

# De HPV-zelftest bij niet-gescreende vrouwen

## *Wat is de impact op de participatiegraad?*

### Auteurs

- › **Ann-Sophie De Maesschalck** is huisarts-in-opleiding, Universiteit Gent;
- › **Veronique Verhoeven, Ina Benoy, John-Paul Bogers** zijn verbonden aan de Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), Universiteit Antwerpen;
- › **Erik Kegels** is huisarts en praktijkopleider, verbonden aan de Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), Universiteit Antwerpen.

### Inleiding

In 2014 werden in België 653 nieuwe diagnoses van baarmoederhalskanker gesteld en in datzelfde jaar stierven 157 vrouwen aan deze kanker.<sup>1,2</sup>

De gemiddelde leeftijd waarop baarmoederhalskanker optreedt, is lager dan andere kankers (een piekincidentie tussen 40 en 55 jaar). Dit heeft als gevolg dat het totaal aantal verloren levensjaren hoger is.<sup>1</sup>

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een besmetting met het humaan papillomavirus (HPV). Er bestaan maar liefst 150 HPV-types, slechts 40 hiervan kunnen de baarmoederhals infecteren. Twaalf hiervan vormen de hoogrisico-HPV-types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59), waarvan 16 en 18 de meest voorkomende zijn. Bij cervixkanker wordt in 99,7% van de gevallen één van de twaalf hoogrisico-HPV-types aangetroffen.<sup>3</sup>

De meerderheid van de seksueel actieve vrouwen loopt ooit een HPV-infectie op. Meer dan 80% van de besmettingen is van voorbijgaande aard en verdwijnt binnen de acht maanden na infectie.<sup>4</sup>

Tussen de infectie en het ontwikkelen van een invasief carcinoom verloopt minstens tien tot vijftien jaar. In de tussenliggende periode ontstaan een aantal precancereuze fases, beschreven als CIN ('Cervical Intra-epithelial Neoplasia' graad 1, 2 of 3). Het merendeel van deze precancereuze laesies zal spontaan genezen, voornamelijk bij de jonge vrouwen en hoe laaggradiger de laesies, hoe groter de kans dat dit letsel spontaan zal verdwijnen.<sup>5,6</sup>

### Screening

In België wordt momenteel aanbevolen om bij vrouwen van 25 tot en met 64 jaar elke drie jaar een baarmoederhalsuitstrijkje (ook wel PAP-test genoemd) uit te voeren. Bij afwijkingen (ASCUS, L-SIL en H-SIL) van de cellen



### Wat is gekend?

- › Bij vrouwen van 25 tot en met 64 jaar wordt aanbevolen elke drie jaar een baarmoederhalsuitstrijkje uit te voeren.
- › In 2015 liet 39,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar zich niet screenen.

### Wat is nieuw?

- › De HPV-zelftest kan de participatiegraad bij niet-gescreende vrouwen sterk verhogen.
- › De HPV-zelftest wordt verkozen boven het klassieke uitstrijkje.
- › De persoonlijke uitleg van de arts en de mogelijkheid om de test in de praktijk af te nemen zijn een extra stimulans om zich te laten screenen.

onder de microscoop wordt een bijkomende HPV-test uitgevoerd.<sup>6</sup>

Een uitstrijkje om de drie tot vijf jaar, gevolgd door een adequate behandeling van de ontdekte letsels, kan de mortaliteit ten gevolge van cervixkanker met minstens 80% verminderen.<sup>4,7</sup>

De screening naar baarmoederhalskanker bestaat in België grotendeels uit een opportunistische screening en deels uit een door de overheid georganiseerd bevolkingsonderzoek. De opportunistische screening houdt in dat een vrouw op eigen initiatief of op het initiatief van een arts zich laat screenen. Vrouwen die zich niet tijdig laten screenen, krijgen een uitnodigingsbrief voor deelname.<sup>8</sup>

Uit het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (HERACLES-studie) van 2015 blijkt dat slechts 60,5% van alle Belgische vrouwen tussen 25 en 64 jaar een uitstrijkje liet afnemen. Dat wil zeggen dat 39,5% van de vrouwen zich niet liet screenen.<sup>9</sup>

### De HPV-test

De laatste jaren wordt wereldwijd steeds meer gebruik gemaakt van een primaire HPV-test in de screening naar baarmoederhalskanker. Een HPV-test spoort het virus op

in plaats van de celafwijkingen die het gevolg zijn van het virus, wat het klassiek uitstrijkje of PAP-test doet.

