
**Wet bevolkingsonderzoek:
thuisstest voor niet-deelnemers aan
de screening op baarmoederhalskanker**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: thuishet voor niet-deelneem-
sters aan de screening op baarmoederhalskanker'
Uw kenmerk : PG/ZP 2 670 745
Ons kenmerk : -332/WvV/ts/272-M9
Bijlagen : 1
Datum : 25 april 2006

Mijnheer de minister,

Op 5 april 2006 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum te Amsterdam. De aanvraag betreft een experimenteel onderzoek onder 45 000 vrouwen in Noord-Holland en Flevoland. Zij hebben in 2005 niet gereageerd op de uitnodiging voor het lopende bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. De centrale onderzoeksvraag is of het aanbieden van een 'thuishet' hen alsnog kan bewegen mee te doen aan de screening.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek:
thuisstest voor niet-deelnemers aan
de screening op baarmoederhalskanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/01 WBO, Den Haag, 25 april 2006

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: Wet bevolkingsonderzoek: thuishet voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN-10: 90-5549-594-8

ISBN-13: 978-90-5549-594-8

Inhoud

1	Inleiding	6
1.1	Vraagstelling	6
1.2	Relevantie	7
1.3	Wet op het bevolkingsonderzoek	8
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	9
2	Toetsing vergunningaanvraag	10
2.1	Projectvoorstel	10
2.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid	12
2.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	15
2.4	Nut en risico	18
2.5	Belang van de volksgezondheid	19
3	Conclusie	20
	Literatuur	22
	Bijlage	28
A	De commissie	29

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Screening op baarmoederhalskanker kwam in Nederland op grote schaal op gang in 1976. Voor het bevolkingsonderzoek worden sinds 1996 vrouwen tussen de 30 en 60 jaar eens per vijf jaar uitgenodigd. Het opkomstpercentage is van 1994 tot 2001 gestegen van ongeveer 40 naar 63 procent, maar nam sindsdien nauwelijks meer toe.^{1,2}

Op 5 april 2006 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) advies over een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum te Amsterdam. De aanvraag betreft een anderhalf jaar durend wetenschappelijk onderzoek gekoppeld aan het lopende bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (VWS-kenmerk PG/ZP 2 670 745).

Het voorgestelde project omvat zo'n 45 000 vrouwen uit de doelgroep van het bevolkingsonderzoek, wonend in de provincies Noord-Holland en Flevoland. Zij reageerden in 2005 niet op de uitnodiging voor de screening en evenmin op een herinneringsuitnodiging. Zijn deze 'thuisblijfsters' alsnog te bewegen om mee te doen? Dit wordt onderzocht met een experiment waarin op basis van randomisatie het toezenden van een thuistest wordt vergeleken met het sturen van een tweede herinneringsuitnodiging. Voldoet in dit verband de thuistest het best?

1.2 Relevantie

Sterfte aan baarmoederhalskanker daalt in Nederland vanaf 1962 geleidelijk, en vanaf 1970 sterker. In 2003 stierven er ruim 200 vrouwen aan deze ziekte, de helft minder dan in 1970 (www.cbs.nl, www.ikc.nl). Deze vermindering is nog groter na correctie voor de toename en veroudering van de bevolking en is waarschijnlijk voor de helft toe te schrijven aan de screening.³ De kans om baarmoederhalskanker te krijgen is voor Nederlandse vrouwen 0,5 procent als zij niet voor hun 75^{ste} jaar aan iets anders doodgaan (www.ikc.nl). De sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland hoort tot de laagste in Europa (www.dep.iarc.fr).

Heeft het tegen de achtergrond van deze gunstige ontwikkeling zin om extra maatregelen te bedenken om de kans op baarmoederhalskanker verder te verminderen en in dat kader het voorgestelde project uit te voeren? Dat hangt ervan af wat de belangrijkste oorzaken zijn waardoor baarmoederhalskanker niet voorkomen wordt ondanks jarenlang bevolkingsonderzoek, en of deze 'faalfactoren' gemakkelijk weg te nemen zijn. Faalfactoren zijn in Nederland en elders onderzocht door van nieuwe patiënten in een omschreven gebied, geïdentificeerd via de kankerregistratie, het 'uitstrijkverleden' na te gaan met interviews en archiefonderzoek.

Daaruit blijkt dat het krijgen van baarmoederhalskanker meestal (in ongeveer zestig procent) samenhangt met nooit gescreend zijn of voor het laatst langer dan vijf jaar voor de diagnosestelling: het in Nederland geadviseerde screeningsinterval.⁴⁻¹³ Veel minder vaak spelen andere faalfactoren een rol, zoals een foutnegatieve screeningsuitslag: bij 9 procent in Nederlands onderzoek.¹³

Om het bevolkingsonderzoek effectiever te maken is het dus allereerst zaak deze non-participanten te bereiken.¹³ Hun aantal is nog steeds vrij groot en bovendien hebben juist zij gemiddeld een vergrote kans op baarmoederhalskanker.^{2,14-18} In 2003 nam 66 procent van de in aanmerking komende vrouwen aan het bevolkingsonderzoek deel. Met inbegrip van opportunistische screening, buiten het bevolkingsonderzoek om, wordt 77 procent van de doelgroep eens per vijf jaar bereikt.¹

De response is lager onder niet-westerse allochtone vrouwen, vrouwen onder de 40 jaar, en vrouwen met een lage sociaal-economische status of wonend in stedelijke gebieden (vooral in achterstandswijken). Vrouwen in althans sommige van deze subgroepen hebben een vergrote kans op baarmoederhalskanker.¹⁴⁻¹⁸ De redenen voor niet-meedoen zijn vermoedelijk divers, variërend van het in volle begrip wensen af te zien van het bevolkingsonderzoek (dit moet uiteraard

gerespecteerd worden) tot angst het huis te moeten verlaten. Daar komt bij dat vooral allochtone vrouwen er moeite mee hebben zich te laten onderzoeken door een manlijke huisarts.

