conventionele uitstrijkjes en de dunnelaagmethode zijn even specifiek en sensitief voor de detectie van hooggradige laesies<sup>66,67</sup>. De dunnelaagmethode is bovendien duurder. Toch bevelen wij de dunnelaagmethode aan, omdat in een aantal gevallen (3-4%) het herziene opvolgadvies aanbeveelt een hrHPV-bepaling uit te voeren (*zie verder*)<sup>68</sup>. Dit kan alleen

gebeuren op een dunnelaagpreparaat. Om bijkomende onderzoeken en angst bij de vrouwen te beperken bevelen we daarom het gebruik van de dunne laag aan voor alle uitstrijkjes<sup>69,70</sup>.

Over de techniek van het maken van een uitstrijkje: *zie bijlage 2*.

### Moet systematisch een HPV-bepaling uitgevoerd worden?

**Wij raden af om systematisch bij elk uitstrijkje een hrHPV-bepaling te laten uitvoeren (Grade 1C).**

Tot nu toe zijn er geen klinische studies beschikbaar die de meerwaarde aantonen van een systematische bepaling van hrHPV<sup>71,72</sup>. Een aantal van die studies is nu lopende<sup>73</sup>. De voordelen zijn op dit ogenblik dus nog niet duidelijk. De nadelen zijn al wel gekend:

- Bij vrouwen jonger dan 30 jaar is de specificiteit van de hrHPV-test zeer laag gezien de hoge prevalentie van HPV-infectie<sup>74-76</sup> en de lage incidentie van ernstige cytologische afwijkingen van het cervixepitheel<sup>77</sup>.
- Door de hoge prevalentie zal de huisarts bij systematische bepaling erg vaak aan de vrouw moeten meedelen dat zij besmet is geraakt met een seksueel overdraagbare infectie met een kankerverwekkend virus en waarvoor tot nu toe geen behandeling bestaat<sup>78</sup>. Dit kan ernstige psychologische gevolgen hebben<sup>79</sup>. Meedelen van een diagnose van een seksueel overdraagbare infectie leidt vaak tot depressie, angst, woede, een lager zelfbeeld, gevoelens van vijandigheid tegenover de persoon door wie ze denken besmet te zijn en tot schaamte<sup>80</sup>. Vrouwen die te horen krijgen dat zij besmet zijn met een hoogrisico-HPV-stam, ervaren daarbij ook nog schuldgevoelens en gevoelens van isolatie. Zij hebben ook schrik voor afwijzing.
- Vrouwen overschatten ook de kans dat een besmetting met HPV tot kanker zou leiden. En dat terwijl slechts 2% van de hrHPV zonder interventies effectief tot baarmoederhalskanker leidt<sup>81</sup>.
- HPV-bepalingen worden op dit ogenblik door het Riziv niet terugbetaald. Het cytologisch labo kan de test dan ook doorrekenen aan de vrouwen. Op dit ogenblik ligt de kostprijs rond de 40 euro. Voor vrouwen met financiële problemen verhoogt dit de drempel voor deelname aan screening. De kans stijgt dat zij zich helemaal niet meer laat screenen.
- Het is ook nog niet duidelijk welke weerslag het resultaat heeft op het te volgen beleid. Zo weten we nog niet wat het beleid moet zijn bij een positieve HPV-test met normale cytologie. De meeste HPV-infecties verlopen immers asymptomatisch en zijn voorbijgaand. Het immuunsysteem klaart het virus (*clearance*). Meer dan 70% van de nieuwe HPV-infecties is geklaard na een jaar en ongeveer 90% van de HPV-infecties na twee jaar<sup>82</sup>. De gemiddelde duur van een nieuwe infectie is acht maanden<sup>83</sup>.
- Slechts in een klein aantal gevallen persisteert de infectie en kan zij, na een periode van gemiddeld twaalf tot vijftien jaar en na verscheidene, cytologisch goed herkenbare, pre-ma-

ligne stadia te hebben doorlopen, aanleiding geven tot cervixkanker. De factoren die bijdragen tot het persisteren van een hrHPV-infectie, zijn maar gedeeltelijk gekend.

- Verderop in deze aanbeveling, bij de opvolging van afwijkende uitstrijkjes, vermelden we de indicaties voor hrHPV-bepalingen. In deze gevallen heeft het resultaat wel een belangrijke invloed op het te volgen beleid.

Door de grote kans op een positieve test zou de huisarts alle vrouwen op voorhand uitgebreid moeten informeren over wat HPV is, wat de bedoeling van de test is en wat de consequenties zijn van positieve en negatieve resultaten. De meeste Vlamingen weten nog erg weinig over HPV<sup>84,85</sup>. Dit zou dus een erg zware taak worden.

De huidige situatie is er dus één waarbij de manifeste nadelen doorwegen ten opzichte van de nog onzekere winst die systematische HPV-bepaling zou opleveren. Om die reden raden

we op dit ogenblik af om bij ieder uitstrijkje een hrHPV-bepaling te laten uitvoeren.

### Hoe moeten afwijkingen opgevolgd worden?

De opvolging van de afwijkingen gebeurt conform de voor Vlaanderen actuele aanbevelingen, geformuleerd door de Belgische Vereniging voor Klinische Cytologie in samenwerking met de Nederlandstalige en Franstalige gynaecologen in België<sup>86,87</sup>. Deze aanbevelingen zijn ook in overeenstemming met de recente Europese richtlijnen over cervixkankerscreening<sup>88</sup>. Wij bevelen huisartsen aan hun uitstrijkjes te laten onderzoeken door cytopathologische labo's die zich ertoe geëngageerd hebben om hun beleidsadvies te geven conform deze aanbevelingen (*graad van Grade 1C*).

Duiding bij de cytologische beoordeling en de opvolgadviezen staat in *bijlage 3*.

Adviezen opvolging afwijkende uitstrijkjes <sup>86,87</sup> .	
Algemene beoordeling van het cervixepitheel	Beleidsvoorstel
Kwaliteit is onvoldoende.	Herhaal het uitstrijkje na 3-6 maanden.
Negatief voor intra-epitheliale leasie of maligniteit (NILM): deze categorie bevat alle normale uitstrijkjes en alle uitstrijkjes met uitsluitend reactieve veranderingen.	Normaal screeningsinterval: 3 jaar, behalve na eerste uitstrijkje: interval van 1 jaar <sup>89</sup> . Begin screening: 25 jaar Eindleeftijd screening: 64 jaar
'Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance' (ASC-US)	hrHPV-test: • hrHPV-positief: onmiddellijke verwijzing voor colposcopie en biopsie. • hrHPV-negatief: uitstrijkje na 12 maanden <sup>90</sup> .
ASC-US+infectie	Infectie + hrHPV-negatief: herhaling na behandeling van de infectie maar ten vroegste 3 maanden na het vorige uitstrijkje. Infectie + hrHPV-positief: eerst infectie behandelen, dan colposcopie.
ASC-H (atypische squameuze cellen, H-SIL kan niet met zekerheid uitgesloten worden)	Verwijzen naar gynaecoloog voor colposcopie en biopsie.
L-SIL (HPV-effect, CIN I)	Uitstrijkje na 6 maanden: • HPV-positief: colposcopie en biopsie. • HPV-negatief: herhaal na 12 maanden.
H-SIL (CIN II, CIN III, CIS)	Verwijzen naar gynaecoloog voor colposcopie en biopsie.
Aanwezigheid van normale endometriumcellen: <40 jaar: wordt niet vermeld  >40 jaar: aanwezigheid wordt vermeld, doch wordt niet beschouwd als epitheliale afwijking	Aanwezigheid van endometriumcellen interpreteren in de klinische context: men- ses? Eerste helft menstruele cyclus? Hormonale substitutie? Intra-uterien voorbehoedsmiddel?  Endometriumcellen na de menopauze moet steeds verder onderzocht worden: verwijzing naar de gynaecoloog voor gecombineerde colposcopie en hysterosco- pie, met eventueel biopsienamen indien mogelijk.
'Atypical Glandular Cells' (AGC): atypische glandulaire cellen, endocervicaal, endometriaal of NOS (Not Otherwise Specified: niet nader gespecificeerd)	Verwijzen naar gynaecoloog voor colposcopie, biopsie, endocervicale en endo- metriale weefselafname.
AGC-voorkeur neoplasie	Verwijzen naar gynaecoloog.
AIS-ecc: endocervicaal adenocarcinoma in situ	Verwijzen naar gynaecoloog.
Invasief carcinoom, plaveiselcel- of adenocarcinoom	Verwijzen naar gynaecoloog.
Normaal uitstrijkje na behandeling voor H-SIL of AIS-ecc	Na excisionele of ablatieve behandeling voor CIN II, CIN III of AIS: uitstrijkje 6, 12 en 24 maanden na behandeling. Ook colposcopie en hrHPV-test 6 maanden na behandeling. Jaarlijks uitstrijkje tot 5 jaar na behandeling. Daarna normaal screeningsinterval.  Na excisionele of ablatieve behandeling voor CIN I: uitstrijkje 6, 12 en 24 maanden na behandeling. Daarna normaal screeningsinterval.

## Aanpak in de praktijk

**Het hoort tot de taken van de huisarts om de datum van het laatste negatieve uitstrijkje in het dossier te noteren en zelf initiatief te nemen als het tijd is voor een volgend onderzoek (Grade 1b) <sup>91</sup>.**

Iedere huisartsenpraktijk moet in staat zijn zelf het uitstrijkje uit te voeren.

De huisarts en zijn patiënte maken altijd een formele afspraak over de manier waarop de uitslag meegedeeld zal worden.

De huisarts heeft de keuze tussen twee benaderingen: ten eerste het onderwerp aankaarten tijdens contacten voor andere redenen, ten tweede vrouwen uitnodigen om zich te laten screenen. Beide benaderingen hebben hun werkzaamheid bewezen.

### Het onderwerp aankaarten tijdens contacten om andere redenen

Het is aangetoond dat het aanbieden van het uitstrijkje tijdens andere contacten werkzaam is als het ondersteund wordt door katebelletjes, geactiveerd door het elektronisch medisch dossier (EMD) <sup>92</sup> (niveau van bewijskracht 1). We bevelen dan ook aan dat de huisarts gebruikmaakt van deze mogelijkheid, als zijn medische software dit toelaat.

Softwarematige ondersteuning door middel van katebelletjes kan alleen werken als de gegevens en de resultaten van de eerdere uitstrijkjes in het medisch dossier geregistreerd staan. Bij alle vrouwen ouder dan 25 jaar moet de screeningsstatus in het dossier geregistreerd staan en dat voor alle vrouwen van wie de huisarts het GMD beheert. Als het vorige uitstrijkje niet door de huisarts werd afgenomen, dan baseert hij het beleid het best op andere data dan de informatie van de patiënte. Voorwaarde om dit te kunnen doen is dat hij steeds op de hoogte wordt gebracht van elders uitgevoerde screening.

De huisarts kan van deze gelegenheid gebruikmaken om gericht te counsellen over dit onderwerp <sup>93</sup>. De huisarts kan dan ook meteen het onderzoek uitvoeren of een afspraak maken op een meer geschikt ogenblik.

### Vrouwen uitnodigen om zich te laten screenen

Het is aangetoond dat het versturen van uitnodigingen aan de vrouwen een positief effect heeft op de screeningsgraad <sup>94</sup> (niveau van bewijskracht 1).

Het is aangetoond dat het positief effect groter is als de uitnodiging uitgaat van de huisarts, in plaats van centraal uitnodigende organisaties <sup>95</sup> (niveau van bewijskracht 1). Er zijn aanwijzingen dat dit ook geldt als de uitnodiging (schriftelijk of telefonisch) alleen gericht wordt aan wie niet reageerde op de eerste uitnodiging <sup>96</sup>.

Uit de toetsing van deze en eerdere aanbevelingen rond preventie blijkt dat op dit ogenblik slechts een minderheid van de huisartsenpraktijken effectief uitnodigingen verstuurt of mensen telefonisch oproept. Het onderwerp aankaarten tijdens contacten voor andere indicaties is veel meer ingeburgerd.

De Vlaamse huisarts heeft in zijn praktijkpopulatie gemiddeld honderd vrouwen bij wie het laatste uitstrijkje meer dan drie jaar geleden is <sup>97</sup>. Om de werkbelasting laag te houden stellen we de volgende gefaseerde benadering voor:

- Bij vrouwen bij wie het laatste normale uitstrijkje langer dan 36 maanden geleden gebeurde, activeert de medische software katebelletjes bij het openen van het patiëntendossier. We gaan ervan uit dat een groot deel van die honderd vrouwen binnen twee jaar de huisarts zal raadplegen en dus aangesproken kan worden.
- Schriftelijk of telefonisch uitnodigen is dan alleen nodig voor die vrouwen met een GMD die in de loop van 24 maanden hun huisarts niet raadpleegden.

Als we al deze vrouwen voor het uitstrijkje naar de tweede lijn zouden verwijzen, dan creëren we een nieuwe drempel waarover een aantal vrouwen niet zal stappen. Daarom moet het uitstrijkje in elke Vlaamse huisartsenpraktijk uitgevoerd kunnen worden.

### Afspraken over communicatie van de resultaten

Er wordt een formele afspraak gemaakt met betrekking tot het tijdstip en de wijze van de mededeling van de onderzoeksuitslag <sup>98</sup>. Indien een herhalingsuitstrijkje, een ander bijkomend onderzoek of verwijzing naar de gynaecoloog nodig is, zal de arts zelf het nodige doen om dit met zijn patiënte af te spreken <sup>99</sup>.

Een positieve HPV-test moet altijd meegedeeld worden.

Indien normaal, registreert de huisarts de datum van het uitstrijkje in zijn medisch dossier en plant het volgende uitstrijkje 36 maanden later.

## Beschrijving van de provinciale programma's

Complementair aan de proactieve aanpak van de huisartsen bestaan er op dit ogenblik nog een aantal provinciale programma's.