De HPV-test is gevoeliger (96%) dan het uitstrijkje (44%-99%) om CIN-2 letsels en hoger op te sporen, maar de specificiteit van deze HPV-test is lager (91%) dan van het uitstrijkje (91-98%). Er zijn dus meer vals-positieve resultaten bij een HPV-test dan bij het uitstrijkje (een positieve test bij vrouwen die geen letsel hebben ter hoogte van de baarmoederhals). Gemiddeld draagt 11% van de bevolking het HPV-virus.<sup>4,10</sup>

Er zijn reeds heel wat instrumenten ontwikkeld om HPV-testen uit te voeren op materiaal dat door de vrouw zelf wordt afgenomen, de zogenaamde HPV-zelftest of thuistest. De betrouwbaarheid en kwaliteit van de HPV-test op een zelf afgenomen staal zijn gelijkwaardig aan die op een staal afgenomen door de arts.<sup>11</sup>

## Vraagstelling

Kan de participatiegraad in de screening naar baarmoederhalskanker in de praktijk verhoogd worden door het opportunistisch aanbieden van de HPV-zelftest aan niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar?

## Methode

### Opzet

Niet-gescreende vrouwen tussen 30 en 64 jaar (baarmoederhalsuitstrijkje is meer dan drie jaar geleden) kregen de keuze uit volgende mogelijkheden: geen screeningsonderzoek, het klassieke uitstrijkje (of PAP-test), een HPV-zelftest uitvoeren in de praktijk (alleen of met bijstand van de huisarts) of een HPV-zelftest meekrijgen naar huis.

### Deelnemers

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

Indien de vrouw voor de HPV-zelftest koos, werd het gebruik ervan toegelicht door de huisarts én werd ook een gebruiksaanwijzing meegegeven. Indien de vrouw voorkeur gaf om deze zelftest thuis af te nemen, werd haar gevraagd om deze, na het uitvoeren van de test, in het bijbehorende plastic zakje te stoppen en dit binnen de 48 uur terug te bezorgen in de huisartsenpraktijk.

### Zelftest

In deze studie werd de gevalideerde HPV-zelftest Evalyn<sup>®</sup>-Brush gebruikt.

Deze 20 cm lange zelftest bestaat uit een doorzichtige huls met vleugeltjes. In deze huls zit een roze staaf met aan de

ene kant een roze draaiknop en aan de andere kant een wit borsteltje. De kant met het wit borsteltje wordt tot aan de vleugeltjes in de vagina gebracht. De roze steel wordt ingedrukt tot aan de vleugeltjes zodat het borsteltje vrijkomt in de vagina. De roze draaiknop wordt vijfmaal in dezelfde richting rondgedraaid, elke draaislag geeft een klikgeluid. Nadien wordt de zelftest uit de vagina gehaald en het borsteltje opnieuw in het omhulsel gebracht door aan de roze knop te trekken.

### Analyse

De zelftesten en baarmoederhalsuitstrijkjes werden geanalyseerd in het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) in Antwerpen. Zij voerden bij de zelftesten een standaard HPV-test uit op de verzamelde stalen. Als kwaliteitscontrole werd gekeken of de stalen voldoende humaan DNA bevatten. Dit gebeurde aan de hand van een beta-globine DNA-bepaling. Beta-globine DNA komt voor in elke humane cel; aan de hand van het aantal gevonden kopieën betaglobine kan het aantal cellen worden berekend. Er is een noodzakelijke hoeveelheid cellen (>10 cellen/ $\mu$ l) nodig voor een correcte interpretatie.

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

De beschrijvende statistiek werd uitgevoerd door middel van Excel.