De commissie concludeert dat baarmoederhalskanker in Nederland niet vaak meer voorkomt, maar dat het de moeite waard lijkt te bezien of met een betrekkelijk simpele interventie de vrouwen te bereiken zijn die een vergrote kans op baarmoederhalskanker hebben maar niet aan het bevolkingsonderzoek meedoen om andere dan principiële redenen.

1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.¹⁹ De WBO is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid. Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO).

1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Het in de aanvraag beschreven project is wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het behelst een gerandomiseerd onderzoek naar het nut van een thuishest voor vrouwen die niet hebben deelgenomen aan de reguliere screening op baarmoederhalskanker.

De commissie oordeelt dat het beoogde project te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project biedt screening op baarmoederhalskanker aan vrouwen tussen 30 en 60 jaar.

De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening gebeurt ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want degenen die zich daarvoor aanmelden krijgen onderzoeksresultaten en adviezen.

Het bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig; het is immers gericht op kanker.

Toetsing vergunningaanvraag

2.1 Projectvoorstel

Doel

Het voorgestelde project heeft tot doel na te gaan of het deelnamepercentage van het bevolkingsonderzoek vergroot kan worden door vrouwen die anders niet meedoen een thuisstest aan te bieden. Verder is het doel te onderzoeken of met deze interventie vrouwen uit hoogrisicogroepen worden bereikt en of het bevolkingsonderzoek ook effectiever wordt in het opsporen van baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan (cervicale intraepitheliale neoplasie, CIN). De onderzoeksvragen zijn:

- Kunnen vrouwen die niet hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek alsnog bewogen worden mee te doen door toezending van of een thuisstest of een tweede herinneringsuitnodiging? Welke methode voldoet in dit verband het best?
- Verschillen vrouwen die de thuisstest accepteren in risicoprofiel van de deelnemers aan het bevolkingsonderzoek: percentage vrouwen met infecties met hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus (hrHPV) en percentage vrouwen met CIN?

- Verbetert de opsporing van CIN2+ (CIN2, CIN3 en invasieve kanker) door het aanbieden van de thuistest aan vrouwen die niet hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek?

Onderzoeksplan

In de provincies Noord-Holland en Flevoland worden bijna 45 000 vrouwen die niet op de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek hebben gereageerd, ook niet drie maanden na een herinneringsuitnodiging, op basis van randomisatie (verhouding 100:1, *matching* op geboortjaar) verdeeld in twee groepen. Groep A (44 500 vrouwen) krijgt een thuistest toegestuurd en groep B (450 vrouwen) krijgt een tweede herinneringsuitnodiging, identiek aan de eerste, voor de conventionele uitstrijk in de huisartspraktijk.

De deelnemers in de controlegroep (B) worden gescreend en geadviseerd zoals gebruikelijk in het bevolkingsonderzoek. De in groep A door de deelnemers zelf afgenomen monsters kunnen kosteloos worden teruggestuurd en worden dan getest op hrHPV met de geautomatiseerde *Hybrid Capture 2*-methode. Vrouwen in groep A bij wie geen infectie met hrHPV wordt aangetoond, worden niet verder gecontroleerd (en krijgen na ongeveer vier jaar een nieuwe uitnodiging voor het reguliere bevolkingsonderzoek). Verdere controle wordt niet nodig geacht, omdat de kans op het ontstaan van CIN2+ gering is bij een negatieve hrHPV-testuitkomst.²⁰⁻²³

Vrouwen bij wie wél een infectie met hrHPV wordt aangetoond, krijgen het advies naar de huisarts te gaan voor een uitstrijk voor het conventionele celonderzoek. Deze uitstrijken worden ook op hrHPV getest, niet met het oog op de advisering maar om de thuistest te valideren ten opzichte van de conventionele uitstrijk en om het beloop van de infectie te volgen. Als de conventionele uitstrijk afwijkingen toont, wordt de vrouw verwezen naar de gynaecoloog voor colposcopie en eventuele behandeling.