Georganiseerde screening, waarbij non-responders op de uitnodigingsbrief, een herhalingsbrief krijgen en eventueel gevolgd door een telefonisch rappel, kan participatie bevorderen <sup>25</sup>.

### **Vlaams-Brabant**

Jaarlijks wordt een standaard uitnodiging gestuurd naar al de vrouwen uit de doelgroep van wie het register geen medische gegevens heeft (uitstrijkje laatste drie jaar). In 2006 waren er 295 000 vrouwen in de doelgroep en heeft men van 93 500 vrouwen recente gegevens. Het register verstuurt ongeveer 196 000 uitnodigingen naar de vrouwen die of niet gescreend zijn of waar men geen gegevens krijgt van de laboratoria waar het uitstrijkje gelezen wordt (Brussel of andere provincie). Het register krijgt informatie van een dozijn labo's.

### **Antwerpen**

Alle drie jaar wordt per Logo een call-recall georganiseerd waarbij vrouwen een brief met uitleg en een invulbrief krijgen

die met de uitslag van het nieuw uitstrijkje (of met de datum van het laatste uitstrijkje indien minder dan drie jaar) aan het register wordt terugbezorgd. Afhankelijk van de middelen wordt de hele of slechts een deel van doelgroep aangeschreven. Het register heeft recente gegevens van 51% van de vrouwen uit de doelgroep na werkingsjaar 2005.

### West-Vlaanderen

In deze provincie wordt een callsysteem gehanteerd waarbij de provincie een sensibiliserende brief verstuurt naar alle vrouwen uit de doelgroep. Daarnaast zijn er acties naar specifieke doelgroepen.

### Limburg

In 2005 werd het call-recallsysteem gestopt wegens gebrek aan efficiëntie. De klemtoon ligt nu op het sensibiliseren van specifieke doelgroepen zoals allochtonen, kansarmen en laaggeschoolden. De resultaten komen terecht in een provinciaal register dat verbonden is met het Limburgs Kanker Register (LIKAR). Dit register bewaakt de wetenschappelijke parameters van screening en registratie.

### Informatie aan de vrouw

**Elke vrouw moet volledige risicocommunicatie krijgen voor het uitstrijkje uitgevoerd wordt (Grade 2C).** Risicocommunicatie reduceert de angst voor cervixkanker<sup>100</sup>. Meer volledige informatie heeft een licht negatief effect op het voornemen om zich te laten screenen<sup>101</sup>.

Voor we het uitstrijkje uitvoeren, informeren we de vrouw over het volgende:

#### De bedoeling van het onderzoek

We zoeken op de baarmoederhals naar tekens die erop wijzen dat daar kanker zou kunnen ontstaan. Dit met de bedoeling van in te grijpen voor er effectief kanker ontstaat. Vrouwen die geen uitstrijkjes laten maken, hebben 4% kans om cervixkanker te ontwikkelen<sup>16</sup>. Vrouwen die om de vijf jaar een uitstrijkje laten maken, hebben nog (maar) 0,6% kans op een invasief letsel. Als de uitslag normaal was, moet de test om de 36-60 maanden herhaald worden.

#### De nadelen en de risico's van het onderzoek

- De tijdsbesteding, het zich gedeeltelijk moeten uitkleden, onderzoek van de schede, licht ongemak.
- Kleine kans op lichte bloeding.
- De kans dat het onderzoek herhaald moet worden. In de meeste gevallen is de reden dat het uitstrijkje te onduidelijk was om definitief gerust te kunnen stellen. De test moet dan gewoon herhaald worden (na drie maanden).
- De kans dat de test normaal is, maar dat er toch afwijkingen aanwezig zijn, is 1 op 10, maar die afwijking zal bij een volgend onderzoek nog tijdig ontdekt worden.
- De kostprijs van de test en van eventuele opvolgonderzoeken.

#### Wat er moet gebeuren bij een positief resultaat

- De kans op een positief resultaat is 3%. Bij een positief resultaat zal in de meeste gevallen het uitstrijkje vroegtijdiger herhaald moeten worden, eventueel met bijkomende voorbereiding.
- Af en toe is een onmiddellijke verwijzing naar een gynaecoloog nodig (voor colposcopie en eventuele biopsie).
- Als 2000 vrouwen opvolgonderzoeken moeten ondergaan, dan zal daar één kanker tussen zitten.
- Omwille van de uitgebreide informatieverstrekking die nodig is en de relatief kleine kans dat het onderzoek uitgevoerd moet worden, is het niet uitvoerbaar alle vrouwen op voorhand te informeren over de mogelijkheid dat in het kader van het verdere onderzoek van het uitstrijkje ook een hrHPV-bepaling uitgevoerd kan worden.

#### Informatie over HPV-vaccinatie

Over het effect dat van de vaccinatie verwacht mag worden: bewezen effect op immuniteit, op infectie en premaligne laesies, nog niet op kanker zelf.

- Preventie van deze en andere seksueel overdraagbare infecties (= veilig vrijen) blijft nodig. Omdat niet alle hrHPV-types in het vaccin zitten, blijven uitstrijkjes verder nodig.
- Toedieningsschema en kostprijs:
  - Voor Gardasil® IM toediening op 0, 2 en 6 maanden: € 130,22 per spuit.
  - Voor Cervarix® IM toediening op 0, 1 en 6 maanden: € 130,22 per spuit.
- Onzekerheid over de duur van de bescherming. Er is geen bescherming voor wie al geïnfecteerd is met de virussen uit het vaccin.
- De werkzaamheid tegen dysplasie is bewezen bij jonge meisjes voor de eerste seksuele betrekkingen. Er is veel onzekerheid over het effect voor andere doelgroepen.

Overscreening kan het best worden afgeremd door eenvormige en herhaalde informatie over zinvolle screeningsintervallen en beperkingen van screening: de kans op een vals-positief screeningsresultaat, angstinductie door herhaalde onderzoeken, het bestaan van intervalkankers en dergelijke<sup>102</sup>.

#### Complicaties

De complicaties van cervixkankerscreening zijn enerzijds de frequent voorkomende psychologische bijwerkingen, vooral angst, en anderzijds is er de lichamelijke schade door de bijwerkingen van het behandelen van de laesies.

We beperken de complicaties door voorafgaande risicocommunicatie en door blijvende aandacht voor de kwaliteit van onze uitstrijkjes.

#### Bijwerkingen van screening

Het uitvoeren van screening veroorzaakt psychologische bijwerkingen, vooral angst. Die angst is groter bij vrouwen met abnormale uitstrijkjes en het hoogst bij wie verwezen werd voor colposcopie<sup>103</sup>.

Afwijkende screeningsresultaten zijn geassocieerd met sociale problemen en een negatief zelfbeeld, grotere bezorgdheid over kanker, aantasting van de stemming, negatieve weerslag op de dagelijkse activiteiten, seksuele interesses en op het slaappatroon<sup>104</sup>. We kunnen deze bijwerkingen beperken door op voorhand met de vrouw over de risico's te communiceren. Ook als een staal kwalitatief onvoldoende wordt geprotocolleerd, dan geeft dit al meer angst<sup>105</sup>. Systemen van audit en feedback beperken het aantal kwalitatief onvoldoende stalen<sup>106</sup>.

### Bijwerkingen van behandelingen

Alle excisionele behandelingsmethoden zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een laattijdig miskraam, premature geboorte<sup>107</sup> en laaggeboortegewicht. 'Cold knife'-conisatie is geassocieerd met een verhoogd risico op perinatale sterfte, extreme prematuriteit, keizersnede en extreem laag geboortegewicht<sup>108</sup>.

Er zijn 20% bloedingen na conisatie, intra-operatief of in de drie maanden na de ingreep. Deze bloedingen leiden ook tot dalingen van het hematocriet en veroorzaken angst bij de vrouwen<sup>109</sup>.

Om al deze bijwerkingen te beperken bevelen we aan alleen te screenen binnen de aanbevolen doelgroep en met het aanbevolen interval. Bij afwijkingen moet het aanbevolen opvolgadvies gevolgd worden.

### KERNBOODSCHAPPEN

- Screening door middel van uitstrijkjes, gevolgd door een adequate opvolging van de gevonden afwijkingen, is een werkzame preventieve interventie om de morbiditeit en mortaliteit door cervixkanker te verminderen. Als de randvoorwaarden vervuld zijn, dan hoort het tot de taken van de huisarts om dit aan zijn patiënten aan te bieden.
- We bevelen aan om gebruik te maken van de dunnelaagtechniek.
- Alle vrouwen tussen 25 en 64 jaar moeten om de 36 tot 60 maanden gescreend worden, tenzij er contra-indicaties zijn. Al dan niet gevaccineerd zijn maakt daarbij op dit ogenblik nog geen verschil.
- HPV-bepaling is slechts voor enkele specifieke indicaties aangewezen.
- Het uitvoeren van het uitstrijkje wordt altijd voorafgegaan door volledige risicocommunicatie over de aandoening en het onderzoek. Op die manier bestrijden we de voornaamste bijwerking van het screenen, namelijk angst.
- Afwijkingen worden opgevolgd conform de actuele Vlaamse beleidsadviezen. Dit geeft bescherming tegen de risico's van overbehandeling.
- De huisarts noteert de datum van het laatste optimale negatieve uitstrijkje in zijn medisch dossier en neemt initiatieven om te bewaken dat het volgende uitstrijkje tijdig wordt uitgevoerd.
- Toegediende HPV-vaccins worden geregistreerd in Vaccinnet.

### RANDVOORWAARDEN

- De 80% oorzaaksspecifieke sterftereductie is bereikbaar als voor heel Vlaanderen georganiseerde screening opgezet wordt. Eén onderdeel van zo'n georganiseerde screening is de ontwikkeling van een uniform aanvraagformulier met formulering voor indicaties HPV-bepaling en met verplichte vermelding van de huisarts van de vrouw<sup>110</sup>.
- Op dit ogenblik komt het Riziv niet tussen in de meerkost van dunnelaagpreparaten ten opzichte van het klassieke uitstrijkje. De vrouw kan dus door het labo aangesproken worden om die meerkost, in de grootteorde van 15 tot 20 euro, zelf te betalen. Dit is een bijkomende drempel die een aantal vrouwen ervan kan weerhouden zich te laten onderzoeken. Daarom moet ook de dunnelaagtechniek integraal door het Riziv terugbetaald worden.
- Overscreening kan het best worden afgeremd door eenvormige en herhaalde informatie over zinvolle screeningsintervallen en over de beperkingen van screening zoals vals-positieve screening, angstinductie en het bestaan van intervalkankers<sup>30,31</sup>.
- Er moet materiaal ontwikkeld en verspreid worden om het informeren van de vrouw over HPV te ondersteunen.
- De Wereldgezondheidsorganisatie stelt in haar gids over cervixkankercontrole dat alle cytologische laboratoria een systeem van kwaliteitsbewaking moeten instellen<sup>111</sup>. Ook de Europese Guidelines bevelen dit aan<sup>112</sup>. Steeds meer laboratoria hebben procedures voor interne kwaliteitsbewaking. Het Vlaams Huisartsen Parlement heeft al in 2005 gesteld dat meewerken aan een systeem van kwaliteitscontrole een erkenningsvoorwaarde voor cytologische labo's moet zijn.
- Om overscreening en overbehandeling te beperken werken huisartsen het best samen met cytologische labo's die protocolleren en beleidsadviezen meegeven conform de actuele consensus op Vlaams niveau. Ook het meewerken aan kwaliteitscontrole is een voorwaarde. Er moet daarom een systeem komen waardoor huisartsen deze labo's vlot kunnen herkennen en kiezen.
- Er moeten afspraken gemaakt worden over de indicaties voor HPV-bepalingen. Bij deze indicatie moet de bepaling dan wel kunnen gebeuren zonder bijkomende expliciete aanvraag.
- Er moet een centraal register komen, toegankelijk voor huisartsen, naar analogie met Vaccinnet. Dit register moet gegevens bevatten over toegediende vaccins en uitgevoerde uitstrijkjes met hun resultaten. Er moet ook een link komen met het kankerregister. Op termijn moet er een koppeling komen van dit register aan het EMD van de huisarts.
- Alle medische software voor huisartsen moet de mogelijkheid bieden om door middel van katebilletjes de huisarts attent te maken op het feit dat een uitstrijkje aangeboden moet worden.
- De huisartsen moeten kunnen beschikken over het protocol van uitstrijkjes die door andere artsen werden uitgevoerd.
- Ook interne en externe kwaliteitscontrole op HPV-tests is nodig<sup>113</sup>.
- Voor een deel van de huisartsen zijn het activeren van katebilletjes en uitnodigen van vrouwen innovatieve initiatieven.

Om die te doen slagen voorzien we het best een multifacet-ondersteuning van de praktijken<sup>114</sup>.

## RESEARCHAGENDA

- Zijn er ook nog andere manieren waarop huisartsen kunnen bijdragen aan het verhogen van de screeningsgraad?
- Wat zijn de effecten van HPV-vaccinatie? Is er kruisbescherming? Hoe lang biedt vaccinatie bescherming? Welke effecten heeft vaccinatie op oudere leeftijd?
- Zijn er verschillen in kwaliteit van uitstrijkjes tussen huisartsen en gynaecologen?
- Is een zelftest HPV-bepaling in Vlaanderen zinvol en haalbaar?

## INDICATIES VOOR AANPASSINGEN

Wat zijn redenen om de aanbeveling voortijdig te herzien?

- Studies die aantonen wat het effect op invasieve cervixkanker is van vaccinatie tegen HPV.
- Eventuele introductie van een Vlaams programma cervixkankerscreening.
- Aanpassing mogelijk na verschijnen resultaten eerste longitudinale studies HPV-bepaling als primaire screening.
- Belangrijke veranderingen in het advies voor opvolgen van afwijkingen.