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

## Resultaten

### Kenmerken van de populatie

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

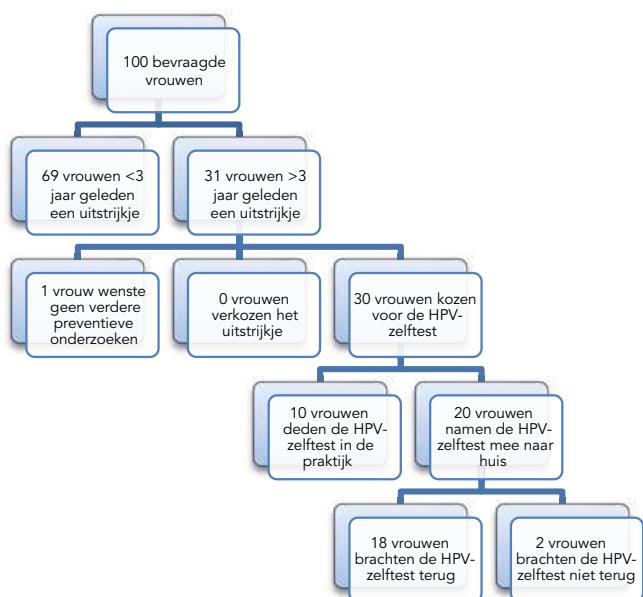
De gemiddelde leeftijd van de vrouwen bij wie het uitstrijkje minder dan drie jaar geleden was, was 40 jaar (met minimumleeftijd van 30 jaar en maximumleeftijd van 63 jaar). De gemiddelde leeftijd van vrouwen bij wie het uitstrijkje meer dan drie jaar geleden was, was 41 jaar (minimum 30 jaar en maximum 58 jaar). Hiervan hadden 7 vrouwen nog nooit een uitstrijkje laten afnemen.

### Opvolging van niet-gescreende vrouwen

Wanneer de 31 'niet-gescreende' vrouwen werden aangesproken en uitleg kregen rond de mogelijke screeningsonderzoeken, koos de meerderheid (30 vrouwen, 97%) ervoor om de HPV-zelftest af te nemen als eerste screeningsstap (figuur 1). Slechts één vrouw koos ervoor geen verdere onderzoeken uit te voeren. Opvallend was dat niemand van de 'niet-gescreende' vrouwen koos voor het klassieke uitstrijkje.



**Figuur 1: Resultaten bevroegde vrouwen naar screening baarmoederhalskanker.**



Van de vrouwen die kozen voor de HPV-zelftest, deden 10 (33%) vrouwen de zelftest in de praktijk en 20 (66%) namen de zelftest mee naar huis. 18 van de 20 vrouwen die de test thuis deden, bezorgden deze terug voor onderzoek.

Zeven van de HPV-zelftesters beschreven ‘te weinig staal/DNA’ voor een correcte analyse. Een mogelijke reden is dat deze stalen alle vlak voor het weekend werden afgenomen. Wanneer een tweede test werd uitgevoerd (waarop al deze zeven vrouwen zijn ingegaan), was er wel genoeg staal/DNA aanwezig. Waarschijnlijk zat er te veel tijd tussen de afname en het onderzoek in het labo van deze stalen.

Van de 31 (90%) niet-gescreende vrouwen deden 28 vrouwen uiteindelijk een screeningstest voor baarmoederhalskanker (figuur 2).

Van de 28 afgenomen HPV-zelftesten scoorden drie testen positief op een HPV-infectie (HPV type 53 – laag intermediair risico HPV-genotype; HPV type 31 – hoogrisico HPV-genotype; HPV 51/68 – hoogrisico HPV-genotype).

Eén vrouw wou nog geen verder onderzoek met uitstrijkje (‘lost-to-follow-up’). Bij de twee andere vrouwen volgde een uitstrijkje, wat resulteerde in tweemaal een LSIL-resultaat dat verder wordt opgevolgd.