Als de conventionele uitstrijk door de huisarts geen afwijkingen laat zien, krijgt de vrouw het advies na zes en achttien maanden de uitstrijk te herhalen. Dit herhaaladvies wordt van belang geacht omdat de hrHPV-thuistest een positieve uitslag had. In dat geval is de kans op het ontstaan van CIN verhoogd, ook als de conventionele uitstrijk niet afwijkend is.²⁴⁻²⁸

Vergelijking van de response in groep A en B beantwoordt de eerste onderzoeksvraag. Voor de tweede onderzoeksvraag wordt het risicoprofiel van de deelnemers in groep A vergeleken met dat van deelnemers aan het lopende proefbevolkingsonderzoek POBASCAM in de regio's Amstelland/De Meerlan-

den en Midden- en Zuidkennemerland.²⁹⁻³¹ Bij het beantwoorden van de derde onderzoeksvraag worden de uitkomsten gebruikt van POBASCAM en van het bevolkingsonderzoek in Flevoland en Noord-Holland (gematcht op hetzelfde bevolkingsonderzoekjaar).

De onderzoekers verwachten op grond van de uitkomst van een vooronderzoek dat in groep A bijna 30 procent deelneemt en in groep B 18 procent.²⁴ De verwachting is verder dat bij 8 procent van de deelnemers in groep A een hrHPV-infectie wordt vastgesteld, en bij een kwart van deze vrouwen CIN2+, neerkomend op ongeveer 240 vrouwen met CIN2-3 en 8 tot 10 met invasieve kanker (44 500 X 0,28 X 0,08 X 0,25).

Dit zou betekenen dat de onderzoeksgroep groot genoeg is om met een statistisch onderscheidingsvermogen van 90 procent een verschil in response van 10 procent tussen de groepen A en B aan te kunnen tonen (eerste onderzoeksvraag), een 1 procentpunt grotere hrHPV-prevalentie in groep A dan de 4 procent onder deelnemers aan het proefbevolkingsonderzoek POBASCAM (tweede onderzoeksvraag), en een 0,5 procentpunt grotere prevalentie van CIN2+ in groep A dan de 0,8 procent onder deelnemers aan het proefbevolkingsonderzoek POBASCAM (derde onderzoeksvraag).

2.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

De interventie

Het versturen van een (eerste) herinneringsuitnodiging aan vrouwen die niet gereageerd hebben op een uitnodiging voor de screening, verhoogt de deelnamegraad met 1,5 procent wanneer die uitnodiging enkele maanden na de eerste uitnodiging wordt verstuurd, tot 19 procent wanneer dit al na zes weken gebeurt.³² De zogenoemde marginale kosteneffectiviteit van het versturen van een herinneringsuitnodiging is betrekkelijk gunstig, met tussen de 4 000 en 7000 euro extra kosten per extra gewonnen levensjaar.³²

Vrouwen die niet reageren op een uitnodiging voor de screening en evenmin op een herinneringsuitnodiging, zijn moeilijk alsnog te bereiken, als ze al bereikt willen worden.^{33,34} Alternatieven voor de gebruikelijke brief, zoals opbellen of een publiekscampagne, vergen veel inspanning, zijn van korte duur en hebben dan ook weinig effect.³⁴⁻³⁷

Het aanbieden van materiaal waarmee vrouwen zelf thuis een vaginale uitstrijk kunnen afnemen, zou uitkomst kunnen bieden. Voor vrouwen van uiteenlopende herkomst lijkt een thuistest niet op culturele of religieuze bezwaren te stuiten.^{38,39} De meeste vrouwen (66 tot 93 procent) die zo'n thuistest kregen aan-

geboden, maakten er gebruik van.³⁹⁻⁴⁴ Onderzoek naar hun ervaringen geeft doorgaans aan dat de meerderheid de thuistest prefereert boven inwendig onderzoek met een eendebekspeculum.^{40,42-47} In sommige onderzoeken geeft echter de meerderheid de voorkeur aan de conventionele methode.⁴⁸ Niet omdat deze vrouwen bezwaar hebben tegen het doen van de thuistest, maar omdat zij onzeker zijn over de juiste uitvoering ervan en de uitkomst niet vertrouwen. Deze onzekerheid speelt ook volgens andere onderzoekers een rol.^{38,40,47}

De in de laatste alinea genoemde onderzoeken betroffen doorgaans vrouwen die naar een gynaecoloog waren verwezen voor colposcopie. De uitkomsten gelden dus niet zonder meer voor thuisblijfters: de vrouwen die niet reageren op de uitnodiging mee te doen aan de screening. In een vooronderzoek op kleine schaal onder vrouwen die niet hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek in de regio Amstelland/de Meerlanden en die een thuistest aangeboden kregen, maakte een belangrijke minderheid, 30 procent, gebruik van dit aanbod, terwijl nog eens 3 procent alsnog naar de huisarts ging voor een uitstrijk.²⁴ In de controlegroep van vrouwen die een tweede herinneringsuitnodiging voor een uitstrijk in de huisartspraktijk kregen, was de response de helft lager (18 procent versus 34 procent). Dit spreekt al met al in het voordeel van de thuistest.