## TOTSTANDKOMING

### Samenstelling van de auteursgroep

De auteursgroep bestaat uit dr. Frank Smeets (huisarts en lid van de commissie Preventie van Domus Medica), dr. Véronique Verhoeven (huisarts, professor huisartsgeneeskunde), dr. Frans Govaerts (huisarts), Marc Baay (postdoctoraal onderzoeker, Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie, Universiteit Antwerpen), dr. Cecile Colpaert (patholoog-anatoom, Sint-Augustinus Antwerpen en UZ Antwerpen) en dr. Steven Weyers (kliniekhoofd Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis Gent). Al deze auteurs werden aangesproken omwille van hun wetenschappelijke expertise over het onderwerp.

### Formuleren van de klinische vragen

Tijdens de eerste vergadering, in december 2005, genereerden we de klinische vragen. Dit gebeurde door de huisartsen van de auteursgroep. Zij baseerden zich vooral op de problemen die opduiken in de dagelijkse praktijk en op de vragen die collega's stelden tijdens navormingen over de eerste versie van de aanbeveling. Dit vulden we aan met nieuwe tendensen die we vaststelden, terwijl we de jaarlijkse opvolgrapporten opstelden.

### Beantwoorden van de klinische vragen

Elk lid van de auteursgroep ging dan op zoek naar het antwoord op een aantal klinische vragen. De auteurs kwamen aanvankelijk maandelijks bij mekaar om de voortgang te bespreken. De antwoorden voegden we uiteindelijk samen in een eerste basistekst. Die basistekst bespraken we in de

auteursgroep. Waar nodig, werd op informele wijze consensus bereikt. Na aanvulling en actualisering van het opvolgadvies legden we de conceptaanbeveling op 13 september 2007 voor aan de commissie Aanbevelingen. Die gaf nog suggesties vooral voor herschikkingen en herformuleringen.

### Experts

We stuurden de aangepaste versie van de aanbeveling voor commentaar in maart 2008 naar de volgende experts: dr. Joost Weyler (Dienst Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen), dr. Frank Buntinx (Academisch centrum voor Huisartsgeneeskunde, K.U.Leuven), dr. Paul Janssen (huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling, Nederlands HuisartsenGenootschap), dr. Marc Arbyn (epidemioloog, Dienst Kankerepidemiologie, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid), dr. Eric Van Marck (Dienst Anatomico-pathologie, Universiteit Antwerpen en Universitair Ziekenhuis Antwerpen), dr. Piet Hinoul (Department of Obstetrics and Gynaecology, Ziekenhuis Oost-Limburg en voorzitter VVOG), dr. Willy Poppe (Verloskunde-Gynaecologie, Gasthuisberg Leuven), dr. Wiebren Tjalma (Dienst Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen) en ter kennisgeving naar dr. Pieter Vandenbulcke (Afdeling Preventie, Eerste lijn en Thuiszorg Team Preventie, Vlaams ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, Agentschap Zorg en Gezondheid).

Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Na een consensusvergadering op 15 mei 2008 waarop de commentaren werden besproken, werd de tekst waar nodig aangepast.

## Veldtoetsing

### Rekrutering

In november 2007 lanceerde Domus Medica een oproep voor Lok's die in het voorjaar 2008 de herziene aanbeveling cervixkankerscreening wilden toetsen. Vier Lok's toetsten de aanbeveling in april 2008 (Heist-op-den-Berg), mei 2008 (Buizingen) en juni 2008 (Gent en Deurne).

### Vorbereiding

We vroegen aan de Lok-groepen om zelf een moderator aan te wijzen. De moderator kreeg enkele weken op voorhand de beschrijving van de te volgen werkwijze.

Frans Govaerts formuleerde zes toetsingsvragen. De keuze van deze vragen werd bepaald door ervaringen tijdens praktische oefensessies over de vorige versie van de aanbeveling, punten waarover de andere auteurs twijfelden over aanvaardbaarheid en uitvoerbaarheid, en tips van andere actieve huisartsen. De auteur drukte per verwachte deelnemer zes vragen op zes bladzijden af.

### Werkwijze

Frans Govaerts was als coauteur op elke vergadering aanwezig. De versie van de aanbeveling die we verstuurd, was

identiek aan de tekst die de experts gekregen hadden. De moderator stelde een notulist aan; de coauteur deelde de bladzijden met vragen uit na de inleiding van de moderator. De vragen werden één voor één schriftelijk door de artsen beantwoord. Nadat één vraag beantwoord was, vroeg de moderator aan de artsen om te vertellen wat zij ingevuld hadden. Nadat iedereen aan het woord was geweest, gaf de coauteur kort aan wat de aanbeveling daarover zegde, met een motivering als de aanbeveling afweek van wat de artsen tot dan toe deden. Afsluitend ging de moderator na of de aanwezigen die motivatie aanvaardden, waarna overgegaan werd naar de volgende vraag. Op het einde van de vergadering deelde de moderator de expertversie van de aanbeveling uit aan de aanwezigen, met de vraag die tekst na te lezen en daarna het bijgevoegde evaluatieformulier binnen twee weken terug te sturen naar Domus Medica. In ruil daarvoor kregen zij dan een boekenbon van € 20.

### Verwerking

Op basis van de nota's van de notulist, de eigen nota's, de antwoorden op de casussen en de ingestuurde antwoordformulieren pasten we de tekst onmiddellijk aan voor zover het ging over stijl, formuleringen of spelling. Opmerkingen over de kern van de aanbeveling bespraken we op de laatste vergadering van de auteursgroep. De tekst werd tevens voor commentaar ingediend bij de redactie van Huisarts Nu. Deze besprak de concepttekst op 18 juni 2008 in aanwezigheid van Frans Govaerts. Suggesties om de leesbaarheid te verhogen pasten we onmiddellijk toe, meer inhoudelijke kwesties kwamen op de agenda van de laatste vergadering van de auteursgroep. Op deze vergadering, op 7 oktober 2008, hakten we de knopen door over de overgebleven knelpunten. Het inhoudelijk luik was hiermee klaar voor indiening bij CEBAM.

### Validatie

De ontwerp-aanbeveling werd in februari 2009 ingediend bij CEBAM ter validatie. De tekst werd in 2009 en 2010 herwerkt volgens de opmerkingen van de validatiecommissie en opnieuw ingediend op 14 januari 2011. De aanbeveling werd gevalideerd in januari 2011.

### Update en financiering

De tekst zal jaarlijks worden geactualiseerd onder verantwoordelijkheid van de commissie Preventie van Domus Medica en wordt na vijf jaar volledig herzien. Bij de opvolging wordt vooral nagekeken of de sleutelboodschappen geen wijzigingen moeten ondergaan. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuursearch in de literatuur van het afgelopen jaar. Bij deze literatuursearch worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij het totstandkomen van deze aanbeveling. Enkel meta-analyses, systematische reviews en gecontroleerd onderzoek komen hiervoor in aanmerking.

De auteurs en de leden van de commissie Aanbevelingen hebben geen relaties met de farmaceutische industrie. Belangenconflicten zijn niet gekend.

Opmerkingen in verband met deze aanbeveling kunnen per e-mail gericht worden aan Sanne Vandenbosch, secretariaat Aanbevelingen: [sanne.vandenbosch@domusmedica.be](mailto:sanne.vandenbosch@domusmedica.be).

### Totstandkoming

Deze aanbeveling kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw (dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. An De Sutter, dr. Frans Govaerts, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Nathalie Van de Vyver, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van de Vlaamse overheid.

### Bijlage 1: Welke aanbevelingen volgt men elders?

De WHO formuleerde de volgende aanbevelingen voor de frequentie en de leeftijd van de doelgroep voor screening <sup>115</sup>:

- Nieuwe programma's zouden moeten starten met het screenen van vrouwen die 30 jaar of ouder zijn en alleen jongere vrouwen includeren als de hoogrisicogroep afdoende bereikt wordt. Bestaande programma's zouden geen vrouwen jonger dan 25 jaar mogen bevatten.
- Voor vrouwen van 25-49 jaar kan een interval van drie jaar overwogen worden als de middelen beschikbaar zijn.
- Voor vrouwen >50 jaar is een interval van vijf jaar geschikt.
- Jaarlijkse screening is voor geen enkele leeftijdsgroep aanbevolen.
- Screenen na de leeftijd van 65 jaar is niet meer nodig als de twee laatste uitstrijkjes negatief waren.

Het tussentijds advies van de Vlaamse Werkgroep Preventie van cervixkanker bepaalt als doelgroep alle vrouwen tussen 25 en 64 jaar met een baarmoederhals <sup>116</sup>.

Zelf voerden we ook nog een literatuurstudie uit:

- Stap 1: een zoekactie analoog aan die gevolgd voor het artikel *'Is prostaatankerscreening zinvol? Vergelijking van bestaande aanbevelingen'* <sup>117</sup>. De referenties van de verschillende aanbevelingen werden via koppeling naar de betrokken websites onderzocht voor advies over cervixkanker-screening.
- Stap 2: SUMSearch met zoektermen 'guideline', 'cervical cancer screening', 'screenprevent', 'human' leverde enkele bijkomende aanbevelingen van o.a. Duitsland (continue jaarlijkse screening) en 47 artikels in PubMed.
- Stap 3: raadpleging van 'National Guideline Clearinghouse' leverde naast de twee hogere Amerikaanse aanbevelingen van ACS en USPS-Task Force nog twee bijkomende aanbevelingen met gelijklopende adviezen:
  - Brigham and Women's Hospital (BWH). Cervical cancer: screening recommendations, with algorithms for managing women with abnormal Pap test results. Boston (MA): Brigham and Women's Hospital, 2004 Dec.
  - University of Michigan Health System (UMHS). Adult preventive health care: cancer screening. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System, 2004 May.



	Leeftijd	Interval	Start
Nederland NHG-standaard (maart 2002) <a href="http://nhg.artsennet.nl">http://nhg.artsennet.nl</a>	30-60 jaar	5 jaar	
Groot-Brittannië NHS Cervical Screening programme <a href="http://www.cancerscreening.nhs.uk">www.cancerscreening.nhs.uk</a>	25-49 jaar 50-64 jaar	3 jaar 5 jaar	
Nieuw-Zeeland Recommendations for cervical screening 1997 <a href="http://www.nzgg.org.nz/guidelines">www.nzgg.org.nz/guidelines</a>	20-69 jaar	3 jaar	
Verenigde Staten • U.S. Preventive Services Task Force: Screening for cervical cancer. <a href="http://www.ahrq.gov/clinic">www.ahrq.gov/clinic</a> • ACS (American Cancer Society): Saslow, D.C. A Cancer. <i>J Clin</i> 2003;52:342-62. <a href="http://caonline.amcancersoc.org">http://caonline.amcancersoc.org</a>	21-64 jaar  21-70 jaar	3 jaar  1 à 3 jaar 21-30: 1 jaar 31-70: 3 jaar	Start 3 jaar na eerste seksuele activiteit.  Start 3 jaar na eerste seksuele activiteit.
Canada Canadian Task Force: Screening for cervical cancer (1998) <a href="http://www.ctfphc.org">www.ctfphc.org</a>	18-69 jaar	3 jaar	Starten met 2 normale uitstrijkjes na 1 jaar te herhalen.

Goed overzicht van andere Europese screeningsprogramma's in:

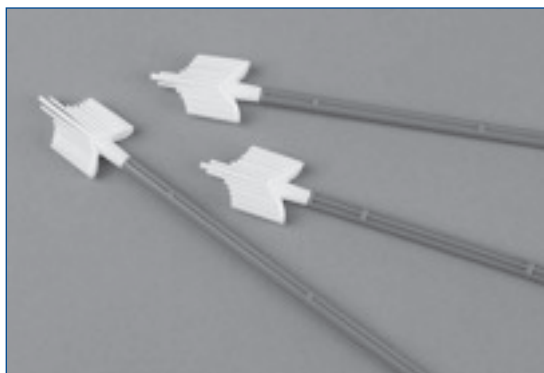
IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer screening/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Lyon (France), 2005:10. [www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf](http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf)

Land	Leeftijd	Interval	Land	Leeftijd	Interval
Denemarken	23-59 jaar	3 jaar	Ierland (pilot)	25-49 jaar 50-60 jaar	3 jaar 5 jaar
Finland	30-60 jaar	5 jaar	Zweden	25-49 jaar 50-60 jaar	3 jaar 5 jaar
Frankrijk (regionaal)	25-65 jaar	3 jaar			

## Bijlage 2: Maken van een cervixuitstrijkje

### Benodigdheden

- speculum,
- cervixbrush (om zowel materiaal van de endo- als de exocervix te verkrijgen),
- potje voor bewaren van het cervixmateriaal.



### Doelstelling van het cervixuitstrijkje <sup>118</sup>

Met een cervixuitstrijkje wil men materiaal verkrijgen van de overgangszone tussen exo- en endocervix. Cytologische

afwijkingen ontstaan vooral op deze overgang van meerlagig plaveiselcel epitheel naar eenlagig cilindrisch epitheel. Bij vrouwen voor de menopauze ligt de overgangszone vaak exocervicaal: in de postmenopauze ligt deze meer naar binnen. Deze overgang is het beste te bereiken met een cervixbrush. De superioriteit van de cervixbrush wordt aangetoond in verschillende studies. Er is een hoger aantal cellen aanwezig in de afname alsook een groter aantal endocervicale cellen. Afname met Ayre-spatel en cytobrush zoals het vroeger gebeurde, is minder efficiënt. Verder wordt nu ook de dunnelaagtechniek gebruikt: na afname wordt het celmateriaal gefixeerd door de cervixbrush onder te dompelen in een potje met speciale vloeistof. Zo is er goede fixatie, geen bloed of slijm en geen verlies van cellen. Deze techniek geeft een significante daling van uitstrijkjes van matige kwaliteit en een significante toename van detectie van dysplasie.

### Werkwijze

- Speculum lege artis inbrengen.
- Portio en ostium beoordelen.