## Bespreking

### Hogere participatiegraad door de HPV-zelftest

Deze pilotstudie toont dat het aanbieden van de HPV-zelftest in de huisartsenpraktijk de participatiegraad verhoogt van vrouwen die niet ingaan op een uitnodiging van het bevolkingsonderzoek. Van de 31 vrouwen die de afgelopen drie jaar geen cervixuitstrijkje lieten uitvoeren, uitgezonderd één vrouw, kozen ze allen voor de HPV-zelftest. Opvallend was dat geen enkele vrouw opteerde voor het klassieke

uitstrijkje als primaire screening voor baarmoederhalskanker.

De meeste vrouwen leken sceptisch bij het vernoemen en meegeven van de HPV-zelftest, maar achteraf waren ze allen overtuigd van het gebruiksgemak.

### Betrokkenheid van de huisarts

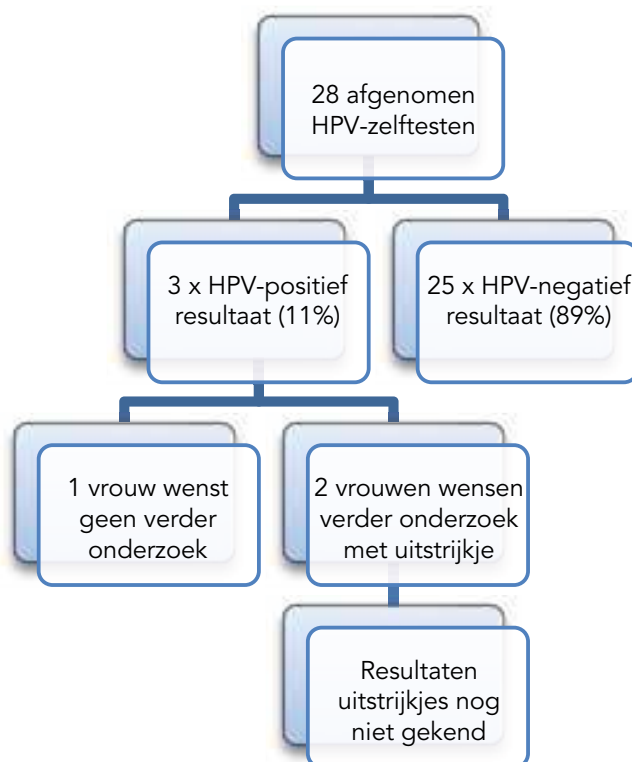
Opvallend is dat in voorgaande gelijkaardige studies de huisarts geen directe rol speelt in het aanspreken van vrouwen. In een Nederlands onderzoek werd aan niet-gescreende vrouwen ofwel een thuiskit ofwel een uitnodigingsbrief voor screening (voor afname uitstrijkje) opgestuurd.<sup>12</sup> Dit gaf als respons 27,5% in de thuiskitgroep en 16,6% in de uitnodigingsbriefgroep.

Onze studie toont dat de respons veel hoger ligt, namelijk 90%. Als groot verschil valt de directe rol van de huisarts op. De vrouwen in onze studie werden direct aangesproken en er werd uitleg gegeven in plaats van per brief of postpakket aangespoord te worden tot screening. De directe rol van de huisarts zou dus een cruciale rol kunnen spelen om de participatiegraad te doen toenemen.

### Nut van de HPV-test

In deze studie waren drie HPV-positieve resultaten, waarbij één vrouw niet bereid was verder onderzocht te worden. Als uit grotere onderzoeken zou blijken dat bij deze vrouwen de drempel voor een uitstrijkje daarna toch te hoog gevonden wordt, heeft de screening met de HPV-zelftesten weinig zin. Dan heeft de HPV-zelftest geen invloed op het harde eindpunt: de afname van overlijdens aan cervixcarcinoom.

**Figuur 2: Resultaten afgenomen HPV-zelftesten.**



Als aankondiging vóór het plaatsvinden van deze studie, werd een beknopte slideshow getoond in de wachtzaal met de mogelijke onderzoeken naar baarmoederhalskanker. Opvallend was dat er ook veel vraag van de jongere vrouwen tussen 25 en 30 jaar kwam om deel te nemen aan de studie. Zij horen echter niet tot de doelgroep volgens de KCE-richtlijn. In deze leeftijdscategorie zijn er te veel transiente HPV-infecties (waardoor er te veel vals-positieve resultaten zouden zijn).<sup>13</sup> Het toont wel dat er heel wat interesse bij patiënten wordt gewekt met deze nieuwe methode van ‘zelftesten’.