Daar staan andere overwegingen tegenover. Een vaginale uitstrijk bevat weinig cellen van de overgangszone tussen het plaveiselepitheel en het cilinderepitheel in de baarmoederhals, waar baarmoederhalskanker ontstaat.^{49,50} Een thuistest heeft dan ook weinig zin als de vaginale uitstrijk op de gebruikelijke wijze getest wordt, met celonderzoek onder een microscoop. Dan zou de helft van het aantal ernstige afwijkingen (CIN2+) die met de gebruikelijke uitstrijk zouden zijn op te sporen, over het hoofd gezien worden.^{40,50,51}

Als een vaginale uitstrijk echter op hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus getest wordt, is de gevoeligheid van de thuistest even groot als die van een conventionele cervixuitstrijk of zelfs groter.^{24,40,43,51-53} Ook stemmen de uitkomsten van de hrHPV-thuistest over het algemeen goed overeen (zogenoemde kappa-waarde > 0,70) met die van een hrHPV-test op een cervixuitstrijk.^{41,43-46,51,54-56} In sommige onderzoeken is die overeenkomst echter matig of slecht.^{40,50,52,57} Er is geen duidelijke verklaring voor de uiteenlopende bevindingen. Mogelijk speelt het gebruik van verschillende materialen voor de thuistest een rol. Zo werd daarvoor in een van de onderzoeken simpelweg een wattenstokje gebruikt.⁵⁷ In het voorgestelde project zal een uitgebreid geteste zelfafnameverzamelaar met spoelvloeistof (Mermaid™) worden gebruikt.⁵¹

Tegenover de waarschijnlijk grotere gevoeligheid van de hrHPV-thuistest voor CIN2+ staat een lagere specificiteit vergeleken met die van de gebruikelijke uitstrijk. In het vooronderzoek onder vrouwen die niet hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek in de regio Amstelland/de Meerlanden had 8 procent van degenen die de thuistest terugstuurden een hrHPV-infectie.²⁴ Dit percentage was ongeveer gelijk in een controlegroep van deelnemers aan het reguliere bevolkingsonderzoek, maar bij de thuisblijfters werd vaker CIN2+ vastgesteld. De voorspellende waarde van een positieve hrHPV-testuitslag was 24 procent.

Veel minder vrouwen met een positieve hrHPV-uitslag op de thuistest hadden ooit een uitstrijk laten maken dan degenen met dezelfde uitslag in de controlegroep.²⁴

Onderzoeksplan

De kans is reëel dat juist de hoogrisicogroep onder de thuisblijfters ook niet met een thuistest bereikt wordt. Als dat zo is zullen de resultaten in termen van kankerpreventie tegenvallen. De tweede en derde vraagstelling dienen ertoe om zicht te krijgen op het risicoprofiel van de vrouwen die gebruikmaken van de thuistest, in termen van het percentage hrHPV-infecties en CIN2+. De commissie vindt het onderzoeksplan op dit punt toereikend maar geeft de onderzoekers in overweging om het risicoprofiel ook in termen van sociaal-economische status, urbanisatiegraad en land van herkomst te bezien, en het risicoprofiel van de vrouwen die gebruikmaakten van de thuistest ook te vergelijken met dat van de vrouwen die dit niet deden.

Voor de bruikbaarheid van de onderzoeksresultaten (reproduceerbaarheid van de interventie) is het van belang te weten in welke mate het informatiemateriaal (talen, vereist opleidingsniveau) is afgestemd op de doelgroep. De commissie gaat er van uit dat dit goed gedocumenteerd wordt en dat een goed gebruik gemaakt wordt van beschikbaar informatiemateriaal in vreemde talen.

Conclusie

De commissie vindt het aanbieden van de hrHPV-thuistest, gelet op de acceptatie en testprestaties, een wetenschappelijk voldoende onderbouwde benadering voor vrouwen die niet meededen aan het bevolkingsonderzoek en een verhoogd risico op CIN2+ hebben. Zij vindt dat het voorgestelde project voldoet aan de wettelijke eis van 'wetenschappelijke deugdelijkheid'.

2.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project.⁵⁸

Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Weloverwogen toestemming geven vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming van de deelnemers is wetenschappelijk onderzoek verboden.⁵⁸

Informed consent

De informatiefolder over de thuistest behoeft op enkele punten verbetering. In de eerste plaats moet de informatie de keuzevrijheid van de betrokken vrouwen respecteren en evenwichtig zijn. Duidelijk moet zijn dat vrouwen die al de eerste en tweede keer weloverwogen van deelname aan het bevolkingsonderzoek wensten af te zien daarvoor nu niet ter verantwoording worden geroepen. Uit respect voor de keuzevrijheid van de betrokken vrouwen kunnen de termen ‘oproepen’ en ‘oproep’ in de folder en in de brief voor de tweede herhalings’oproep’ beter worden vervangen door neutralere termen als uitnodiging. Om dezelfde reden dient het verzoek aan vrouwen die niet meedoen om op een antwoordkaart de reden daarvan aan te geven, anders geformuleerd te worden. Juist omdat het hier al om de derde uitnodiging voor de screening gaat mag er geen misverstand over zijn dat het ieder vrijstaat om zonder opgaaf van redenen het screeningsaanbod af te slaan. Daarom moet duidelijk aangegeven worden, met een korte toelichting op de antwoordkaart, wat de precieze bedoeling van de vraag dan wél is.

Onder het kopje ‘Voordelen en nadelen’ worden alleen voordelen genoemd en blijft de kans van zes procent op een foutpositieve uitkomst onvermeld. De volzinnen ‘Onderzoek naar baarmoederhalskanker is belangrijk, ook voor u!’ en ‘Het is voor u persoonlijk van belang om deel te nemen ...’ kunnen beter komen te vervallen. Zij stellen de voordelen van screenen te rooskleurig voor, want hoogstens twee procent van alle deelnemers kan er gezondheidswinst van verwachten.

