

Een HPV-zelftest als laagdrempelig alternatief voor een uitstrijkje?

Achtergrond

In België laat slechts 59% van de doelgroep vrouwen tussen 25 en 64 jaar minstens om de 3 jaar een uitstrijkje voor baarmoederhalskankerscreening afnemen¹. Humaan papillomavirus (HPV)-detectie is gevoeliger maar minder specifiek dan cytologie voor het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker^{2,3}. Een HPV-zelftest zou als alternatief gebruikt kunnen worden om de participatiegraad voor baarmoederhalskankerscreening te vergroten.

Samenvatting

Duiding

Veronique Verhoeven,
Vakgroep eerstelijns- en
interdisciplinaire zorg,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Duke P, Godwin M,
Ratnam S, et al. Effect
of vaginal self-sampling
on cervical cancer
screening rates: a
community-based
study in Newfoundland.
BMC Womens Health.
2015;15:47.

Bestudeerde populatie

- 6 285 niet-zwangere vrouwen tussen 30 en 69 jaar in 3 landelijk gelegen gemeenschappen in Newfoundland (Canada) met vergelijkbare demografische kenmerken zoals beroepsinkomen, ontwikkelingsgraad en participatiegraad voor uitstrijkjes (ongeveer 40%).

Onderzoekopzet

- observationeel prospectief onderzoek met 3 cohorten:
 - ~ cohorte A (n=1 928): kreeg de mogelijkheid om een HPV-zelftest te doen en werd aangespoord om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen; de zelftestkit kon worden afgehaald op enkele publieke plaatsen (zoals ziekenhuizen, apotheken, kapsalons...) of werd aan huis of op het werk geleverd; gebruikte testen werden verzameld in het ziekenhuis of werden opgehaald door een studieverpleegkundige; patiënten kregen ook educatie over het belang van cervixkankerscreening met nadruk op de mogelijkheid van een HPV-zelftest; bij een positieve HPV-test werd aangeraden om bij de eerstelijnsgezondheidswerker een uitstrijkje te laten afnemen
 - ~ cohorte B (n=2 833): kreeg de mogelijkheid om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen; patiënten kregen ook educatie over het belang van cervixkankerscreening met nadruk op het belang van uitstrijkjes
 - ~ cohorte C (n=1 524) kreeg de mogelijkheid om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen zonder bijkomende educatie
- de interventie liep over een periode van 2 jaar
- in alle cohorten berekende men de screeningsgraad (aantal patiënten die gescreend zijn met een zelftest en/of een uitstrijkje) 2 jaar vóór en 2 jaar na de interventie.

Uitkomstmeting

- de verandering in screeningsgraad voor de 3 cohorten
- het verschil in verandering van screeningsgraad tussen de 3 cohorten.

Klinische vraag

Kan een HPV-zelftest als alternatief voor een uitstrijkje de screeningsgraad voor baarmoederhalskanker verhogen?

Resultaten

- de screeningsgraad nam statistisch significant toe met 15,2% in cohorte A ($p < 0,001$) en met 8,5% in cohorte C ($p < 0,01$); de toename van 2,9% in cohorte B was statistisch niet significant
- de toename in screeningsgraad was statistisch significant groter in cohorte A dan in cohorte B ($p < 0,001$); tussen cohorte A en C was er geen statistisch significant verschil in toename ($p = 0,193$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de mogelijkheid tot het afnemen van een HPV-zelftest de screeningsgraad voor baarmoederhalskanker deed toenemen in een landelijke gemeenschap. Vrouwen die de zelftest afnamen, waren over het algemeen tevreden. Het aanbieden van HPV-zelftests kan de deelname aan screening verbeteren, vooral bij vrouwen die niet regelmatig uitstrijkjes laten afnemen.

Financiering van de studie: het Canadian Institute of Health Research en de Research & Development Corporation of Newfoundland and Labrador.

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De auteurs zijn vrij karig met informatie over de methodologie van hun studie waardoor we de methodologische accuraatheid moeilijk kunnen beoordelen.

Ze selecteerden een relevante onderzoekspopulatie. De gekozen leeftijdsdrempel (>30 jaar) is correct omdat bij jongere vrouwen het aandeel voorbijgaande HPV-infecties veel hoger is waardoor de specificiteit van de HPV-test daalt¹. Ook de keuze voor landelijke regio's is opportuun omwille van de lagere overlevingscijfers voor kanker, onder andere door een lagere toegankelijkheid voor screening. De interventies worden uitgebreid besproken, maar er wordt niet duidelijk vermeld of alle vrouwen met een positieve HPV-test uiteindelijk ook een uitstrijkje lieten afnemen. Zonder deze follow-up is screening immers nutteloos.

Het is niet duidelijk of de interventies at random aan de 3 cohorten zijn toegewezen. In cohorte C was als gevolg van de extra inspanningen op het vlak van cervixkankerscreening door een jonge huisarts en een praktijkverpleegkundige de initiële screeningsgraad net vóór de interventie veel hoger geworden dan in cohorte A en B (72% versus 53%). Daardoor is deze groep eigenlijk geen ideale controlegroep meer. Het educatieprogramma lijkt ook intensiever geweest te zijn in cohorte A dan in cohorte B want volgens een telefonische bevraging hadden er meer vrouwen weet van het lopende screeningsproject (74,6% in cohorte A versus 30,7% in cohorte B).

