



Participatie aan baarmoederhalskankerscreening verhogen door afname van HPV-test zonder speculumonderzoek?

Referentie

Landy R, Hollingworth T, Waller J, et al. Non-speculum sampling approaches for cervical screening in older women: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2021;72:e26-e33. DOI: 10.3399/BJGP.2021.0350

Duiding

Veronique Verhoeven, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Universiteit Antwerpen
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt het aanbieden van een HPV-test door de patiënt zelf afgenomen of zonder speculumonderzoek door een arts afgenomen tot meer participatie aan baarmoederhalskankerscreening dan de klassieke afname van uitstrijkjes bij niet recent gescreende vrouwen tussen 50 en 64 jaar?

Achtergrond

Vandaag gebeurt in België baarmoederhalskankerscreening aan de hand van een uitstrijkje. De participatie aan deze screening is niet optimaal: geschat wordt dat tot 40% van de Belgische vrouwen zich niet laat screenen (1). Het speculumonderzoek is een bekende barrière voor deelname aan screening en wordt op oudere leeftijd nog lastiger bevonden wegens vaginale atrofie, een toegenomen BMI en musculoskeletale problemen (2). Zoals eerder besproken in Minerva, zijn alternatieve methodes van baarmoederhalskankerscreening, zoals een humaan papillomavirus (HPV)-zelftest, even betrouwbaar als een uitstrijkje (3,4). De impact van een HPV-zelftest op de participatiegraad in verschillende groepen moet echter nog onderzocht worden (5,6). Daarnaast kan ook een HPV-test zonder speculumonderzoek afgenomen door een clinicus als optie naar voor geschoven worden (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusie van 784 vrouwen tussen 50 en 64 jaar uit 10 multiculturele huisartspraktijken (ongeveer 50% van Afrikaanse of Aziatische origine) in Oost-Londen die volgens het elektronisch medisch dossier van de huisarts minstens 12 maanden te laat waren voor hun uitstrijkje, maar bij wie in de voorbije 15 jaar wel minstens één uitstrijkje was afgenomen.

Onderzoeksopzet

Pragmatische **open-label** gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT)

- interventiegroep (n=393): vrouwen kregen een schriftelijke uitnodiging om zich te laten screenen, naar keuze met een HPV-zelftest die ze per post konden ontvangen en terugsturen, een HPV-test die ze bij de huisarts konden laten afnemen (zonder speculum) of een klassiek uitstrijkje; bij een positieve HPV-test werden vrouwen (met de huisarts in cc) op de hoogte gebracht en geadviseerd om een speculumonderzoek bij de huisarts te laten uitvoeren

- controlegroep (n=391): vrouwen kregen zoals gebruikelijk per post, telefoon of sms een uitnodiging voor een 5-jaarlijks uitstrijkje met vloeibare cytologie en met HPV-triage
- deelnemende vrouwen in de interventiegroep kregen ook een vragenlijst rond hun testervaring, eerdere barrières voor screening en toekomstige voorkeur voor screening.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen interventie- en controlegroep in percentage vrouwen dat deelnam aan baarmoederhalskankerscreening in de 4 maanden volgend op de uitnodiging
- secundaire uitkomstmaten: deelname aan baarmoederhalskankerscreening binnen de 12 maanden, verschillen in participatie naargelang leeftijd, etniciteit en vroegere screeningsstatus, percepties over de manier van screening.

Resultaten

- de deelname aan baarmoederhalskankerscreening binnen de 4 maanden na de uitnodiging was statistisch significant hoger in de interventie- versus de controlegroep: 20,4% versus 4,9% of een absoluut verschil van 15,5% (met 95% BI van 11,0% tot 20,0%, $p < 0,001$)
- ook na 12 maanden was de participatiegraad groter in de interventie- dan in de controlegroep (30,5% versus 13,6% of een absoluut verschil van 17,0% (met 95% BI van 11,3% tot 22,7%, $p < 0,001$)
- er was geen verschil in participatiegraad naargelang leeftijd of etniciteit; vrouwen in de interventiegroep bij wie het laatste uitstrijkje al erg lang geleden was (>10 jaar) namen zowel na 4 maanden als na 12 maanden minder deel aan screening dan vrouwen die tussen 6 en 10 jaar geleden gescreend waren
- het aantal vrouwen dat gescreend werd met een uitstrijkje was na 12 maanden even groot in beide groepen (12,7% in de interventiegroep en 13,6% in de controlegroep); binnen de interventiegroep koos 41,7% voor een uitstrijkje, 22,5% voor een HPV-test door de arts afgenomen en 35,8% voor een HPV-zelftest; binnen de interventiegroep koos de helft van de blanke vrouwen voor een HPV-zelftest, terwijl vrouwen met een Aziatische, Afrikaanse of gemengde achtergrond meestal voor een uitstrijkje kozen (in respectievelijk 53,3%, 71,4%, 66,7% van de gevallen) ($p < 0,001$)
- de meeste vrouwen in de interventiegroep vonden het belangrijk om te kunnen kiezen tussen verschillende opties (88% voor HPV-zelftest en 72% voor HPV-test door arts); vrouwen die voor de HPV-zelftest kozen hadden minder vertrouwen in de zorgvuldigheid van de afname dan vrouwen die een HPV-test door de arts lieten afnemen (64,3% versus 23,5%; $p = 0,009$); 27,8% van de vrouwen waarbij de arts een HPV-test afnam hadden een schaamtegevoel versus 4,8% van de vrouwen die de HPV-test zelf afnamen ($p = 0,021$).

Besluit van de auteurs

Het aanbieden van een HPV-zelftest of een HPV-test zonder speculumonderzoek door de arts afgenomen doet de participatie aan baarmoederhalskankerscreening toenemen bij oudere vrouwen die geen recent uitstrijkje lieten afnemen. Vrouwen die een afkeer hebben van speculumonderzoek maar toch graag een arts betrekken bij de staalafname, doen een beroep op een HPV-test door de arts afgenomen. Vrouwen de keuze laten kan belangrijk zijn om de participatie aan baarmoederhalskankerscreening te optimaliseren.

Financiering van de studie

De studie werd grotendeels gefinancierd door Cancer Research UK, een Britse liefdadigheidsinstelling (charity).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur kreeg ‘niet-financiële steun’ van de firma die de zelfsamplingkits maakt.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Om het effect van een uitnodiging voor een HPV-zelftest of een HPV-test zonder speculumonderzoek door een arts te onderzoeken binnen een bestaan screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker maakten de onderzoekers terecht gebruik van een Zelen's design (*zie methodologisch artikel (8)*). De rekrutering verliep via de elektronische medische dossiers bij de huisarts. Op die manier kon men de studie uitvoeren zonder de controlegroep in te lichten. Er waren weinig in- en exclusiecriteria wat past bij een pragmatische studie (9). Voor het randomisatieproces maakte men gebruik van de NHS-nummers van de deelnemers. De randomisatie gebeurde in elke huisartspraktijk afzonderlijk om ervoor te zorgen dat in elke huisartspraktijk een gelijk aantal deelnemers aan elke onderzoeksgroep toegewezen kon worden. Er werd een steekproefgrootte berekend op basis van een verwachte participatiegraad van 4 tot 8% in de controlegroep. Men evalueerde zowel een participatiegraad na 4 maanden (primaire uitkomstmaat) als na 12 maanden. Dat is belangrijk om een 'nudge' effect te detecteren. Het is namelijk mogelijk dat vrouwen in de interventiegroep, die reeds voor randomisatie van plan waren om zich te laten screenen, door de uitnodiging zijn aangemoedigd om zich vroeger te laten screenen. De onderzoekers voerden een intention-to-treatanalyse uit, zoals vereist voor een Zelen's design.

Bespreking van de resultaten

Deze studie toont een gunstig effect van het aanbieden van een HPV-zelftest en een HPV-test zonder speculumonderzoek door een arts afgenomen op de participatiegraad voor baarmoederhalskankerscreening, zowel na 4 maanden als na 12 maanden. Zeer vernieuwend voor deze studie is de extra optie die vrouwen krijgen om een HPV-test bij de arts te laten afnemen, zonder dat daar een speculumonderzoek voor nodig is. Het gunstige effect van deze interventie is groter dan in verschillende andere onderzoeken uit het Verenigd Koninkrijk en de rest van Europa, waarbij alleen een zelftest als alternatieve screeningsmethode werd aangeboden (10,11). De screeningswinst in dit onderzoek ligt volledig bij de beide opties voor HPV-testen gezien het gelijke aantal uitstrijkjes in de controle- en de interventiegroep na 12 maanden. Het onderzoek ging door in een etnisch diverse wijk, maar de interventie stond alleen open voor vrouwen die het Engels voldoende machtig waren om de uitnodigingsbrief en infobrochure te begrijpen. Verder blijkt dat voornamelijk blanke vrouwen voor de alternatieve opties (HPV-test) kozen. Vrouwen met Aziatische en Afrikaanse achtergrond kozen op statistisch significante wijze vaker voor het traditionele uitstrijkje, wat in lijn is met eerder onderzoek (12,13). Veruit de grootste winst in dit onderzoek werd dan ook geboekt bij blanke vrouwen, die na een jaar driemaal zo vaak gescreend waren in de interventie- versus de controlegroep. De absolute toename in participatiegraad versus de controlegroep was 22% bij blanke gescreende vrouwen, versus 11% bij vrouwen van Afrikaanse origine en 7% bij vrouwen met Aziatische achtergrond. Dat er geen statistisch significant verschil in deelname tussen de verschillende etnische groepen werd gevonden, heeft waarschijnlijk te maken met een tekort aan power om dit verschil aan te tonen.

Een andere beperking van deze studie is dat men vrouwen excludeerde die nooit eerder gescreend waren. De redenering van de onderzoekers was dat vrouwen die op 50-jarige leeftijd nooit eerder hadden deelgenomen, overtuigd zijn van hun keuze om zich niet te laten screenen. Daarom zouden ze minder geneigd zijn om aan de interventie deel te nemen. Dat is jammer, want de grootste gezondheidswinst valt te halen bij vrouwen die nog nooit getest werden. In 2021 stelde de WHO targets op voor cervixkankerscreening tegen 2030, en een van de doelen daarbij is om zoveel mogelijk vrouwen minstens tweemaal in hun leven te screenen (14). In dat opzicht was het goed geweest om ook de nooit gescreende vrouwen in de studie te includeren. Uitsluiten van deze moeilijk te bereiken groep heeft, zoals de auteurs zelf aangeven, ook bijgedragen tot het zeer gunstige resultaat van het onderzoek.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In Belgische richtlijnen wordt primaire HPV-screening nog niet aanbevolen, hoewel het KCE in 2015 rapporteerde dat opsporing van baarmoederhalskanker met de HPV-test effectiever is dan de

klassieke uitstrijkjes, en dat het bovendien het screeningsinterval kan verlengen van 3 naar 5 jaar (1). Momenteel is de indicatie van een HPV-test beperkt tot de triage van afwijkende uitstrijkjes (o.a. ASCUS) (15).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde pragmatische open-label RCT volgens het Zelen's design toont aan dat het aanbieden van een HPV-zelftest of een HPV-test zonder speculum door de arts uitgevoerd, de participatie voor baarmoederhalskankerscreening na 4 maanden en 1 jaar absoluut doet toenemen met respectievelijk 15,5% en 17% bij vrouwen tussen 50 en 64 jaar, die niet ingingen op de 5-jaarlijkse uitnodiging voor een uitstrijkje.

Referenties

1. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14.
2. Marlow L, McBride E, Varnes L, Waller J. Barriers to cervical screening among older women from hard-to-reach groups: a qualitative study in England. *BMC Womens Health* 2019;19:38. DOI: 10.1186/s12905-019-0736-z
3. Verhoeven V. De HPV-zelftest: even betrouwbaar als een HPV-test door de huisarts afgenomen? Duiding 1/10/2019. *Minerva* 18:8(2019):98-9.
4. Polman N, Ebisch R, Heideman D, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:229-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0
5. Diehl J. Welke impact heeft de HPV-zelftest op de detectie van precancereuze letsels van de baarmoederhals en op de deelname van onderscreende vrouwen? *Minerva Duiding* 17/11/2019.
6. Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
7. Landy R, Hollingworth T, Waller J, et al. Non-speculum sampling approaches for cervical screening in older women: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2021;72:e26-e33. DOI: 10.3399/BJGP.2021.0350
8. Poelman T. Een Zelen's design: methodologisch voordelig en ethisch verantwoord? *Minerva Duiding* 21/10/2022.
9. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
10. Cadman L, Wilkes S, Mansour D, et al. A randomized controlled trial in nonresponders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for human papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening. *J Med Screen* 2015;22:28-37. DOI: 10.1177/0969141314558785
11. Lim AW, Hollingworth A, Kalwij S, et al. Offering self-sampling to cervical screening non-attenders in primary care. *J Med Screen* 2017;24:43-9. DOI: 10.1177/0969141316639346
12. Szarewski A, Cadman L, Ashdown-Barr L, Waller J. Exploring the acceptability of two self-sampling devices for human papillomavirus testing in the cervical screening context: a qualitative study of Muslim women in London. *J Med Screen* 2009;16:193-8. DOI: 10.1258/jms.2009.009069
13. Forrest S, McCaffery K, Waller J, et al. Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen* 2004;11:85-8. DOI: 10.1258/096914104774061065
14. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination Initiative 2021. URL: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative> (website visited 10/10/2022.)
15. Smeets F, Verhoeven V, Baay M, et al. Cervixkankerscreening. *Domus Medica* 2011. Bijgewerkt 14/04/2013.