De commissie heeft er geen bezwaar tegen dat de screeningsorganisatie de antwoordkaart gebruikt om een nieuwe uitnodiging te plannen (bij zwanger-

schap, borstvoeding, verhuizing), onnodige, soms als grievend ervaren uitnodigingen te vermijden (na operatieve verwijdering van de baarmoeder met inbegrip van de baarmoederhals) of vrouwen die bij nader inzien toch liever een reguliere uitstrijk willen, de gelegenheid daartoe te bieden. De informatie dat screening niet nodig is voor vrouwen die geen baarmoeder(hals) meer hebben, hoort uiteraard ook al in de informatiefolder zelf vermeld te worden. Waarschijnlijk worden veel van deze vrouwen onnodig gescreend. In de VS gaat het om tien miljoen vrouwen, de helft van degenen die geen baarmoeder(hals) meer hebben.⁵⁹

De commissie vindt het onnodig angstaanjagend om in de informatiefolder te spreken van *hoogrisico(hr)*HPV. Uit de literatuur blijkt dat veel vrouwen toch al de neiging hebben om de kans op baarmoederhalskanker te overschatten bij een afwijkende hrHPV-test en dat zij worstelen met de betekenis van zo'n uitslag.⁶⁰⁻⁶⁴ Het is ook niet nodig 'hoogrisico' toe te voegen voor het onderscheid met niet-oncogene typen, want die komen hier niet ter sprake.

De commissie mist cijfers over de kans op CIN2+ bij een afwijkende hrHPV-test. Zij mist ook informatie die kan helpen vermijden dat vrouwen onzeker zijn of zij de test wel goed uitgevoerd hebben en of de testuitkomst wel te vertrouwen is.^{38,40,47,48}

De bewaartermijn van medische gegevens is niet maximaal tien jaar maar ten minste vijftien jaar, sinds een wijziging van het Burgerlijk Wetboek/Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst, die is ingegaan op 1 februari 2006.

De vrouwen in groep A wordt gevraagd om schriftelijke toe te stemmen in deelname aan het thuiptestexperiment. De aanvragers willen er echter van afzien om ook de vrouwen in de controlegroep (B) om toestemming te vragen. Hun argument is dat laatstbedoelden geen thuiptest krijgen maar een uitnodiging voor een reguliere uitstrijk bij de huisarts, gelijkloidend aan de in het bevolkingsonderzoek gebruikelijke eerste herinneringsuitnodiging.

De commissie kan navoelen dat het vragen om toestemming als een zwaar vereiste ervaren wordt. Zij deelt de zienswijze van de aanvragers echter niet. Dit (derde) verzoek om aan de screening mee te doen valt buiten het reguliere bevolkingsonderzoek en binnen het experiment en heeft dus primair een wetenschappelijk doel. Ook aan deelnemers aan de controlegroep van een wetenschappelijk onderzoek moet schriftelijke toestemming worden gevraagd. De aanvragers hebben ook geen dringende redenen aangevoerd om het vereiste van *informed consent* hier opzij te zetten.

Prerandomisatie

De voorgestelde *informed consent*-procedure houdt in dat toestemming voor deelname aan het onderzoek pas gevraagd wordt *nadat* met loting (randomisatie) bepaald is wie welk screeningsaanbod krijgt. Prerandomisatie verdraagt zich niet vanzelfsprekend met artikel 2, eerste lid, van het Besluit Bevolkingsonderzoek (en artikel 6 van de WMO). Het verbod om zonder toestemming wetenschappelijk onderzoek te doen betreft immers het gehele onderzoek, met inbegrip van de randomisatieprocedure.

In de normen en regels voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek is de bedoeling van *informed consent* helder: vooraf wel of niet te kunnen instemmen met deelname aan het project, na toereikend te zijn geïnformeerd over aard en opzet van de studie als geheel. Er moeten bijzondere gronden zijn om een uitzondering op dit punt te rechtvaardigen.

Wil prerandomisatie toelaatbaar zijn, dan moet in ieder geval sprake zijn van onderzoek dat dienstbaar is aan het algemeen belang en waarvan redelijkerwijs valt te verwachten dat het nieuwe inzichten oplevert (vereiste van het belang). Een tweede vereiste is dat de onderzoeksvraag alleen via prerandomisatie goed te beantwoorden is (vereiste van subsidiariteit). In de derde plaats moeten de afwijking van de normale toestemmingsprocedure en de bezwaren daarvan voor de deelnemers gering zijn (vereiste van proportionaliteit).⁶⁵⁻⁶⁷ Voldoet het voorgestelde project aan deze eisen?

Over het belang van het project trok de commissie al eerder een gunstige conclusie.

Wat het tweede vereiste (van subsidiariteit) betreft, ziet de commissie geen plausibel alternatief voor prerandomisatie. De eerste onderzoeksvraag – naar de response op toezending van materiaal voor een thuishest dan wel op een tweede herinneringsuitnodiging – is alleen zinvol te beantwoorden in de praktijk van alledag, als die niet verstoord wordt door bijzondere eisen te stellen aan het onderzoeksplan.