We weten niet of er een **power**berekening is gebeurd om een verschil in screeningsgraad tussen de cohortes te kunnen aantonen. Ook is niet duidelijk of er voor belangrijke confounders (zoals leeftijdsverschil, inkomen, ontwikkelingsgraad, geslacht van de arts,...) gecorrigeerd is.

Interpretatie van de resultaten

De belangrijkste uitkomstmaat vergelijkt het vóór-na-verschil in screeningsgraad tussen de verschillende cohortes. Het vóór-na-verschil per cohorte kan immers ook veroorzaakt zijn door de bijkomende educatie over cervixkankerscreening. Nog beter was geweest om harde eindpunten te gebruiken zoals het aantal tijdig ontdekte kankers of een verandering in kankerspecifieke mortaliteit. De korte follow-up van slechts 2 jaar maakt deze

uitkomstmeting uiteraard onmogelijk.

Men zag slechts een bescheiden toename van de screeningsgraad in cohorte A. Dit magere resultaat kan onder andere worden verklaard door de lage participatiegraad in cohorte A: slechts 20% (n=168) van de uitgedeelde kits werden teruggestuurd, wat neerkomt op een participatiegraad van slechts 9,5%. Bovendien liet 84,5% van de responders in cohorte A vóór de studie al regelmatig (in de afgelopen 3 jaar) een uitstrijkje afnemen. Het kan dus zijn dat het hier gaat om vrouwen die ofwel opnieuw gescreend moesten worden en deze keer voor de optie zelfafname kozen (maar wellicht gewoon een uitstrijkje hadden laten afnemen, mocht deze optie niet voorhanden geweest zijn), ofwel om vrouwen die naast een uitstrijkje ook een HPV-test afnamen (wat overscreening betekent), ofwel om vrouwen die een zelfafnametest met of zonder uitstrijkje afnamen, terwijl ze dit jaar eigenlijk nog niet gescreend moesten worden (wat ook overscreening betekent). Omgekeerd bleken slechts 26 vrouwen van de responders in cohorte A vooraf onvoldoende (uitstrijkje tussen 3 en 5 jaar geleden) (n=25) of niet gescreend (n=1) te zijn. Deze 26 vrouwen vertegenwoordigen 15,5% van de deelnemers in cohorte A, een proportie die vergelijkbaar is met de 13,9% onder- of niet-gescreende vrouwen in cohorte B die tijdens de studie een uitstrijkje lieten maken. Er waren 7/168 zelftesten positief voor HPV en uiteindelijk werden er bij cytologische controle 2 LSIL letsels (laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie) gevonden, waarvan 1 bij een patiënte die in orde was met haar screeningsstatus en 1 bij een patiënte die onvoldoende gescreend was. Op basis van bovenstaande bevindingen zouden we dus kunnen afleiden dat de toename in screeningsgraad niet klinisch relevant is.

De interventie is bovendien niet extrapoleerbaar naar onze praktijk. Er werden kosten noch moeite gespaard om de drempel voor deelname zo laag mogelijk te houden. Zo konden potentiële deelnemers vragen om een zelfafnamekit thuis of op het werk te laten leveren, of om de kit na gebruik weer te komen ophalen. Misschien had men beter meteen naar alle in aanmerking komende vrouwen een zelftestkit met de post opgestuurd. Uit onderzoek blijkt dat dit de participatiegraad wel gunstig kan beïnvloeden⁴. Of hierbij ook echt de risicogroep bereikt wordt, moet echter nog worden onderzocht. De mediacampagne in cohorte A en B was intensief, en omvatte onder andere advertenties in kranten, tijdschriften en kerkblaadjes, onlinereclame, een Facebook-pagina, radiosspots, een radio-interview, en een groot aantal voordrachten. Ook dit lijkt op langere termijn weinig haalbaar.

Referenties

- Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, et al. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 38A (D/2006/10.273/35).
- Verhoeven V, Baay M. HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening? *Minerva* 2011;10(2):21-2.
- Baay M, Verhoeven V. HPV-opsporing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker? *Minerva* 2008;7(6):92-3.
- Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, et al; Self-Sampling Study Working Group. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2011;104:248-54.
- Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 238. D/2015/10.273/17.

Besluit van Minerva

Deze cohortstudie met belangrijke methodologische tekortkomingen toont aan dat een HPV-zelftest in combinatie met een intensief educatieprogramma de screeningsgraad in beperkte mate doet toenemen, vooral bij vrouwen die zich al regelmatig laten screenen.

Voor de praktijk

HPV-detectie wordt momenteel in België enkel aanbevolen en terugbetaald voor de triage van afwijkende uitstrijkjes ná cytologie (voornamelijk ASCUS)¹⁻³. Een recent KCE-rapport besluit dat primaire HPV-screening (waarna wordt beslist of verder cytologisch onderzoek nodig is) als alternatief voor cytologische screening meer invasieve letsels voorkomt dan conventionele cytologie⁵. Ze baseert zich hiervoor op een meta-analyse van 4 RCT's, waarvan we er reeds 1 in Minerva besproken hebben². De hoger geduide studie toont aan dat primaire HPV-screening via het opportunistisch aanbieden van een zelftest als alternatief voor een uitstrijkje de screeningsgraad slechts beperkt doet toenemen, vooral bij de groep vrouwen die al regelmatig uitstrijkjes laat maken. Misschien moet de nadruk in de toekomst meer liggen op een globaal goed georganiseerd screeningsprogramma.