### Kost van de HPV-test

Een klassiek uitstrijkje met cytologisch onderzoek kost ongeveer 22 euro waar de kostprijs van de HPV-zelftest momenteel ongeveer 58 euro bedraagt. Anderzijds zou de primaire HPV-testing slechts om de vijf jaar aangewezen zijn ten opzichte van het driejaarlijks uitvoeren van het klassieke uitstrijkje.

Er is meer gezondheidseconomisch onderzoek nodig om te concluderen of de HPV-zelftest een reductie of een stijging van de totale kostprijs zou teweegbrengen.<sup>10,13</sup>

### Nood aan een register

Een struikelblok in deze studie was het achterhalen wanneer het laatste uitstrijkje van een vrouw plaatsvond. Wanneer het uitstrijkje in de huisartsenpraktijk was afgenomen, was het gemakkelijk terug te vinden in het medische dossier. Wanneer de gynaecoloog het uitstrijkje afnam, was de datum enkel te achterhalen als een verslag naar de huisarts werd doorgestuurd.

Een toegankelijk register van uitgevoerde uitstrijkjes zou zowel de organisatie van screening als onderzoek hierover ten goede komen.

### Besluit

Het aanbieden van de HPV-zelftest door de huisarts kan de participatiegraad bij de niet-gescreende vrouwen sterk verhogen. De niet-gescreende vrouwen kozen uitsluitend voor de gebruiksvriendelijke HPV-zelftest.

De rol van de huisarts blijkt hierbij van cruciaal belang. De persoonlijke uitleg van de arts en de mogelijkheid om de test in de praktijk af te nemen zijn een extra stimulans om zich te laten screenen.

› De Maesschalck A-S, Verhoeven V, Benoy I, Bogers J-P, Kegels E. De HPV-zelftest bij niet-gescreende vrouwen: wat is de impact op de participatiegraad? *Huisarts Nu* 2018;47:160-3.

### Literatuur

- 1 Belgium: Females, number of invasive tumors by primary site and age group in 2014. Belgian Cancer Registry; 2014. [www.kankerregister.be/media/docs/SKRstats/2014/2014-F-BEL-Abs.pdf](http://www.kankerregister.be/media/docs/SKRstats/2014/2014-F-BEL-Abs.pdf).
- 2 België. Overlijdens naar oorspronkelijke doodsoorzakengroep (Speciale lijst 1 van de WGO), geslacht en leeftijdsgroep. 2014. [http://statbel.fgov.be/nl/modules/publications/statistiques/bevolking/downloads/bevolking\\_-\\_doodsoorzaken.jsp](http://statbel.fgov.be/nl/modules/publications/statistiques/bevolking/downloads/bevolking_-_doodsoorzaken.jsp).
- 3 Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;368-83.
- 4 Smeets F, Verhoeven V, Baay B, Weyers S, Colpaert C, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2011;40:S84-S88
- 5 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.
- 6 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.
- 7 IARC. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, volume 10. Lyon: IARC Press; 2005.
- 8 Centrum Voor Kankeropsporing. Jaarrapport. 2016: 99-153. [www.bevolkingsonderzoek.be](http://www.bevolkingsonderzoek.be)
- 9 Jaarrapport Centrum voor kankeropsporing; 2015. [www.bevolkingsonderzoek.be](http://www.bevolkingsonderzoek.be)
- 10 Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Welke screening voor baarmoederhalskanker? KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2015.
- 11 Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172-83.
- 12 Meijer C, Gök M, Heideman DA, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening for women who do not attempt cervical cancer screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040.
- 13 Arbyn M. Opsporing van baarmoederhalskanker met HPV-test effectiever dan de klassieke uitstrijkjes: kan om de 5 in plaats van om de 3 jaar? Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2015. <https://kce.fgov.be/nl/press-release/opsporing-van-baarmoederhalskanker-met-hpv-test-effectiever-dan-de-klassieke-uitstrijkje>.