Een afwijking van de normale toestemmingsprocedure kan bij prerandomisatie uiteenlopen van klein tot groot. De commissie vindt in dit geval de inbreuk op de normale procedure gering, mits voldaan wordt aan de voorwaarde van *informed consent* met schriftelijke toestemming. Aan alle proefpersonen, in beide onderzoeksarmen, wordt dan toestemming gevraagd. Allen krijgen informatie over beide interventies. Uitgelegd wordt dat het onderzoek tot doel heeft de twee

met elkaar te vergelijken en dat dit alleen kan via loting voorafgaand aan het testaanbod.

Gezien deze toetsing aan redelijkheidseisen vindt de commissie het aanvaardbaar dat in het beoogde project gewerkt wordt met prerandomisatie, mits ook de vrouwen in de controlegroep geïnformeerd worden over het project, en ook hen wordt gevraagd om schriftelijke toestemming.

Conclusie

Volgens de commissie voldoet het project aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de voorlichting voor de betrokken vrouwen wordt aangepast aan de zojuist gemaakte opmerkingen en ook de deelnemers in de controlegroep na de randomisatie geïnformeerd worden over het project, en ook hen wordt gevraagd om schriftelijke toestemming.

2.4 Nut en risico

Het project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis. Het potentiële belang daarvan is al eerder aangegeven (in 1.2). Voor de vrouwen zelf biedt het project gelegenheid hun gemiddeld vergrote kans op baarmoederhalskanker(sterfte) alsnog te verkleinen.

Het risico en de bezwaren voor de deelnemers acht de commissie in de gekozen opzet klein. Het zelf afnemen van een vaginale uitstrijk houdt geen gevaar in voor de eigen gezondheid.⁵⁰ Voor deelnemers aan groep A met een negatieve uitslag van de thuisstest is de kans op CIN2+ gering in de jaren na de testafname, afgaande op de grote gevoeligheid (en negatief voorspellende waarde) van de hrHPV-test op cervixuitstrijken.^{20,68,69}

Naar verwachting zal bij 8 procent van de deelnemers aan groep A de thuisstest een positieve uitslag hebben en zal uiteindelijk ruim 4 procent van de deelnemers worden verwezen naar de gynaecoloog. Deze percentages zijn twee- tot driemaal zo groot als in het reguliere bevolkingsonderzoek. De bezwaren van geïntensiveerde controle van deze vrouwen moeten worden gezien tegenover het verminderen van hun kans op baarmoederhalskanker. Overigens onderzoeken de aanvragers de mogelijkheid om de specificiteit van de screening te vergroten, bijvoorbeeld met een kwantitatieve of type-specifieke test.^{21,70,71}

Screenen op hrHPV kan nadelige psychosociale gevolgen hebben. Bij het verzoek om deel te nemen aan het voorgestelde project krijgen de vrouwen van groep A informatie over de betekenis van een afwijkende hrHPV-test. Daarin

wordt opgemerkt dat niet precies bekend is hoe iemand aan een betrokken virus komt en dat geslachtsverkeer hierbij een rol kan spelen.

Misverstanden liggen hier op de loer en zouden vrouwen ervan kunnen weerhouden deel te nemen aan de screening. Daarom deden de onderzoekers voorafgaand aan het proefbevolkingsonderzoek POBASCAM een vooronderzoek onder 1500 vrouwen. Daaruit bleek dat informatie over hrHPV de bereidheid om aan de screening deel te nemen niet ondergraaft. Dit wordt bevestigd door de daadwerkelijke deelname, die niet daalde toen het proefbevolkingsonderzoek naar hrHPV gekoppeld werd aan het reguliere bevolkingsonderzoek.²⁹

Ook uit ander onderzoek blijkt dat goede informatie aan de betreffende vrouwen bij de uitnodiging voor de screening en bij het meedelen van de uitslag van belang is en angst en misverstanden kan helpen voorkomen.⁶⁰⁻⁶³ Belangrijke thema's zijn overschatting van de kans op baarmoederhalskanker bij een positieve uitslag, niet begrijpen wat een positieve uitslag betekent, en hoe het kan dat het celonderzoek op de uitstrijk dan toch normaal kan uitvallen.

De betrokken huisartsen en gynaecologen zullen worden geïnformeerd over het voorgestelde project en hun rol daarin.

Voor de vrouwen in groep B verandert er niets bij het afnemen van uitstrijken, terwijl ook de eventuele vervolgdagnostiek, follow-up en behandeling op dezelfde wijze gebeuren als in het lopende bevolkingsonderzoek.

Conclusie

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers gering, en aanvaardbaar gezien het wetenschappelijk belang van het project en het nut voor sommige deelnemers, mits de voorlichting voor de betrokken vrouwen wordt aangepast aan de opmerkingen in 2.3.

2.5 Belang van de volksgezondheid

Het in de aanvraag beschreven project is een combinatie van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een volksgezondheidsprobleem en kan leiden tot een effectiever bevolkingsonderzoek.

Conclusie

In dit advies beoordeelde de Commissie WBO een vergunningaanvraag van het VU medisch centrum voor een wetenschappelijk onderzoek, gekoppeld aan het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Het voorgestelde project duurt anderhalf jaar en omvat zo'n 45 000 vrouwen in Noord-Holland en Flevoland. Deze vrouwen hebben in 2005 niet gereageerd op een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek en evenmin op een herinneringsuitnodiging.