- Eventueel aanwezig slijm of bloed wegdeppen met korentang en deppers zonder de portio te hardhandig aan te raken (cervicale cellen moeten intact aanwezig blijven).
- Cervixbrush voldoende diep in de cervixmond brengen en vijfmaal 360° draaien in dezelfde richting <sup>119</sup>.
- Het verkregen materiaal op het witte borsteltje (onderdeel van de cervixbrush) onmiddellijk na afname in het potje fixatievloeistof laten vallen door de steel van het borsteltje af te kraken.
- Het potje goed afsluiten en een duidelijke identificatie aanbrengen: naam en geboortedatum.
- Het potje, met daarin de fixatievloeistof en het witte deel van het borsteltje, naar het laboratorium sturen, vergezeld door een ondertekende, gestempelde en gedateerde aanvraag, datum van de laatste menstruatie of, bij postmenopauzale patiënten, het eventuele gebruik van hormonale substitutie vermelden. Ook relevante medische antecedenten vermelden.

### Bijlage 3: Duiding bij cytologische beoordeling en beleidsadvies, inclusief indicaties voor HPV-bepaling

#### Onvoldoende kwaliteit

Een uitstrijkje wordt kwalitatief *onvoldoende (of slecht)* bevonden wanneer het onmogelijk is de epitheelcellen te beoordelen (geen of weinig cellen, uitgedroogd staal, te bloederig of etterig). Een nieuw uitstrijkje is dan aangewezen ten vroegste na drie maanden. Wordt het uitstrijkje vroeger afgenomen, dan bestaat de kans dat het een vals-negatief beeld vertoont. De oppervlakkige cellaag krijgt dan niet de kans om voldoende te herstellen.

In het Bethesda-systeem 2001 zijn er slechts twee categorieën van kwaliteitsbeoordeling: onvoldoende of voldoende <sup>120</sup>. Bij de laatste categorie wordt dan vermeld of endocervicale en/of metaplastische cellen al dan niet aanwezig zijn, zonder daaraan een kwaliteitsbeoordeling te koppelen.

#### Voldoende kwaliteit en niet-afwijkend resultaat

Het volgende uitstrijkje moet worden uitgevoerd na 36-60 maanden.

#### ASC-US

'Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance': atypische plaveiselepitheelcellen waarvan de betekenis niet duidelijk is. De cytologische afwijkingen zijn kwantitatief en/of kwalitatief onvoldoende om een zekerheidsdiagnose van L-SIL te stellen. Detectie van hrHPV blijkt een nuttige triagetest te zijn bij vrouwen met een cytologische diagnose van ASC-US. Een meta-analyse van vijftien recente studies toonde aan dat een hrHPV-test accurater was voor de detectie van hooggradige histologische afwijkingen (CIN II of ernstiger, CIN II+) dan een herhalingsuitstrijkje. De sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van CIN II+ waren respectievelijk

94,8% en 67,3% voor de hrHPV-test en 81,8% en 57,6% voor het herhalingsuitstrijkje <sup>121</sup>.

#### AGC

'Atypical Glandular Cells': atypische klierepitheelcellen van endometriale of endocervicale oorsprong. In het Bethesda-systeem 2001 werd de vroeger gebruikte term AGUS (atypische glandulaire cellen van onzekere betekenis) vervangen door AGC (atypische glandulaire cellen) om verwarring te vermijden met ASC-US. AGC kan worden gepreciseerd als endocervicaal, endometriaal of NOS wanneer niet bepaald kan worden of de atypische cellen van endocervicale of endometriale oorsprong zijn. Een bijkomende interpretatie – voorkeur neoplasie – wordt toegevoegd wanneer de cytologische afwijkingen zeer verdacht zijn voor neoplasie. AGC is een zeldzame diagnose. In 10 tot 40% van de opvolgbiopoten worden hooggradige laesies gevonden, zowel squameus als glandulair. Daarom is het advies bij AGC: verwijzen naar de gynaecoloog voor colposcopie, biopsie, endocervicale en endometriale weefselafname.

#### ASC-H

'Atypische squameuze cellen, H-SIL kan niet met zekerheid uitgesloten worden': dit is een nieuwe categorie in het Bethesda-systeem 2001. Ongeveer 5 tot 10% van de ASC (atypische squameuze cellen) vallen in de ASC-H categorie. De detectie van hrHPV is niet nuttig bij vrouwen met een cytologische diagnose van ASC-H. De prevalentie van hrHPV-infectie is in deze groep hoger dan 80% en de kans op het vinden van CIN II+ in de colposcopische biopsie is ongeveer 40% <sup>122</sup>. Daarom is het beleidsadvies bij vrouwen met een cytologische diagnose van ASC-H onmiddellijke verwijzing voor colposcopische biopsie.

#### LSIL

'Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion': laaggradige intra-epitheliale plaveiselcelafwijkingen. De hoge prevalentie van hrHPV-infectie bij vrouwen met een cytologische diagnose van LSIL beperkt het klinische nut van een hrHPV-test bij deze vrouwen. De sensitiviteit van een hrHPV-test en van een herhalingsuitstrijkje voor de detectie van CIN II+ in de colposcopische biopsie zijn beide even hoog, terwijl een hrHPV-test beduidend minder specifiek is dan een herhalingsuitstrijkje <sup>123</sup>.

#### Normaal uitstrijkje na behandeling voor H-SIL of AIS-ecc (endocervicaal adenocarcinoma in situ)

Detectie van hrHPV is nuttig om residuele of recidiverende ziekte op te sporen bij vrouwen na lokaal ablatieve of excisionele therapie voor hooggradige intra-epitheliale neoplasie van de cervix. De hrHPV-test heeft hier een significant hogere sensitiviteit en een gelijkaardige specificiteit dan follow-up cytologisch onderzoek <sup>124</sup>. Een gecombineerd gebruik van cytologie en hrHPV-detectie lijkt het meest accuraat bij de monitoring van deze patiënten <sup>125</sup>.

## Noten

### noot 1

• Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to PAP smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004:73.

### noot 2

• Kreuger FA, van Oers HA, Nijs HG. Cervical cancer screening: spatial associations of outcome and risk factors in Rotterdam. *Public Health* 1999;113:111-5.

• Lindqvist PG, Hellsten C, Rippe A. Screening history of women in Malmö with invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137:77-83.

### noot 3

In 2000 had 57,4% van de Vlaamse vrouwen uit de groep 25-64 jaar minstens één uitstrijkje op drie jaar gehad. 42,6% is dus onvoldoende gescreend. Voor heel België komt dit neer op 1,1 miljoen vrouwen uit de doelgroep die onvoldoende gescreend worden.

• Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004:73. [www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf)

### noot 4

Ongeveer zes op tien vrouwen laten uitstrijkjes maken. Vrouwen die deelnemen aan screening, beschouwen hun deelname volgens kwalitatief onderzoek als 'normaal' en 'horend bij het vrouw zijn'. Er zijn diverse redenen waarom vrouwen zich niet laten testen. Bij georganiseerde screening met brieven zijn administratieve problemen (bv. foute adressen) een belangrijke logistieke reden. Bij opportunistische screening door de huisarts vallen postmenopauzale vrouwen soms uit de boot, omdat het maken van een uitstrijkje vaak gekoppeld is aan een anticonceptieconsult. Redenen die met de attitudes of perceptie van patiënten te maken hebben, zijn onder andere: een gebrek aan kennis over het uitstrijkje, de indicaties ervan en de baten, angst dat de procedure pijnlijk is, angst om kanker te hebben, eerdere negatieve ervaringen, gêne, geen vrouwelijke arts hebben, een fatalistische houding of zichzelf niet als 'at risk' beschouwen voor kanker. Postmenopauzale vrouwen schijnen soms niet goed te weten of screening voor hen nog nuttig is. Vrouwen met een lager opleidingsniveau en etnische minderheden nemen verder minder vaak deel aan baarmoederhalskankerscreening.

• Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998;48:1509-14.

• Johnson CE, Mues KE, Mayne SL, Kiblawi AN. Cervical cancer screening among immigrants and ethnic minorities: a systematic review using the Health Belief Model. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12:232-41.

• Perry MA. How can the uptake of cervical cytology screening be improved? *Nurs StanD* 2001;16:33-6.

• Bush J. 'It's just part of being a woman': cervical screening, the body and femininity. *Soc Sci Med* 2000;50:429-44.

### noot 5

In Vlaanderen werd in 1996 25,7% van de uitstrijkjes afgenomen door huisartsen, in 2000 was dit nog net 20%. Volgens gegevens van de christelijke mutualiteiten werd tussen 2004 en 2006 nog 12,54% van de uitstrijkjes door huisartsen afgenomen.

• Callens M. Baarmoederhalskanker in Vlaanderen. Overzicht periode 2004-2006. LCM-ANMC. Brussel, Vlaamse Werkgroep Cervixkankerscreening, 2008-2009.

### noot 6

Twaalf van de 25 miljoen euro die het Riziv jaarlijks betaalt, enkel voor het cytopathologisch onderzoek van de uitstrijkjes, worden gebruikt voor uitstrijkjes binnen een te kort interval of buiten de aanbevolen doelgroep. Daarbij komen nog de kosten voor de raadplegingen en de feitelijke afname van het uitstrijkje.

• Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004:73. [www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf)

• Callens M. Baarmoederhalskanker in Vlaanderen. Overzicht periode 2004-2006. LCM-ANMC. Brussel, Vlaamse Werkgroep Cervixkankerscreening, 2008-2009.

### noot 7

De kostprijs van screeningsprogramma stijgt drievoudig als jaarlijks gescreend wordt in plaats van driejaarlijks. Tegenover deze verdrievoudiging van de kostprijs staat 3% meer vroegtijdig ontdekte kankers.

• Eddy DM. The economics of cancer prevention and detection: getting more for less. *Cancer* 1981;47(5 Suppl):1200-9.

### noot 8

• Van Royen P. Grade. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;38:505-9.

### noot 9

• Harrison WN, Teale AM, Jones SP, Mohammed MA. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. *BMC Public Health* 2007;7:191.

### noot 10

Op basis van de gegevens van de stichting kankerregister stierven er tussen 2000 en 2005 jaarlijks gemiddeld 112 vrouwen in Vlaanderen aan cervixkanker.

### noot 11

• [www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixnl/wiv20.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixnl/wiv20.pdf)

### noot 12

Het is onmogelijk om voor België een startdatum van de opportunistische screening aan te duiden, want dit geraakte immers geleidelijk aan geïntegreerd in het handelen van de artsen. We kunnen dan ook alleen verwijzen naar effecten van georganiseerde screening in het buitenland. Opvallend is wel dat de mortaliteit al aan het dalen was voor de screening werd geïntroduceerd.

• De Schryver A. Does screening for cervical cancer affect incidence and mortality trends? The Belgian experience. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:395-9.

### noot 13

Tussen 7 à 50% van de tieners wordt met HPV besmet bij het begin van de seksuele activiteit. Meer dan 80% van de besmettingen betreft voorbijaande infecties die gemiddeld binnen de acht maanden verdwijnen. Deze infecties veroorzaken veranderingen in de epitheliale cellen. Als het virus persisteert, dan kunnen precancereuze en daarna canceuze laesies ontstaan. De prevalentie van cytologische afwijkingen in associatie met de aanwezigheid van HPV daalt met de leeftijd: 5,9% in de leeftijdsgroep 20 à 24 jaar; 3,6% in de leeftijdsgroep 30 à 34 jaar en 2,6% boven de leeftijd van 34 jaar. HPV-infecties geven in 10% van de gevallen aanleiding tot genitale wratten, in 10% cytologische afwijkingen, in 0,55% carcinoma in situ en in 0,15% invasief carcinoma.

• Moscicki AB, Palefsky J, Smith G, et al. Variability of human papillomavirus DNA testing a longitudinal cohort of young women. *Obstet Gynecol* 1993;82:578-85.

• 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.

• 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.

### noot 14

Het HPV-type bepaalt de kans op progressie naar hooggradige letsels en invasieve kanker.

• Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. (eds) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 90: Human Papillomaviruses. Lyon: IARC Press, 2007:1-670.

Bij CIN I komen alle HPV-types voor (zowel laagrisico-HPV als hoogrisico-HPV), in carcinoma's enkel de hoogrisico-HPV's. Van alle CIN I-laesies evolueert 1% naar invasief carcinoma, 60% regresseert, 30% persisteert en 10% kent een progressie naar CIN III. Van de CIN II-laesies evolueert 5% naar invasief carcinoma, 40% regresseert, 40% persisteert en 20% kent progressie naar CIN III. Van de CIN III-laesies evolueert 12 tot 22% naar invasief carcinoma: 33% regresseert, de overige 50% persisteert. Bij CIN III worden vooral hrHPV-type 16, 18 en 31 gevonden.

### noot 15

• Vaccines and Biologicals. Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. Geneva (Zwitserland): World Health Organization; 2007: WHO/IVB/07.05.

**noot 16**

- Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, et al. Baarmoederhalskankerscreening en testen op human papillomavirus (HPV). KCE rapport 38A. Brussel: KCE, 2006.

**noot 17**

- IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer screening/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Lyon (France), 2005:10.  
[www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf](http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf)

**noot 18**

- De enige beschikbare review die specifiek deze gegevens publiceert voor de indicatie screening, is:
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.

**noot 19**

- Hristova L, Hakama M. Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997;36(Suppl 9):1-60.

**noot 20**

- IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer screening/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Lyon (France), 2005:10.  
[www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf](http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/HANDBOOK10.pdf)

**noot 21**

- Onderstaande review naar de attitude, kennis en het gedrag bij vrouwen die in aanmerking komen voor screening, vond angst voor schaamte of pijn bij de redenen voor verminderde participatie aan screeningsprogramma's.
- Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998;48:1509-14.

**noot 22**

- Arbyn M, Quataert P, Van Hal G, Van Oyen H. Cervical cancer screening in the Flemish region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:389-98.

**noot 23**

- In een kwalitatief onderzoek bij 66 gezonde vrouwen die reageerden op de uitnodiging voor screening in Stockholm (Zweden), onderzocht men via een open interview, net voor de Pap-afname, de motieven om aan het onderzoek deel te nemen. Gemeenschappelijk voor alle participanten zijn: de mogelijkheid een ziekte te hebben waarvan men zich niet bewust is; de mogelijkheid en belangrijkheid van vroegtijdige detectie te onderkennen; de kennis dat de Pap-test celveranderingen en kanker kan ontdekken; akkoord en vertrouwd zijn met gynaecologisch onderzoek. Naast deze kenmerken onderscheiden de onderzoekers vier types overwegingen bij deze vrouwen. Een eerste type is eerder strikt biomedisch met vraag naar testresultaat. Twee types overwegingen zien de uitnodigingsbrief als een catalysator, met voor de ene de voordelen van participatie en voor de andere het opheffen van tegenkantingen voor deelname. Het vierde type ziet voor zichzelf een belangrijke rol in proactief handelen in preventie.
- Forss A, Tishelman C, Widmark C. 'I got a letter...': a qualitative study of women's reasoning about attendance in a cervical cancer screening programme in urban Sweden. *Psycho oncology* 2001;10:76-87.

**noot 24**

- Knops-Dullens T, de Vries N, de Vries H. Reasons for non-attendance in cervical cancer screening programmes: an application of the Integrated Model for Behavioural Change. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:436-45.

**noot 25**

- In een interventiestudie in *Stockholm* (RCT met 12 240 vrouwen) werd getracht de participatie aan georganiseerde screening (bedroeg tot dan maar 20% van de totale screening tegenover 80% voor opportunistische screening) te verhogen. Een nieuw model van uitnodigingsbrief had niet meer effect. Een herinneringsbrief aan de niet-responders op de eerste brief deed de participatie stijgen met 9,2%. Een telefonisch rappel deed de respons stijgen met 31,4%. Een combinatie van de drie acties verdubbelde binnen de twaalf maanden de participatie en deed het aantal gevonden cytologische afwijkingen met factor drie verhogen. Dit toont aan dat met relatief eenvoudige hulpmiddelen de participatie opgevoerd kan worden en vroeger minder bereikte doelgroepen (migranten, lagere sociaaleconomische groepen, bijstandstrekkers, oudere alleenstaande vrouwen) zo wel bereikt worden.

- Eaker S, Adami HO, Granath F, et al. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:346-54.

In drie regio's rond *Lyon* startten huisartsen en gynaecologen een screening bij niet-participanten. Bij 2,1% van de uitstrijkjes vond men afwijkingen. De actieve inzet van de huisartsen deed de oudere groep patiënten deelnemen.

- Moignotte H, Perol D, Fontaniere B, et al. Cervical cancer screening for high risk women: is it possible? Results of a cervical cancer screening program in three suburban districts of Lyon. *Bull Cancer* 1999;86:573-9.

In de provincie *Limburg* werd veranderd van uitnodigingsstrategie: in plaats van alle vrouwen uit de doelgroep 25-64 jaar een driejaarlijkse uitnodiging te sturen werd op basis van het LIKAR provinciaal uitstrijkjesregister enkel de vrouwen die de laatste dertig maanden geen uitstrijkje hadden gehad, een brief gestuurd. Door deze uitnodigingsbrief steeg de participatie met 6,4%. In deze groep werden hierdoor 163 afwijkende uitstrijkjes gevonden, waaronder 19 H-SIL letsels. De kostprijs per vermeden kanker bedroeg ongeveer € 5300.

- de Jonge E, Cloes E, Op de Beeck L, Adriaens B, Lousbergh D, Orye GG, Buntinx F. A quasi-randomized trial on the effectiveness of an invitation letter to improve participation in a setting of opportunistic screening for cervical cancer. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:238-42.

**noot 26**

In Nederland werd de participatie aan georganiseerde cervixkankerscreening onderzocht in functie van etnische en economische factoren: gemiddeld 55,7% participatie, iets hoger bij Nederlandse vrouwen, 45,3% bij andere westerse vrouwen, 35,9% bij vrouwen van Marokkaanse origine. Participatie was 8% hoger in de hoogste sociaaleconomische groep in vergelijking met de laagste. Taalbarrière is een belangrijke reden voor niet-participatie. H-SIL vond men 6,2 frequenter bij jongere vrouwen, 1,5 maal frequenter bij vrouwen met lagere sociaaleconomische status en driemaal meer bij Antilliaanse vrouwen.

- Van Leeuwen AW, de Nooijer P, Hop WC. Screening for cervical carcinoma. *Cancer* 2005;105:270-6.

**noot 27**

Via telefonische interviews werd door de NPHS in Canada een groot populatieonderzoek gedaan naar participatie aan cervixscreening en socio-demografische en gezondheid- en leefstijlfactoren (1996-1997). Participatie ooit en laatste uitstrijkje minder dan drie jaar geleden waren het hoogst bij 25-34-jarigen (92% en 86,9%). Bij vrouwen 25-64 jaar was er in de volgende situaties (in dalende volgorde) een hoog risico op niet-participatie: geboren buiten Canada (vooral Azië), alleenstaande, niet-Engelssprekend, lagere opleiding, geen recente bloeddrukmeting of artsconsult, hogere leeftijd of weinig fysieke activiteit.

- Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J. Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: finding from the 1996 97 National Population Health Survey (NPHS). *Can J Public Health* 2001;92:127-33.

**noot 28**

Vrouwen met leermoeilijkheden krijgen minder toegang tot screening door gebrek aan aangepaste informatie en toegang tot de eerste lijn, door onvoldoende aandacht van andere vrouwelijke gezondheidswerkers om tot instemming tot onderzoek te komen bij deze patiënten. Om onduidelijke redenen worden bij gescreende vrouwen met leermoeilijkheden minder afwijkingen gevonden dan in de populatie. Aangepaste informatie en inzet is nodig om deze vrouwen te helpen participeren. Artsen halen te gemakkelijk de maximale fee voor screening bij 80%-participatie van de ingeschreven patiënten in target payment, waardoor de echte achtergestelde groepen waarin meer tijd en energie gestoken moet worden, niet participeren!.

- Watts S. Access to cervical screening for women with learning disabilities. *Br J Nurs* 2008;17:518-25.

**noot 29**

In Manitoba (Canada) kregen 3220 vrouwen met de diagnose schizofrenie maar in 58,8% een uitstrijkje, terwijl dit voor de bevolking 67,8% bedroeg. Leeftijd boven 50 jaar en wonen in lage sociaaleconomische regio's doen de participatie dalen. Comorbiditeit en een goed zorgtraject huisarts-psiater (min. 50% van de huisartscontacten zoals leeftijdsgenoten) doen participatie significant stijgen.

- Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ, Fransoo R, Burland E; Need To Know Team. Are cervical cancer screening rates different for women with

schizophrenia? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009; 113:101-6.

#### noot 30

Uitgangspunt voor deze clustegerandomiseerde trial is de bevinding dat in de regio Wales (UK) tot 40% van de uitstrijkjes vroeger dan de geadviseerde drie jaar gebeurde. Via praktijkverpleegsters kregen vrouwen (visuele) informatie en uitleg over een correct screeningsinterval en het individuele en populatierisico voor cervixkanker. In de interventiegroep zag men hierna dat significant minder vrouwen een hogere screening-frequentie wensten en er minder vrouwen waren die zich vroeger dan de driejaarlijkse follow-up aanboden voor screening.

- Holloway RM, Wilkinson C, Peters TJ, et al. Cluster-randomised trial of risk communication to enhance informed uptake of cervical screening. *Br J Gen Pract* 2003;53:620-5.

#### noot 31

In Birmingham (UK) werden 300 vrouwen die naar de praktijk kwamen, gedurende één maand gerandomiseerd voor klassieke NHS-informatie of een bijkomende folder over pro's en contra's voor screening. Minder vrouwen in de extra-informatiegroep waren nog van plan om zich te laten screenen (79% versus 88%).

- Adab P, Marshall T, Rouse A. Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:589-93.

#### noot 32

In Bielefeld werden de enquêteantwoorden van 532 vrouwen geanalyseerd. De sociale klasse bepaalt de leeftijd voor de eerste participatie. Twee derde van de vrouwen kon geen enkele risicofactor noemen; 3,2% kende HPV als risicofactor voor cervixkanker; 69,9% van de vrouwen beschouwde zich als slecht geïnformeerd over de risicofactoren.

- Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health* 2005;15:70-7.

In eigen land werd in een enquête onder patiënten die bij de huisarts voor een uitstrijkje kwamen (of vroeger gehad hadden), bij vrouwen die een lezing volgden over cervixkankerscreening en bij een groep studenten in biomedische wetenschappen, gepeild naar hun inschatten van het belang van twintig mogelijke risicofactoren voor cervixkanker. Gemiddeld werd de 'genetische factor' sterk overschat als risicofactor. De echte risicofactoren, met name roken, seksuele gewoonten en infecties waren matig gekend. Echte kennis over de rol van HPV ontbrak. Roken als risicofactor was beter gekend bij vrouwen met een hogere opleiding. Vrouwen met hogere pariteit gaven dit minder aan als risicofactor. Vrouwen die geen uitstrijkje ondergingen, gaven niet-participatie minder als risicofactor op. 70% van de vrouwen antwoordde dat ze eigenlijk geen kennis heeft over de risicofactoren en hierover van de arts ook maar weinig informatie krijgt.

- Baay M, Verhoeven V, Avonts D, et al. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health* 2004;1:145-9.

In de Scandinavische landen werd in de periode 2004-2005, voor de introductie van het HPV-vaccin, via een vragenlijst bij vrouwen (18-45 jaar) gepeild naar hun kennis over HPV en het verband met leefgewoontes. Hieraan participeerden 69 147 vrouwen (65%). Eén op drie had al gehoord en kennis over HPV. De sterkste correlatie was met een voorgeschiedenis van genitale wratten (OR= 2,57) en het opleidingsniveau (naar school na 17) (OR= 2,05). Ook was er een correlatie met zwangerschap als alleenstaande, ooit gebruik van hormonale anticonceptie of condoom en groot aantal partners (twintig of meer).

- Nøhr B, Munk C, Tryggvadottir L, et al. Awareness of human papillomavirus in a cohort of nearly 70,000 women from four Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1048-54.

#### noot 33

Een diepte-interview (UK) ging na hoe vrouwen de relatie seks, HPV, transiënte infectie en cervixkanker begrijpen. Om de negatieve psychologische impact van een positieve HPV-test te minimaliseren is de informatie die vrouwen hierover krijgen, essentieel.

- Waller J, McCaffery K, Nazroo J, et al. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005; 92:265-70.

#### noot 34

Crosssectioneel onderzoek bij 331 vrouwen, 18-45 jaar, die recent een resultaat hebben gehad van een normaal uitstrijkje, afwijkend uitstrijkje,

biopsie die CIN-I-letsel bevestigt of een diagnose van uitwendige genitale wratten. Meting met de HIP (HPV Impact Profile= een gevalideerde 29 items-invullijst om de psychosociale impact van HPV-gerelateerde ziekte bij vrouwen te meten). Daarnaast vergelijking met de EuroQol VAS (visuele gezondheidsthermometer die van nul (dood) tot 100 (kerngezond) gaat) en de SDS drie items-vragenlijst die de invloed van ziektediagnose op werk/ school/ familie en sociaal leven meet. Resultaat: 78% respons. De grootste emotionele impact was er door CIN-II-III-diagnose en de diagnose externe genitale wratten. De HIP was het gevoeligst om de psychosociale impact te meten.

- Pirotta M, Ung L, Stein A, Conway EL, Mast TC, Fairley CK, Garland S. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect* 2009;85:508-13.

#### noot 35

Bij 314 vrouwen tussen 16-70 jaar met een laatste abnormaal uitstrijkje: randomisatie voor hrHPV-bepaling (indien positief= colposcopie) of herhalingsuitstrijkje na zes maanden (indien afwijkend colposcopie) of na informed consent keuze tussen de twee vervolgonderzoeken. Meting van welbevinden en gezondheidszorg, ziekte-inzicht verwerven, angstmeting, gedragsveranderingen (seksualiteitbeleving, aantal doktersbezoeken) aan de hand van vragenlijsten één jaar na het eerste onderzoek. De diagnose van HPV-infectie had op dat moment emotioneel en psychosociaal de meest intense impact. Maar dit negatief effect verdween vrij snel en op langere termijn was de langere periode van afwachten tot het herhalingsuitstrijkje psychosociaal het meest belastend.

In de Europese trials wordt geen colposcopie gepland enkel op diagnose hrHPV, maar gaat men wel cytologie doen en als die afwijkend is, dan volgt een colposcopie (zie verder *Italiaanse studie van Ronco e.a.*).

- McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ* 2010;340:b4491.doi:10.1136/bmj.b4491.

#### noot 36

HPV-testen op zelf afgenomen stalen door PCR-techniek laten toe vrouwen op niet-invasieve wijze op te volgen. De hogere accuraatheid van HPV-testen moet cervixkankerpreventie verbeteren.

- Morris BJ, Rose BR. Cervical screening in the 21st century: the case for human papillomavirus testing of self-collected specimens. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:577-91.

#### noot 37

RCT Finland: 2 x 96 000 vrouwen tussen 30-60 jaar tijdens een georganiseerde screening. Controlegroep: klassiek uitstrijkje en colposcopie bij H-SIL of persisterend L-SIL. Onderzoeksgroep: hrHPV-bepaling en indien positief, dan colposcopie bij iedere cytologische afwijking of 3 x positieve hhrHPV-test. Resultaat: 53 CIN III of meer in klassieke arm, 76 CIN III of hoger in hrHPV-arm. In de hrHPV-arm ongeveer 20% meer intensieve opvolging.

- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, Malila N, Nieminen P. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;27;340:c1804.doi.

Conclusie: op jonge leeftijd is een positieve hrHPV geen goede besliser voor colposcopie of andere behandeling. Voor vrouwen boven 40 jaar is een negatieve hrHPV een goede test om verder onderzoek uit te sluiten.

- Cotton S, Sharp L, Little J, et al.; Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal Smears Group. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2010;117:645-59.

Preliminaire resultaten van een RCT in Canada: 8% van de vrouwen was hrHPV-positief met hoogste waarde voor de groep 25-29 jaar met 23% positieve resultaten. Een negatief hrHPV-resultaat had een hoge negatieve predictieve waarde met zeer weinig kans dat deze vrouwen de volgende zes jaar een CIN III-letsel zouden ontwikkelen.

- Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, et al. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010;10:111.

RCT-onderzoek met 2 x 47 000 vrouwen die gerandomiseerd werden voor klassieke cytologie of LBC met hrHPV-bepaling in eerste fase en enkel hrHPV in tweede fase. Vrouwen met cytologische afwijkingen CIN

II of meer kregen colposcopie. In de hrHPV-groep kregen de positief geteste vrouwen boven 30 jaar een colposcopie, zoals de vrouwen van 25-30 jaar die ook cytologische afwijkingen hadden of tweemaal een positieve test. Beide groepen ondergingen tweemaal een cyclus van twee screeningfasen. Resultaat: pooled voor de twee fasen en screeningsronden vond men in de klassieke arm 64 CIN III of AIS en in de hrHPV-arm 106 CIN III of AIS. In de tweede screeningscyclus waren er in de klassieke groep nog 7 invasieve kankers en geen in de hrHPV-groep. Dit resultaat werd bereikt door in de hrHPV-groep 4436 colposcopieën te doen en 1416 in de klassieke groep. Conclusie: vrouwen boven 35 jaar moeten worden verwezen voor colposcopie, als de hrHPV positief is en na cytologische tirage.

- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al.; Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.

#### noot 38

- Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, et al; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13:1-150.

#### noot 39

Preliminaire resultaten van een RCT in Canada: 8% van de vrouwen was hrHPV-positief met hoogste waarde voor de groep 25-29 jaar met 23% positieve resultaten. Een negatief hrHPV-resultaat had een hoge negatieve predictieve waarde met zeer weinig kans dat deze vrouwen de volgende zes jaar een CIN III-letsel zouden ontwikkelen.

- Oglivie GS, van Niekerk DJ, Kraiden M, et al. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010;10:111.

#### noot 40

Klassiek: cytologie alle vijf jaar: colposcopie indien een matige dysplasie of blijvende lichte dysplasie. Nieuwe setting: hrHPV-test en bij positief resultaat wordt een cytologische tirage gedaan en krijgen vrouwen vanaf lichte dysplasie een colposcopie. Resultaat: aantal kankers daalt met 23%. Aantal CIN II+ letsel per colposcopie daalt met 21%. Waarschijnlijk kan bij hrHPV-negatieve vrouwen het screeningsinterval verlengd worden tot 5-7,5 jaar.

- Berkhof J, Coupé VM, Bogaards JA, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in the Netherlands. *Int J Cancer* 2010;127:2147-58.

#### noot 41

Voor een studie in Uppsala (Zweden, 2004) werden 369 vrouwen tussen 35 en 50 jaar die gedurende zes jaar niet hadden deelgenomen aan cervixscreening, ad random geselecteerd en geïdentificeerd. Zij kregen een informatiebrief met de aanbieding om via zelfafname van een vaginaal staal een onderzoek te krijgen naar hrHPV en verdere informatie over de werkwijze en opvolging. 179 (49%) van de vrouwen vroegen de tester (Qvintip®) aan en 117 (32%) stuurde de test naar het onderzoekscentrum. 26% van stalen was hrHPV-positief (31% bij 35-42 jaar en 14% bij de vrouwen 43-50 jaar). Zes maanden na de resultatenrapportering aan de betrokken vrouwen was 73% (22/30) voor verder onderzoek bij de specialist geweest. De acht andere werd een herinneringsbrief gestuurd.

- Stenvall H, Wikström I, Wilander E. High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening. *Acta Derm Venereol* 2007;87:243-5.

#### noot 42

Voor een studie in Amsterdam (2003-2005) deed de database van de regionale gezondheidsraad een selectie van 2830 vrouwen (30-50 jaar) die niet gereageerd hadden op de uitnodiging voor screening en niet op de reminder. De vrouwen werden gerandomiseerd in 9:1 verhouding in een zelfafnamecohort voor opsporing hrHPV en een controlegroep die een tweede reminder zou ontvangen om alsnog een uitstrijkje te krijgen. Resultaten: van de 2546 vrouwen die de zelftestkit met Viba-brush® kregen, voerde 34,2% de test uit en stuurde deze correct naar het onderzoekscentrum terug, inbegrepen 3% vrouwen die alsnog een uitstrijkje lieten maken. De controlegroep had een respons van 17,6%. De aanwezigheid van hrHPV was ongeveer 8% en niet significant verschillend in de twee groepen. Follow-up van hrHPV-positieve vrouwen leverde na cytologie en histologie in de zelftestgroep CIN II+ 1,67% letsel en de conventionele screening 0,97% CIN II+ letsel. OR= 2,93. De kosten-batenverhouding was gelijklopend met klassieke screening. Besluit: het aanbieden van de zelftestkit kan zeker een uitstekend hulpmiddel zijn om niet-participatie te doen afnemen en screening effectiever te doen verlopen.

- Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505-10.

#### noot 43

Uppsala (Zweden): 2829 vrouwen tussen 30-58 jaar (die minimaal zes jaar niet deelnamen aan screening) kregen een schriftelijk aanbod en uitleg over zelfafname van een vaginaal staal voor hrHPV-bepaling met een Qvintip® die aangevraagd moest worden (rappel na drie weken). Na toezenden van de tester werd indien nodig na twee maanden een rappel gestuurd om de test te doen en naar het lab te sturen. 56,9% van de vrouwen vroeg de tester aan, 1107 vrouwen (39,1%) stuurden de tester binnen voor onderzoek. 6,7% van de stalen (74) was positief voor hrHPV (11,1% voor 30-39 jaar tot 2,9% voor 50-58 jaar). Vrouwen die een positieve test hadden, werden uitgenodigd voor colposcopie, cytologie en herhaling hrHPV-bepaling. CIN II en III-letsel werden bij colposcopie gevonden bij 43,2% van de positieve hrHPV-stalen (ongeveer 2% van de onderzochte groep). 53% van de vrouwen met een door biopsie aangetoond CIN II-III-letsel, had geen cytologisch afwijkend uitstrijkje.

- Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009;101:871-4.

#### noot 44

Nederland: 27 800 vrouwen die niet geparticipeerd hadden aan een screening na twee uitnodigingen, werden gevraagd een zelfafname te doen voor een hrHPV-test. Participatie was 27%. Vrouwen met een positieve test werden verwezen naar de huisarts. Risico op CIN II of CIN II+ was het grootst bij vrouwen die ook aan de vorige screeningsronde niet hadden deelgenomen.

- Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040. doi:10.1136/bmj.c1040.

#### noot 45

Sommige gedragsgebonden factoren zijn in de wetenschappelijke literatuur op consistente wijze in verband gebracht met baarmoederhalskanker: een vroege coïtarche, roken en in mindere mate het gebruik van orale contraceptiva. Een groot aantal seksuele partners (en dus een hoger risico op het oplopen van HPV) is ook een risicofactor voor het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Dit geldt niet alleen voor het aantal partners van een vrouw maar ook voor die van de man. Het is nog onduidelijk in welke mate condoomgebruik beschermt tegen het oplopen van HPV, maar het blijkt wel de incidentie van baarmoederhalsafwijkingen te verlagen. Genetische factoren zijn voor een deel verantwoordelijk voor verschillen in klaring of persistentie van het HPV-virus. Vrouwen die in utero aan diethylstilbestrol zijn blootgesteld (de zogenaamde 'DES-dochters') hebben een hogere incidentie van baarmoederhalsafwijkingen. Een hoge pariteit is ook een risicofactor voor baarmoederhalskanker. Co-infecties, vooral hiv, chlamydia trachomatis en mogelijk herpes simplex virus type II doen het risico op baarmoederhalskanker toenemen, waarschijnlijk door het induceren van inflammatoire veranderingen of door immuunmedeïerde effecten op HPV-persistentie.

- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al.; International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1604-13.

Er is een beperkte evidentie voor de rol van nutritionele factoren bij de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Obesitas is een risicofactor voor endometriumkanker maar niet voor cervixkanker. Deelnemen aan baarmoederhalskankerscreening biedt een uitstekende bescherming tegen baarmoederhalskanker: bij gescreende vrouwen worden afwijkingen immers vaak in een premaligne stadium gediagnosticeerd en behandeld. Omgekeerd wordt de grote meerderheid van cervixkankers vastgesteld bij vrouwen die de jaren voordien geen uitstrijkje lieten maken; ook dit kan dus als een risicofactor voor baarmoederhalskanker worden beschouwd.

#### noot 46

- Kreuger FA, van Oers HA, Nijs HG. Cervical cancer screening: spatial associations of outcome and risk factors in Rotterdam. *Public Health* 1999;113:111-5.
- de Nooijer DP, de Waart FG, van Leeuwen AW, Spijker WW. Participation in the Dutch national screening programme for uterine cervix cancer higher

after invitation by a general practitioner, especially in groups with a traditional low level of attendance. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2339-43.

- Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin* 2004;54:248-59.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.

#### noot 47

- [www.guideline.gov/content.aspx?id=10713](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10713)

#### noot 48

- Cruickshank ME, Chambers G, Murray G, et al. Age-restricted cervical screening: HPV testing at age 50 identifies a high risk group for cervical disease. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:735-40.
- Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, et al. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prev* 2003;27:472-80.
- Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, et al. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:131-7.
- Baay MFD, Smits E, Tjalma WAA, et al. Can cervical cancer screening be stopped at 50: the prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004;108:258-61.
- Grainge MJ, Seth R, Guo L, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1680-5.

#### noot 49

- [www.guideline.gov/content.aspx?id=10713](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10713)
- Murphy KJ, Howlett R. Screening for cervical cancer. In: Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:S27-36.

#### noot 50

Vermoedelijk wordt het HPV niet alleen overgedragen door penetratie maar ook via onder andere vibrators. Op basis van deze hypothese lopen ook maagden risico op laesies ter hoogte van de baarmoederhals en zouden zij ook gescreend moeten worden. De NHG-Standaard beveelt daarbij aan gebruik te maken van een 'maagdenspeculum'. Condoomgebruik verlaagt het risico op infectie met HPV maar sluit besmetting niet uit.

- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.

Tijdens onderzoek in London werden ook afwijkende uitstrijkjes aangetroffen bij lesbiennes, waaronder 'exclusieve lesbiennes'. Dit bevestigt dat ook zij moeten participeren aan cervixscreeningsprogramma's.

- Bailey JV, Kavanagh J, Owen C. Lesbians and cervical screening. *Br J Gen Pract* 2000;50:481-2.

#### noot 51

Bijlage 1 is een overzicht van buitenlandse aanbevelingen voor het interval. De meeste raden intervallen aan tussen drie en vijf jaar. Verderop in de aanbeveling, in het onderdeel 'aanpak in de praktijk', bevelen we kattelbelletjes aan als middel om de huisarts eraan te herinneren dat een nieuw uitstrijkje aangeboden moet worden. Die kattelbelletjes moeten door de software geactiveerd worden 36 maanden na het vorige normale uitstrijkje. We gaan ervan uit dat de meeste vrouwen binnen de 24 maanden de huisarts zullen raadplegen. Een relatief kleine groep vrouwen zal dit niet moeten doen. Zij vormen de groep die 60 maanden na het vorige uitstrijkje d.m.v. een (meer arbeidsintensieve) brief uitgenodigd moeten worden. De gekozen formulering van het interval is voor de huisarts een aanvaardbaar evenwicht tussen zinvolle bijdrage en werkbare belasting.

#### noot 52

- Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88-93.
- Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *Br Med J* 1993;306:967-71.
- Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Upper age limit for cervical screening. *Br Med J* 1993;306:1409-10.
- Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, et al. The case for stopping cervical screening at age 50. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:586-9.
- Ogilvie D. Early discharge of low-risk women from cervical screening. *J Public Health Med* 2001;23:272-7.

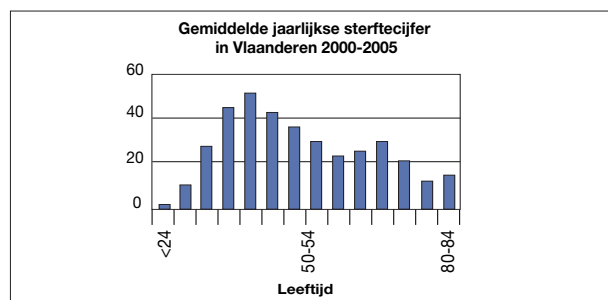
#### noot 53

- Sherlaw Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *Br Med J* 1999;318:356-60.

#### noot 54

Starten met screening bij vrouwen voor 25 jaar geeft weinig baten en veroorzaakt behandeling van CIN-laesies die spontaan zouden regresseren. De Vlaamse sterftecijfers tonen duidelijk aan dat sterfte onder 30 jaar aan cervixkanker zeer zeldzaam is. Dit kan slechts voor een deel verklaard worden door de vroegtijdige en intensieve screening bij jongere vrouwen. Ook voor het grootschalig aanbieden van uitstrijkjes in de jaren 1955-1964 bedroeg de jaarlijkse incidentie beneden 35 jaar 1/20e van de incidentie bij oudere leeftijdsgroepen. Opvallend is ook dat de incidentie beneden 35 jaar nauwelijks veranderde in de decennia daarna. Ook de incidentie steeg pas duidelijk na de leeftijd van 30 jaar. Van het totaal van 356 nieuwe gevallen van cervixkanker uit 2003 waren er 12 jonger dan 30 jaar. Dit is 3,4% van alle gevallen.

- De Schryver A. Does screening for cervical cancer affect incidence and mortality trends? The Belgian experience. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:395-9.



Moeten we vrouwen van 20-24 jaar screenen? De 30-40% die gescreend wordt, geeft ongeveer 30-40 CIS/jaar; dit stijgt voor de cohorten 25-34 jaar tot ongeveer 250-300 CIS per jaar. Er valt te vrezen dat als we alle vrouwen van 20-24 jaar screenen, er enkel nog meer CIS gevonden en behandeld zullen worden. Zonder dat dit merkbaar is aan de mortaliteitsdaling, want die is er niet of nauwelijks onder de 30 jaar.

- Van Eycken E, De Wever N. Cancer incidence and survival in Flanders, 2000-2001. Flemish Cancer Registry Network, VLK, Brussels, 2006. [www.coldfusionwebhostings.be/PSK/Upload/GENERAL//Brochures/Cancer%20Incidence%20and%20Survival%20in%20Flanders%202000-2001.pdf](http://www.coldfusionwebhostings.be/PSK/Upload/GENERAL//Brochures/Cancer%20Incidence%20and%20Survival%20in%20Flanders%202000-2001.pdf)

#### noot 55

Alleen in Duitsland beveelt men jaarlijkse screening aan. Volgens de auteursgroep is dit interval onaanvaardbaar kort, omdat vrouwen hierdoor in totaal 51 keer gescreend worden en blootgesteld worden aan de bijwerkingen van de screening. De kleine winst aan extra gedetecteerde kankers staat niet in verhouding tot de verdrievoudigde kostprijs.

#### noot 56

Noord-Ierland met 1,7 miljoen inwoners: in oktober 2004 waren er 173 vrouwen tussen 25 en 64 jaar met een geslaagde niertransplantatie (gemiddelde follow-up van 121 maanden). Participatie aan cervixkankerscreening werd gecontroleerd in het landelijk uitstrijkjesregister voor de periode 1994-2004. Waar de globale participatie 71% bedroeg, kreeg 32% van de niertransplantatiepatiënten in de tien jaar geen enkel onderzoek en 23 vrouwen (20%) had minstens één afwijkend uitstrijkje (16 vrouwen een CIN-I-letsel, 7 een lichte afwijking). Er werd geen mortaliteit aan cervixkanker geregistreerd bij de vrouwen met een niertransplantatie in de genoemde periode.

- Courtney AE, Leonard N, O'Neill CJ, McNamee PT, Maxwell AP. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:647-52.

#### noot 57

- TOMBOLA Group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b2546. doi:10.1136/bmj.b2546.

#### noot 58

- Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.

- Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;41-6.
- Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemain F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int* 2006;19:908-14.

**noot 59**

Goed gedocumenteerde studies tonen aan dat vrouwen die regelmatig hebben deelgenomen aan screening en de laatste jaren normale uitstrijkjes hadden, bijna geen voordeel meer halen uit verdere deelname aan screening, wanneer ze ouder zijn dan 50 jaar. Toch hanteren de meeste Europese landen een hogere eindleeftijd voor het aanbieden van het uitstrijkje. De Vlaamse Stuurgroep Cervixkankeropsporing stelde tot nu toe 64 jaar als bovengrens. Zij gaan ervan uit dat het via de media moeilijk is de nuances over te brengen rond al dan niet normale uitstrijkjes in de periode voor 50 jaar.

**noot 60**

Wel werd al mogelijke kruisbescherming beschreven op het niveau van incidentie van infecties met hrHPV-types 31 en 45.

**noot 61**

Voor HPV-negatieve vrouwen wordt vaccinatie aanbevolen, maar bij andere vrouwen is afwachten de beste houding. Het bewijs is immers niet geleverd van enig effect van het vaccin op latere leeftijd op kanker. Het is mogelijk zinvol, maar zonder wetenschappelijk bewijs kunnen de auteurs, gezien de hoge kostprijs van het vaccin, vaccinatie bij doelgroep boven 15 jaar niet aanbevelen.

**noot 62**

- Villa, Conference Papillomavirus society, Beijing 2007.

**noot 63**

De verschillende werkgroepen binnen de Vlaamse Stuurgroep Cervixkankerscreening hebben over het uitstellen van screening omwille van zwangerschap, lactatie en postpartum verschillende termijnen geadviseerd (drie respectievelijk zes maanden). De commissie Preventie van Domus Medica meent dat het beter is om pas zes maanden na beëindiging van de zwangerschap en/of lactatie te screenen. Argumentatie hiervoor is dat de kans om een cervixkanker te missen op drie maanden vrijwel nihil is. De kans op vals-positieve resultaten door snelle screening na zwangerschap is echter groot. Vals-positieve resultaten kunnen de patiënten afschrikken om zich in de toekomst nog te laten onderzoeken.

**noot 64**

Aacefimine ® 2 mg/d gedurende één maand of lokaal Ortho-Gynest ® (depot ovule) 1x/week gedurende zes weken, te starten in de weken voor het volgende geplande uitstrijkje.

**noot 65**

Bij dunnelaagcytologie is de fixatie van het celmateriaal optimaal en liggen de cellen gelijkmatig verspreid in een dunne laag zodat microscopische visualisatie van cytologische eigenschappen gemakkelijker is dan bij conventionele uitstrijkjes.

**noot 66**

- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-77.

**noot 67**

- [www.mcgill.ca/files/tau/Liquid\\_Based\\_Cytology\\_2008.pdf](http://www.mcgill.ca/files/tau/Liquid_Based_Cytology_2008.pdf)
- [www.guideline.gov/content.aspx?id=10713](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10713): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Cervical cytology screening. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2009;12 (ACOG practice bulletin; no. 109).
- G-BA (DE) - Federal Joint Committee. Früherkennung des Zervixkarzinoms, (Teilbericht) hier: neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings; Qualitätssicherung [Early diagnosis of cervical cancer: new screening technologies and quality assurance] (HTA Report). [www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf)

**noot 68**

- [www.mcgill.ca/files/tau/Liquid\\_Based\\_Cytology\\_2008.pdf](http://www.mcgill.ca/files/tau/Liquid_Based_Cytology_2008.pdf)

**noot 69**

- 59% van de vrouwen meldde een weerslag op het dagelijks leven tussen het meedelen van de eerste positieve test en verdere onderzoeken; 8% een negatieve weerslag op het seksueel leven.
- Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A. Women's experience of coping with a positive Pap smear: A register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:756-61.

**noot 70**

In een ander onderzoek werd bevestigd dat de weerslag van een diagnose hrHPV zeer traumatisch is, maar dat dit ook snel verdween omdat er snel beslist werd tot vervroegd colposcopisch onderzoek. Vrouwen in de klassieke setting (opvolging van L-SIL) met controle-uitstrijkje na zes maanden ervoeren heel dit screeningsproces als meest belastend in vergelijking met vrouwen die door een kort proces van diagnose en eventuele behandeling gingen.

- McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ* 2010;340:b4491.doi:10.1136/bmj.b4491.

**noot 71**

Trials zijn in uitvoering om te testen of het uitstrijkje niet vervangen kan worden door de accuratere hrHPV-bepaling.

- Morris BJ, Rose BR. Cervical screening in the 21st century: the case for human papillomavirus testing of self-collected specimens. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:577-91.

HPV-testen op zelf afgenomen stalen door PCR-techniek laten toe vrouwen op niet-invasieve wijze op te volgen. De hogere accuraatheid van HPV-testen moet cervixkankerpreventie verbeteren.

- Morris BJ, Rose BR. Cervical screening in the 21st century: the case for human papillomavirus testing of self-collected specimens. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:577-91.

**noot 72**

- G-BA (DE) - Federal Joint Committee. Früherkennung des Zervixkarzinoms, (Teilbericht) hier: neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings; Qualitätssicherung [Early diagnosis of cervical cancer: new screening technologies and quality assurance] (HTA Report). [www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf)

**noot 73**

Het sterke causale verband tussen hrHPV-infectie en cervixkanker impliceert een zeer hoge negatieve predictieve waarde van een hrHPV-test, m.a.w. wanneer met een zeer gevoelige test geen hrHPV gedetecteerd wordt, kan er ook geen ernstige ziekte zijn. Momenteel lopen daarom in Europa vijf gerandomiseerde klinische trials die de waarde van hrHPV-detectie als *primaire screeningsmiddel* testen. Hierbij wordt in het celmateriaal afkomstig van de cervix, eerst gezocht naar de aanwezigheid van hrHPV. Onderzoek naar cytologische afwijkingen gebeurt dan enkel op het celmateriaal waarin hrHPV aangetroffen werd.

**noot 74**

Van de vrouwen die zich aanboden voor cervixkankerscreening in centra voor geboortepanning, eerstelijnspraktijken en klinieken voor geslachtsziekten, had 23% een positieve hrHPV-test. De hoogste prevalentie (35%) vond men tussen 14 en 19 jaar, de laagste (6%) tussen 50 en 65 jaar. Bij vrouwen gescreend in eerstelijnspraktijken, testte 17% positief.

- Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. *Ann Intern Med* 2008;148:493-500.

**noot 75**

Tot nu toe zijn meer dan 130 HPV-typen gekend. Een 40-tal daarvan behoren tot de anogenitale groep en kunnen de cervix infecteren. De HPV-typen worden onderverdeeld in hoogrisicotypen (hrHPV) en laagrisico of niet-oncogene typen (lrHPV). De lrHPV spelen enkel een pathogenetische rol bij het ontstaan van CIN I- en CIN II-laesies. Bij cervixkanker en CIN III worden in 99,7% van de gevallen hrHPV-typen aangetroffen. De meeste HPV-infecties zijn echter transiënt, zeker bij jonge vrouwen. Bij ongeveer 20% van de geïnfecteerde vrouwen ontstaan CIN-afwijkingen. Progressie van CIN-afwijkingen treedt alleen op wanneer hrHPV persisteert in het cervixepitheel.

**noot 76**

Onder de 35 jaar is er een te grote kans op positieve testen. Preliminair resultaten van een RCT in Canada tonen dat 8% van de vrouwen hr-HPV positief was met een hoogste waarde voor de groep 25-29 jaar met 23% positieve resultaten.

- Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Kraiden M, et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10:111.
- Baay MF, Tjalma WA, Lambrechts HA, et al. Combined Pap and HPV testing in primary screening for cervical abnormalities: should HPV detection be delayed until age 35? *Eur J Cancer* 2005;41:2704-8.



**noot 77**

- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.

**noot 78**

Genitale HPV's worden voornamelijk overgebracht door intiem contact, vooral geslachtsgemeenschap. Blootstelling komt vaak voor en dit al vanaf het begin van de seksuele activiteit. Ongeveer 80% van de seksueel actieve personen zou met ten minste één type HPV geïnfecteerd zijn voor de leeftijd van 50 jaar.

- WHO (World Health Organisation). WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *WER* 2005;80:299-301

Veel HPV-infecties worden vroeg na de start van de seksuele carrière opgelopen. Uit een recente studie in de VS blijkt dat de globale prevalentie van HPV bij vrouwen tussen de leeftijd van 14 en 59 jaar 26,8% bedraagt. De prevalentie van HPV neemt jaarlijks toe vanaf de leeftijd van 14 jaar tot de leeftijd van 24 jaar. Vanaf dan wordt een geleidelijke afname gezien. De leeftijdspecifieke prevalentie van HPV-infecties was in deze studie het hoogst in de leeftijdsgroep van 20 tot 24 jaar met bijna 45%.

- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-9.

Deze studie geeft andere prevalentiecijfers dan eerdere studies. Ook blijkt dat de prevalentie van de HPV-types die in het vaccin zitten, minder frequent voorkomt dan in eerdere studies. Dit kan gevolgen hebben voor de doelmatigheid van het vaccin.

- Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:S53-S61

**noot 79**

HPV-bepaling als onderdeel van het screeningsproces moet goed worden uitgelegd bij de afname om de negatieve psychologische impact van een positieve HPV-test te beperken. In verder onderzoek is de psychosociale impact van HPV-gerelateerde diagnose en pathologie met gevalideerde meetinstrumenten onderzocht. Door vrouwen werd een bevestigde diagnose van CIN II-III en diagnose van externe genitale wratten als meest bedreigend ervaren. In een ander onderzoek werd bevestigd dat de weerslag van een diagnose hrHPV zeer traumatisch is, maar dat dit ook snel verdween omdat er snel beslist werd tot vervroegd colposcopisch onderzoek.

- Waller J, McCaffery K, Nazroo J, et al. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005;92:265-70.
- Pirota M, Ung L, Stein A, et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect* 2009;85:508-13.
- McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ* 2010;340:b4491.doi:10.1136/bmj.b4491.

**noot 80**

- Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin* 2004;54:248-59.

**noot 81**

- Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007;107:S2-S5.
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-9.
- Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
- Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-11.

**noot 82**

- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.

- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.

**noot 83**

- Molano M, Van den BA, Plummer M, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003;158:486-94.

**noot 84**

- De kennis over cervixkanker is beperkt: de ondervraagde vrouwen voelden zich slecht geïnformeerd over HPV en wisten weinig over de risicofactoren voor cervixkanker.
- Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health* 2005;15:70-7.
- Baay M, Verhoeven V, Avonts D, et al. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health* 2004;1:145-9.
- Nøhr B, Munk C, Tryggvadottir L, et al. Awareness of human papillomavirus in a cohort of nearly 70,000 women from four Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:1048-54.

**noot 85**

- Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145-9.

**noot 86**

- Belgian Follow-up Expert guidelines for Cervical Cytology Abnormal cervical smears. Belgische Vereniging voor Klinische Cytologie, Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique. Brochure voorgesteld op het congres van de Belgische Vereniging voor Klinische Cytologie. Aalst, 19 juni 2004.

**noot 87**

Deze vernieuwde adviezen zijn bedoeld als aanvulling bij de follow-up-adviezen, geformuleerd in 1996. De gebruikte terminologie is deze van het Bethesda-systeem 2001. Adviezen voor hrHPV-tests zijn gebaseerd op recente literatuur over de indicaties voor HPV-bepaling en op het rapport over baarmoederhalskankerscreening en testen op humaan papillomavirus van het Kenniscentrum 2006.

- Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, et al. Baarmoederhalskankerscreening en testen op humaan papillomavirus (HPV). KCE rapport 38A. Brussel: KCE, 2006.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24:S78-89.

**noot 88**

- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008:1-291. [www.cervicalcheck.ie/\\_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf)

**noot 89**

Expertopinie, evidentieniveau 3, grade 2B of C.

**noot 90**

- Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

**noot 91**

Voor Vlaanderen hebben we een substantiële discrepantie vastgesteld tussen door vrouwen gerapporteerde deelname aan screening (82%) [Arbyn 1997] en coverage berekend op verzekeringsgegevens (57%) [Arbyn, Van Oyen, 2004, IPH rapport].

- Arbyn M, Quataert P, Van Hal G, Van Oyen H. Cervical cancer screening in the Flemish Region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:389-98.

- Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004:73. [www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf)

**noot 92**

In een kwalitatief hoogstaande, systematische review was het Typical Risk Difference (TRD) voor katebelletjes 6,6% (95%-BI: 5,2-8,0); dit leverde één extra uitstrijkje op per 15,2 (95%-BI: 12,6-19,3) vrouwen voor wie de katebelletjes werden geactiveerd. Het voornaamste gebrek van deze studie is dat de search maar liep tot december 1996. In augustus 2007 werd de search door de zesde auteur (FG) herhaald met dezelfde trefwoorden als het oorspronkelijke artikel. Deze search leverde geen nieuwe artikels op.

- Pirkis JE, Jolley D, Dunt DR. Recruitment of women by GPs for pap tests: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 1998;48:1603-7.

Zwak beoordeelde meta-analyse over het effect van het verstrekken van informatie op het ogenblik dat een beslissing genomen moet worden, dus eerder een katebelletje: OR 3 studies: 1,180 (95%-BI: 1,020-1,339).

- Austin SM, Balas EA, Mitchell JA, Ewigman BG. Effect of physician reminders on preventive care: meta-analysis of randomized clinical trials. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1994;121-4.

**noot 93**

Counseling door huisarts face to face heeft statistisch significant effect.

- Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 3:CD002834.

**noot 94**

TRD voor uitnodigen vrouwen was 4,9% (95%-BI: 2,6-7,2). Dit leverde één extra uitstrijkje op per 20,3 uitnodigingen (95%-BI: 13,9-38,2).

- Pirkis JE, Jolley D, Dunt DR. Recruitment of women by GPs for pap tests: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 1998;48:1603-7.

**noot 95**

Een systematische review naar interventies gericht op verhogen van de screeningsgraad, vond negen studies over uitnodigingen. Acht van de negen studies wezen op een positief effect van uitnodigingen, vijf van de acht waren statistisch significant. De ene studie met negatief effect van uitnodiging t.o.v. de controle was niet statistisch significant. Twee van deze studies toonden een statistisch significant groter effect als de huisarts de uitnodiging verzond. De controlegroepen waren in deze gevallen een screeningscoördinator en health clinics.

- Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 3:CD002834.

Een crosssectionele studie van matige kwaliteit, uitgevoerd in Nederland, gaf 68% attendance rate bij persoonlijke uitnodigingen vanuit huisartsenpraktijken; dit was de hoogste rate van alle onderzochte benaderingen bij vrouwen <45 jaar. Het was 15% hoger en significant meer ( $p < 0,05$ ) dan een uitnodiging vanuit een centrale organisatie. Boven 45 jaar scoorde een uitnodiging door de huisarts even hoog als de gecombineerde benadering huisarts + community action.

- Hermens RP, Tacken MA, Hulscher ME, et al. Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands. *Prev Med* 2000;30:35-42.

Controlled trial met een follow-up van minder dan 80%, uitgevoerd in twee Nederlandse huisartsenpraktijken; controle was uitnodiging vanuit GGD (= gewestelijke gezondheidsdienst). Per 6,6 brieven verstuurd door de huisarts, leverde dit één extra uitstrijkje op in vergelijking met een brief vanuit GGD.

- Kant AC, Palm BT, Wentink E, van Weel C. General practitioner based screening for cervical cancer: higher participation of women with a higher risk? *J Med Screen* 1997;4:35-9.

Gelijkaardige resultaten kwamen uit een systematische review over borstkankerscreening: interventies met rechtstreeks contact leiden tot hogere deelname.

- Denhaerynck K, Lesaffre E, Baele J, et al. Opkomst bij mammografiescreening. Meta-analyse over het effect van uitnodigen via rechtstreeks contact. *Huisarts Nu* 2006;35:19-27.

**noot 96**

Een herinnering alleen gericht naar vrouwen die niet reageerden op de oorspronkelijke uitnodiging, had een additief effect: 11% extra respons als de

eerste uitnodiging verstuurd werd door een centrale instelling, 7-8% als de eerste uitnodiging ook al door de huisarts was verstuurd.

- Hermens RP, Tacken MA, Hulscher ME, et al. Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands. *Prev Med* 2000;30:35-42.

**noot 97**

Het WIV berekende dat 41% van de Belgische vrouwen uit de doelgroep al drie jaar of langer geen uitstrijkje liet uitvoeren. Dat zijn ongeveer 1,1 miljoen vrouwen. Gecorrigeerd voor hysterectomies en andere absolute contra-indicaties blijven dat er nog ongeveer één miljoen, dus ongeveer 600 000 Vlaamse vrouwen. Elk van de 6000 Vlaamse huisartsen heeft dan ook 100 vrouwen in zijn populatie bij wie een nieuw uitstrijkje aangewezen is.

- Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004:73. [www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/cervixen/intermut.pdf)

**noot 98**

Afhankelijk van de setting en de kenmerken van de doelgroep krijgt 7-49% van de afwijkende uitstrijkjes geen gepaste opvolging.

- Yabroff KR, Kerner JF, Mandelblatt JS. Effectiveness of interventions to improve follow-up after abnormal cervical cancer screening. *Prev Med* 2000;31:429-39.
- Marcus AC, Crane LA, Kaplan CP, et al. Improving adherence to screening follow-up among women with abnormal Pap smears: results from a large clinic-based trial of three intervention strategies. *Med Care* 1992;30:216-30.

**noot 99**

Door installatie van een vangnet in de medische software kon in Nederlandse huisartsenpraktijken een statistisch significant groter deel van de afwijkende uitstrijkjes adequaat opgevolgd worden.

- Palm BT, Kant AC, Visser EA, et al. The effect of the family physician on improving follow-up after an abnormal PAP smear. *Int J Qual Health Care* 1997;9:277-82.

**noot 100**

Drie van de vijf gehanteerde scores voor angst waren significant beter in de groep die volledige informatie kreeg.

- Holloway RM, Wilkinson C, Peters TJ, et al. Cluster-randomised trial of risk communication to enhance informed uptake of cervical screening. *Br J Gen Pract* 2003;53:620-5.

**noot 101**

Meer volledige informatie omvatte ook aandacht voor onder andere het absoluut risico, de kans op positieve resultaten, de kans op vals-positieve en vals-negatieve tests, de absolute winst door screening en de kostprijs van het hele proces. Het RR dat een vrouw het voornemen uit zich te laten screenen, is 0,9 bij gebruik van een brochure met volledige informatie ten opzichte van een standaard brochure die meer de voordelen in het licht stelt.

- Adab P, Marshall T, Rouse A, et al. Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:589-93.

**noot 102**

Uitgangspunt voor deze clustergerandomiseerde trial is de bevinding dat in de regio Wales (UK) tot 40% van de uitstrijkjes vroeger dan de geadviseerde drie jaar gebeurde. Via praktijkverpleegsters kregen vrouwen (visuele) informatie en uitleg over een correct screeningsinterval en het individuele en populatierisico voor cervixkanker. In de interventiegroep zag men hierna dat significant minder vrouwen een hogere screening-frequentie wensten en er minder vrouwen waren die zich vroeger dan de driejaarlijkse follow-up aanboden voor screening.

- Holloway RM, Wilkinson C, Peters TJ, et al. Cluster-randomised trial of risk communication to enhance informed uptake of cervical screening. *Br J Gen Pract* 2003;53:620-5.

In Birmingham (UK) werden 300 vrouwen die naar de praktijk kwamen, gedurende één maand gerandomiseerd voor klassieke NHS-informatie of een bijkomende folder over pro's en contra's voor screening. Minder vrouwen in de extra-informatiegroep waren nog van plan om zich te laten screenen (79% versus 88%).

- Adab P, Marshall T, Rouse A. Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:589-93.

**noot 103**

- Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, et al. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995;24:610-6.

**noot 104**

Tijdens gestructureerde telefonische interviews werden al de hierboven vermelde problemen significant vaker gemeld door vrouwen met afwijkende uitslagen in vergelijking met vrouwen met normale uitstrijkjes.

- Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, et al. Adverse psychological consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:658-62.

**noot 105**

Ten opzichte van uitstrijkjes met een normale kwaliteitsbeoordeling gaven uitstrijkjes met onvoldoende kwaliteit en vervroegd herhalingsadvies significant hogere scores voor angst, bezorgdheid over het resultaat en het ingeschat risico op cervixkanker.

- French DP, Maissi E, Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004;91:1887-92.

**noot 106**

- Buntinx F, Knottnerus JA, Crebolder H et al. Does feedback improve the quality of cervical smears? A randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 1993;43:194-8.

- Buntinx F. De afnamekwaliteit van cervixuitstrijkjes. Amsterdam: Thesis Publishers, 1992:95-104.

**noot 107**

Het relatief risico op miskraam voor 28 weken is 4, op geboorte tussen 28 en 32 weken was het RR 3,4; tussen 33 en 36 weken was het RR 2,5.

- Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a1343.

**noot 108**

- British Society for colposcopy and cervical pathology Abstract BSCCP Sheffield, 2007. [www.bscop.org.uk/docs/public/pdf/BSCCP%2007%20Final%20Prog\\_BkAbstracts.pdf](http://www.bscop.org.uk/docs/public/pdf/BSCCP%2007%20Final%20Prog_BkAbstracts.pdf)

**noot 109**

- Paraskevidis E, Davidson EJ, Koliopoulos G, et al. Bleeding after loop electrosurgical excision procedure performed in either the follicular or luteal phase of the menstrual cycle: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99:997-1000.

**noot 110**

In tegenstelling tot de resultaten van borstkankerscreening geraakt de meerderheid van de protocols van uitstrijkjes niet in het dossier van de huisarts. Zonder deze gegevens zijn de proactieve initiatieven, de kattenbelletjes maar vooral het uitnodigen, minder doelmatig. Dit is nefast voor de motivatie van de huisartsen.

**noot 111**

'Quality assurance is crucial and should be established in all cytology laboratories.'

- WHO comprehensive cervical cancer control, a guide to clinical practice. [www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html)

**noot 112**

- European guidelines for quality assurance in cervical screening. Chapt 4 Laboratory guidelines for cervical screening.
- Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;18: 67-78.

**noot 113**

Dit wordt op dit ogenblik op Europees niveau voorbereid (verwachte publicatie 2010-2011).

**noot 114**

De succesvolle interventies in Nederland maakten gebruik van die Multifacet-interventie met o.a. een facilitator.

- Hermens RP, Hak E, Hulscher ME, et al. Improving population-based cervical cancer screening in general practice: effects of a national strategy. *Int J Qual Health Care* 1999;11:193-200.

**noot 115**

- Comprehensive Cancer Control, a guide to essential practice. WHO, 2006. [www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html)

**noot 116**

Starten met screening voor 25 jaar geeft weinig baten en veroorzaakt behandeling van CIN-laesies die spontaan zouden regresseren. De Vlaamse sterftecijfers (zie hoger) tonen duidelijk dat sterfte onder dertig jaar aan cervixkanker zeer zeldzaam is. Al zou dit ook voor een deel verklaard kunnen worden door de vroegtijdige en intensieve screening bij jongere vrouwen. Goed gedocumenteerde studies tonen aan dat vrouwen die regelmatig hebben deelgenomen aan screening en de laatste jaren normale uitstrijkjes hadden, bijna geen voordeel meer halen uit verdere deelname aan screening, eens ze ouder zijn dan vijftig jaar. Toch hanteren de meeste Europese landen een hogere eindleeftijd voor het aanbieden van het uitstrijkje. De Vlaamse Stuurgroep Cervixkankeropsporing stelde tot nu toe 64 jaar als bovengrens. Via de media is het moeilijk de nuances over te brengen rond al dan niet normale uitstrijkjes in de periode voor 50 jaar. Om die redenen bevelen de auteurs aan om zeker tot 64 jaar systematisch de screenings-toestand na te gaan en uitstrijkjes uit te voeren.

**noot 117**

- Spinnewijn B. Is prostaatankerscreening zinvol? Vergelijking van bestaande richtlijnen. *Huisarts Nu* 2005;34:579-83.

**noot 118**

- Bourgain C. *Folia Diagnostica* 2000;9:8-13.

**noot 119**

- Appelman CLM, Bruinsma M, Collette C, Van Weel C, Geijer RMM. NHG-Standaard Cervixuitstrijken (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1996;36:134-41.

**noot 120**

In het Bethesda-systeem 2001 werd de 'suboptimale' categorie van kwaliteitsbeoordeling, die wel bestond in de oudere versies van het Bethesda-systeem, niet meer behouden omwille van de variabiliteit tussen de laboratoria waarmee deze kwaliteitsbeoordeling werd gegeven en omwille van gebrekkige consensus over de aangewezen follow-up bij deze uitstrijkjes.

**noot 121**

- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 280-93.

**noot 122**

- Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. ASC-US-LSIL triage study group. Qualification of ASC-US. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASC-US-LSIL triage study. *Am J Clin Pathol* 2001;116:386-94.

**noot 123**

- Arbyn M, Paraskevidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.

**noot 124**

- Safaieian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

**noot 125**

- Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, et al. HPV testing and monitoring after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53.

Deze aanbeveling kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw (dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. An De Sutter, dr. Frans Govaerts, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Nathalie Van de Vyver, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van de Vlaamse overheid.

© **Domus Medica vzw**  
Sint-Hubertusstraat 58  
2600 Berchem

Tel. 03 425 76 76  
Fax 03 218 51 84  
E-mail: [info@domusmedica.be](mailto:info@domusmedica.be)

[www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)