Het gaat om een experiment onder deze thuisblijfsters, waarin op basis van randomisatie het toezenden van materiaal voor een thuiptest wordt vergeleken met het sturen van een tweede herinneringsuitnodiging. Het experiment heeft tot doel te bezien of de deelnamegraad van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker verhoogd kan worden door wegblijfsters een thuiptest aan te bieden.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Zij vindt dat voldaan wordt aan de wettelijke eisen van 'wetenschappelijke deugdelijkheid' en 'het belang van de volksgezondheid'. De commissie vindt dat ook voldaan wordt aan de vereisten van 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen' en dat het nut van het project zich gunstig verhoudt tot de risico's en belasting voor de deelnemers, mits het *informed consent* beter

uitgewerkt wordt. De commissie vindt het aanvaardbaar dat het voorgestelde project gebruikmaakt van prerandomisatie.

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- De voorlichting aan de vrouwen die de thuishet aangeboden krijgen, wordt aangepast aan de opmerkingen van de commissie in 2.3
- Ook de deelnemers in de controlegroep worden na de randomisatie geïnformeerd over het project, en ook hen wordt gevraagd om schriftelijke toestemming.

De commissie geeft de onderzoekers in overweging de tweede onderzoeksvraag ruimer te bezien dan voorgenomen, conform de opmerkingen in 2.2.

Literatuur

- 1 Berkers M, Rebolj M, van Ballegooijen M. Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland: een vergelijking van de jaren 1994, 2002 en 2003. Rotterdam: Erasmus MC; Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 2005.
 - 2 van Ballegooijen M, Rebolj M, Meerding WJ. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 2001. Rapport in het kader van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA): Deel 3. Rotterdam: Erasmus MC, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 2003.
 - 3 van Ballegooijen M, Boer R, van Oortmarssen GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JThN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker; leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteits analyse. Rotterdam: Erasmus MC, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1993.
 - 4 Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE, Lowell DM, Meigs JW, Merino MJ e.a. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995; 85(6): 791-794.
 - 5 Kenter GG, Schoonderwald EM, Koelma IA, Arentz N, Hermans J, Fleuren GJ. The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(4): 400-403.
 - 6 Kinney W, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Sawaya G, Hiatt RA. Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC). *Gynecol Oncol* 1998; 71(3): 428-430.
-

- 7 Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K e.a. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 675-683.
- 8 Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308(6941): 1407-1411.
- 9 Mitchell HS, Giles GG. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Aust* 1996; 164(5): 270-273.
- 10 Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996; 73(8): 1001-1005.
- 11 Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation JG. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical cancer. *CMAJ* 1997; 157(5): 513-519.
- 12 Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer* 2000; 88(10): 2283-2289.
- 13 Bos A, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Non-attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; accepted.
- 14 Visser O, Busquet EH, van Leeuwen FE, Aaronson NK, Ory FG. [Incidence of cervical cancer in women in North-Holland by country of birth from 1988-1998]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(2): 70-74.
- 15 Krul EJ, Peters LA, Vandenbroucke JP, Vrede A, van Kanten RW, Fleuren GJ. Cervical carcinoma in Surinam. Incidence and staging of cervical carcinoma between 1989 and 1994. *Cancer* 1996; 77(7): 1329-1333.
- 16 Bongers A, Hoek van der L. Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Den Haag. Bespreking van feiten en ontwikkelingen in 1996. *Epidemiologisch Bulletin* 1997; 32(4): 15-21.
- 17 Kreuger FA, van Oers HA, Nijs HG. Cervical cancer screening: spatial associations of outcome and risk factors in Rotterdam. *Public Health* 1999; 113(3): 111-115.
- 18 Thomas DB, Qin Q, Kuypers J, Kiviat N, Ashley RL, Koetsawang A e.a. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *Am J Epidemiol* 2001; 153(8): 732-739.
- 19 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. 335, Den Haag: SDU Uitgeverij, 1996.
- 20 Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M e.a. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84(12): 1616-1623.
-

- 21 Bulkmaans NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005; 92(9): 1800-1802.
- 22 Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK e.a. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000; 53(8): 606-611.
- 23 Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, de Schipper FA e.a. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; 195(3): 300-306.
- 24 Bais AG, van Kemenade F, Berkhof J, Verheijen RHM, Snijders P, Voorhorst FJ e.a. HPV testing on self-sampled vaginal specimens: an effective alternative for non-responders of the cervical screening programme. *Lancet Oncol* 2006; submitted.
- 25 Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, van der Linden HC, Runsink AP e.a. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85(3): 398-404.
- 26 Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL e.a. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325(7364): 572.
- 27 Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ e.a. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68(6): 766-769.
- 28 van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156(2): 158-164.
- 29 Bulkmaans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR e.a. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.
- 30 Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (1). Rijswijk: Gezondheidsraad: Commissie WBO; 1998: 1998/04 WBO.
- 31 Wet bevolkingsonderzoek: HPV-test baarmoederhalskanker (2). Den Haag: Gezondheidsraad: Commissie WBO; 2002: 2002/02WBO.
- 32 Berkers L, van Ballegooijen M, van de Akker-van Marle M, Meerding W. De effecten en kosten van verschillende wijzen van uitnodigen bij het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Rotterdam: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC; 2004.
- 33 Morrell S, Taylor R, Wain G. A study of Pap test history and histologically determined cervical cancer in NSW women, 1997-2003. *J Med Screen* 2005; 12(4): 190-196.
-

- 34 Stein K, Lewendon G, Jenkins R, Davis C. Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen* 2005; 12(4): 185-189.
- 35 Bickel B, de Bruyn N, Prins A. Redenen om niet te reageren op een uitnodiging voor een uitstrijkje. *Huisarts Wet* 1990; 33(9): 355-357.
- 36 Millett C, Zelenyanski C, Furlong C, Binysh K. An evaluation of a social marketing campaign to reduce the number of London women who have never been screened for cervical cancer. *J Med Screen* 2005; 12(4): 204-205.
- 37 Ponsioen B. Waarom geen uitstrijkje? Redenen om niet deel te nemen aan screening op cervixcarcinoom in een huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1989; 32(12): 462-464.
- 38 Forrest S, McCaffery K, Waller J, Desai M, Szarewski A, Cadman L e.a. Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen* 2004; 11(2): 85-88.
- 39 Serwadda D, Wawer MJ, Shah KV, Sewankambo NK, Daniel R, Li C e.a. Use of a hybrid capture assay of self-collected vaginal swabs in rural Uganda for detection of human papillomavirus. *J Infect Dis* 1999; 180(4): 1316-1319.
- 40 Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ e.a. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; 55(6): 435-439.
- 41 Morrison EA, Goldberg GL, Hagan RJ, Kadish AS, Burk RD. Self-administered home cervicovaginal lavage: a novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1): 104-107.
- 42 Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P e.a. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; 163(5): 513-518.
- 43 Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed--biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 365-373.
- 44 Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 863-869.
- 45 Hillemanns P, Kimmig R, Huttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; 354(9194): 1970.
- 46 Gravitt PE, Lacey JV, Jr., Brinton LA, Barnes WA, Kornegay JR, Greenberg MD e.a. Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(2): 95-100.
-

- 47 Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, Leonard YF, Lazcano Ponce EC, Shah KV e.a. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(3): 265-275.
- 48 Anhang R, Nelson JA, Telerant R, Chiasson MA, Wright TC, Jr. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14(8): 721-728.
- 49 Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML e.a. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190(3): 458-467.
- 50 Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuno T, Giuliano A e.a. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 266-272.
- 51 Brink A, Meijer CJLM, Wiegierinck M, Nieboer B, Kruitwagen R, van Kemenade F e.a. High concordance in HPV test results between cervical samples taken by a novel self-sampler and a cytobrush. *J Clin Microbiol* 2006; (submitted).
- 52 Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283(1): 81-86.
- 53 Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, Zhang WH, Rong SD, Huang MN e.a. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 819-826.
- 54 Finan RR, Irani-Hakime N, Tamim H, Almawi WY. Molecular diagnosis of human papillomavirus: comparison between cervical and vaginal sampling. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(2): 119-122.
- 55 Kahn JA, Slap GB, Huang B, Rosenthal SL, Wanchick AM, Kollar LM e.a. Comparison of adolescent and young adult self-collected and clinician-collected samples for human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 Pt 1): 952-959.
- 56 Moscicki AB. Comparison between methods for human papillomavirus DNA testing: a model for self-testing in young women. *J Infect Dis* 1993; 167(3): 723-725.
- 57 Lorenzato FR, Singer A, Ho L, Santos LC, Batista RL, Lubambo TM e.a. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5): 962-968.
- 58 Besluit van 1 augustus 1995, houdende vaststelling van een algemene maatregel van bestuur als bedoeld in de artikelen 3, derde lid, en 4, tweede lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Besluit bevolkingsonderzoek). *Staatsblad* 1995, 399.
- 59 Sirovich BE, Welch HG. Cervical cancer screening among women without a cervix. *JAMA* 2004; 291(24): 2990-2993.
- 60 Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005; 92(2): 265-270.
-

- 61 McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005; 12(3): 134-141.
- 62 Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004; 328(7451): 1293.
- 63 Anhang R, Goodman A, Goldie S. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2004; 54(5): 248-259.
- 64 Anhang R, Wright TC, Jr., Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004; 100(2): 315-320.
- 65 Verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer der Staten-Generaal, vergaderjaar 1999-2000. 1999-2000, 26 800 XVI, nr 62. Den Haag: Sdu, 2000.
- 66 Informed consent en prerandomisatie. Verslag van een bij de Gezondheidsraad gevoerde discussie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: A99/04.
- 67 Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999: 1999/04WBO.
- 68 Bulkman NW, Bleeker MC, Berkhof J, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer* 2005; 117(2): 177-181.
- 69 Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG e.a. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(1): 46-52.
- 70 Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ e.a. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006; 118(7): 1759-1768.
- 71 van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA e.a. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98(4): 590-595.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC Rotterdam
 - dr PMM Beemsterboer
secretaris; Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr dr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC Rotterdam; Universiteit Maastricht
 - prof. dr LP ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr PG Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
-

- prof. dr F Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie en gezondheidsbeleid; Erasmus MC Rotterdam
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag.