



AFSCHEID VAN DE UITSTRIJK?

PROF. DR. THEO HELMERHORST

AFSCHEID VAN DE UITSTRIJK?

Oplage 800
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0695-8

© Prof. dr. Theo Helmerhorst, oratiereeks Erasmus MC
9 december 2011

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

AFSCHEID VAN DE UITSTRIJK?

REDE

Afscheidsrede Prof. dr. Theo Helmerhorst
Hoogleraar vrouwenziekten en verloskunde
Erasmus MC

Uitgesproken op 9 december 2011

*Meneer de Rector Magnificus,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus universitair Medisch Centrum,
Dames en Heren,*

1. Bevolkingsonderzoek

Op een grijze zaterdagochtend in november 1992 kwam een ambtenaar van het ministerie van Volksgezondheid tijdens de najaarsvergadering van de Werkgroep Cervix Uteri vertellen dat het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker een andere opzet zou krijgen. Onderzoek had uitgewezen dat het beter kon en ook nog eens voor minder geld. De aanwezigen waren ronduit woedend! De mededeling was een klap in het gezicht van de leden van de Werkgroep die het opsporen van baarmoederhalskanker als eigen paradepaardje zagen. Bij het onderzoek was de Werkgroep niet betrokken geweest. Vooral het punt dat het driejaarlijkse uitstrijkje van de baarmoedermond werd vervangen door een uitstrijk eens in de vijf jaar veroorzaakte verbijstering en tumult. Waar bemoeien die ambtenaren zich mee? Laat dat soort zaken maar aan de dokter over!

De Werkgroep Cervix Uteri (WCU) werd in 1974 opgericht. Cervix Uteri betekent baarmoederhals. De WCU is een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De leden bestaan uit gynaecologen, pathologen, epidemiologen en cytologisch analisten. De Werkgroep heeft tot doel de ziekte baarmoederhalskanker op alle mogelijke manieren te bestrijden. In 1992 was ik net aangetreden als secretaris van de werkgroep.

Hoe was dat bevolkingsonderzoek tot dan toe geregeld in ons land? ¹In de jaren 40 van de vorige eeuw werd door Amerikaanse onderzoekers, waar Papanicolaou de meest bekende van was, de basis gelegd voor de theorie, afnamemethodiek, kleuringstechniek

en beoordeling van de losliggende cellen van de baarmoedermond en de vagina ter vroege opsporing van baarmoederhalskanker. Dat wordt het cytologisch onderzoek genoemd. In Nederland kwam de landelijke screening van de vrouwelijke bevolking door middel van cytologie laat op gang. De afname van de cellen (door middel van het uitstrijkje) en de beoordeling was aanvankelijk een zaak van enkele geïnteresseerde gynaecologen. Zo ontstonden er in de jaren '60 alhier in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam onder leiding van de hooggeleerde Andreas Schmidt en in 1966 onder leiding van de hooggeleerde Henk Wallenburg aan de Vrije Universiteit te Amsterdam cytologische laboratoria. Ook in Leiden, Nijmegen en Utrecht werden laboratoria gevestigd. In de jaren '70 werd het mogelijk voor verzekerden met een 'medisch indicatie' iedere 2 jaar op kosten van de ziekenfondsen een uitstrijk te laten maken. De laboratoria waren inmiddels onder de supervisie van pathologen gekomen.

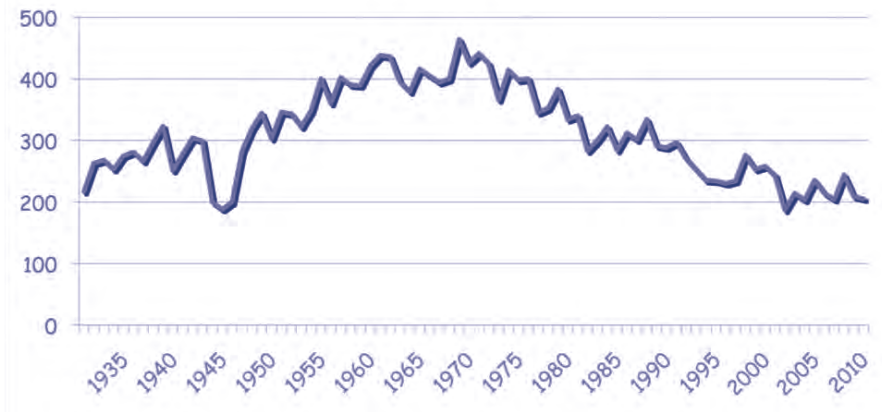
In 1974 werd er op advies van de Gezondheidsraad een bevolkingsonderzoek gestart in drie proefregio's (Rotterdam, Utrecht en Nijmegen – een 'brede band over Nederland'). Eens in de 3 jaar werden vrouwen tussen 35 en 54 jaar uitgenodigd. De andere regio's dienden ter controle. In de eindrapportage in 1988 werd door de Rotterdamse hoogleraren Aat Drogendijk en Dik Habbema vastgesteld dat een effectevaluatie moeilijk was, omdat in 1976 door 'de politiek' werd besloten tot een landelijke uitbreiding van het bevolkingsonderzoek, waardoor de vergelijking met de niet-proefregio's 'onmogelijk' werd.²

Zo werden in 1981 in ons land een miljoen strijkjes afgenomen waarvan 70% buiten het project.

Wat viel er dan te verbeteren? Een belangrijk aspect was dat de ongeorganiseerde screening erg inefficiënt bleek: buiten het bevolkingsonderzoek lieten gezondheidsbewuste vrouwen jaarlijks twee keer zoveel uitstrijkjes afnemen dan nodig was. De kosten-baten balans moest in evenwicht worden gebracht. Dat was de (achteraf pas goed begrepen) boodschap die de ambtenaar de leden van de Werkgroep in 1992 kwam vertellen.³

Zo kreeg in 1996 het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 'nieuwe stijl' zijn beslag. De uitvoering werd in handen van de Coördinatie Commissie Baarmoederhalskanker (CoComBa) van de Ziekenfondsraad gelegd. Als secretaris van de Werkgroep was ik lid namens de NVOG. Er was dus werk aan de winkel.

De landelijke richtlijnen werden gestandaardiseerd en door 5 regionale organisaties uitgevoerd.⁴ De leeftijdsgrenzen werden uitgebreid van 30 tot en met 60 jaar, met 7 uitstrijkjes per vrouwenleven. Het driejaarlijkse uitstrijkje werd inderdaad vervangen door een uitstrijk eens in de vijf jaar. Tegelijkertijd werden uitstrijkjes zonder medische indicatie niet meer vergoed. Ook kwam meer nadruk op het opsporen van de voorstadia van kanker van de baarmoederhals, de zgn. premaligne afwijkingen.



Figuur 1: Sterfte baarmoederhalskanker, Nederland (absolute aantallen). Bron: CBS 2006 en 2011.

In 2001 werden er 900.000 strijkjes afgenomen waarvan nu 55% in het kader van het bevolkingsonderzoek. In 2007 werd geconcludeerd dat de herziening van het bevolkingsonderzoek ‘nieuwe stijl’ een hoger opkomstpercentage, minder herhalingsuitstrijkjes en minder ongeorganiseerde screening had opgeleverd.⁵ Vooral het opkomstpercentage is belangrijk, want al gauw werd bekend dat niet-deelnemen aan het bevolkingsonderzoek de grootste risicofactor is voor een Nederlandse vrouw. Ruim de helft van de gevallen van baarmoederhalskanker wordt aangetroffen bij vrouwen die zich aan het bevolkingsonderzoek onttrekken.⁶ De opkomst is de laatste jaren stabiel rond de 65% en sinds 2007 neemt ook de lang teleurstellende opkomst van de 30- en 35-jarigen wat toe.⁷

De effectiviteit van een bevolkingsonderzoek is op verschillende manieren te meten. Een erg aansprekende maat is de sterfte aan baarmoederhalskanker (in absolute aantallen). In figuur 1 laat ik u die cijfers - die ik samen met het CBS in 2006 heb gereconstrueerd - zien vanaf 1932. Tot de jaren '60 zijn die cijfers tamelijk onbetrouwbaar, maar er zit een zekere consistentie in de curve. De lijn bereikt een piek in 1970, om daarna vrij constant te dalen en de laatste jaren lijkt er sprake van een plateau.

Afname van sterfte ten gevolge van kanker is een verschijnsel waar we de laatste decennia in ons land wel aan gewend zijn geraakt. Helaas wordt al dat fraais teniet gedaan door de dramatische toename van sterfte aan longkanker.

Terug naar de curve van sterfte aan baarmoederhalskanker. Ik vertelde al: de lijn bereikt een piek in 1970, om daarna vrij constant te dalen en de laatste jaren lijkt er sprake van een plateau. De vraag is natuurlijk waarom die daling op dat moment inzet. Daar is geen eenduidig antwoord op, maar ik waag het toch met een verklaring te komen.

Er zijn deskundigen die menen dat de 'slagkracht' van de ziekte in de jaren '70 is verminderd, maar daar heb ik nooit veel aanwijzing voor gezien. Is de behandeling van baarmoederhalskanker en de voorstadia dan verbeterd? Dat is zeker zo, maar dat heeft met name geresulteerd in minder bijwerkingen van die behandeling. Maar de grote winst van screening zit in de opsporing van minder ver gevorderde stadia van kanker waardoor de genezingskans groter wordt en de sterfte daalt.

En het succesvol opsporen en behandelen van de voorstadia, de premaligne afwijkingen. Daar hebben gynaecologen een stevige bijdrage aan geleverd. Ik wijs op de enorme inspanning van gynaecologen en pathologen die – voordat het bevolkingsonderzoek zijn georganiseerde vorm kreeg – veel werk hebben verricht. Ik schat dat er eind jaren '60 een half miljoen strijkjes werd afgenomen en beoordeeld door gynaecologen. Mijn opleider en promotor, de overleden hooggeleerde Hans Stolk schrijft in 'Een Eeuw Vrouwenarts' (1987) over die periode: "Vele gynaecologen hadden inmiddels een grote cytologische ervaring opgebouwd".⁸

In het begin van de jaren '80 werd een miljoen uitstrijkjes gemaakt.

Was de inmenging van de overheid in 1992 dan wel zo noodzakelijk? Was de herziening in 1996 een succes in termen van daling van de sterfte? Een vergelijkbare herziening van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker heeft in de jaren '80 in het Verenigd Koninkrijk plaatsgevonden. Dat resulteerde in een duidelijke knik in de daling van de sterfte. Met name de opkomst was vóór de herziening in Engeland erg laag: slechts 40%.⁹

Die knik is in de Nederlandse grafiek niet te zien. Kennelijk was de Nederlandse opsporing van vrouwen met baarmoederhalskanker en de voorstadia heel behoorlijk geregeld. Als bestuurslid van de Werkgroep die zich daar indertijd mee bezighield ben ik daar – in retrospect – niet ontevreden over. Nu wil ik hier niet de sturende en overzichthoudende rol van de overheid bagatelliseren. Die is onontbeerlijk al was het maar om ondoelmatigheid terug te dringen. Momenteel bereiken we met zo'n 600.000 strijkjes per jaar hetzelfde effect.⁷

Mijn conclusie is dat overheidsinstellingen en beroepsbeoefenaren elkaar aanvullen en nodig hebben en dus moeten samenwerken.

2. Kwaliteitsindicatoren

Inmiddels is de regie van het bevolkingsonderzoek baarmoederhals-kanker naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) overgeheveld (2006), met de hooggeleerde Leon Massuger, de toenmalig secretaris van de Werkgroep Cervix Uteri, als lid van het regieteam. Ook in deze tijd heeft de Werkgroep te maken met een invloedrijke overheid.

In 2007 werd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), samen met de Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ) het programma Zichtbare Zorg (ZiZo) opgezet. Het programma heeft als doel de kwaliteit van de zorg inzichtelijk te maken. Het gaat om informatie voor patiënten (ook wel consumenten genaamd), voor zorgverzekeraars, voor toezichthouders en voor zorgverleners (ook wel dokters genoemd). Aanvankelijk was het de bedoeling het programma zonder de zorgaanbieders vorm te geven. Dat gaf een heleboel heisa, zoals u zich wel kan voorstellen. Na veel overleg met de Orde van Medisch Specialisten en de wetenschappelijke verenigingen is het project toch van start gegaan. In het project is er oog voor verschillen tussen de ziekenhuizen: een universitaire kliniek krijgt een andere groep patiënten dan een streekziekenhuis; een stadsziekenhuis weer anders dan een zelfstandig behandelcentrum.

Voor het opstellen van de kwaliteitsindicatoren baarmoederhals-afwijkingen heeft de Werkgroep Cervix Uteri – in tegenstelling tot de situatie in 1992 – dit keer (na de protesten) wel een taak in dit project van VWS gekregen.

Ik bespreek met u de uitkomsten van 3 van de 6 indicatoren.¹⁰ Het gaat uitsluitend over de diagnostiek en behandeling van de voorstadia, geen kanker dus. De resultaten zijn vers van de pers. Het verslagjaar 2010 is een proefjaar en het aantal inzenders van de gegevens nog laag. De uitkomsten geven dus niet meer dan een aanduiding van de uiteindelijke landelijke resultaten.

- De eerste indicator: de keuze van de vorm van de behandeling.¹¹ Een voorstadium van baarmoederhalskanker kan afdoende behandeld worden met een plaatselijke ingreep: het verwijderen van de plek waar de afwijking zich heeft genesteld. Meer is niet nodig. Te veel weefsel verwijderen kan problemen met zwanger worden en zwanger blijven veroorzaken. Meestal is dus het verwijderen van een klein schijfje van de baarmoedermond met behulp van een elektrisch draadje voldoende; dat wordt een *lis-excisie* genoemd. In zeldzame gevallen is de verwijdering van een kegeltje van weefsel uit de baarmoederhals nodig: *exconisatie*. Dat laatste vindt plaats als er een sterke verdenking is op kanker of als de afwijking aan de binnenzijde van het baarmoederhalskanaal is gelegen.¹² Naar schatting komen deze indicaties voor de exconisatie niet vaker voor dan 10 à 15%.

Tijdens mijn oratie liet ik zien dat deze ingreep in 1994 in ons land in 28% van de behandelingen werd uitgevoerd: te veel dus.¹³ Uit de rapportage blijkt dat 57 van de 81 klinieken de ZiZo-gegevens hebben aangeleverd. Het gemiddelde landelijke percentage voor uitgevoerde exconisaties is 7. Dat is misschien iets te laag, maar

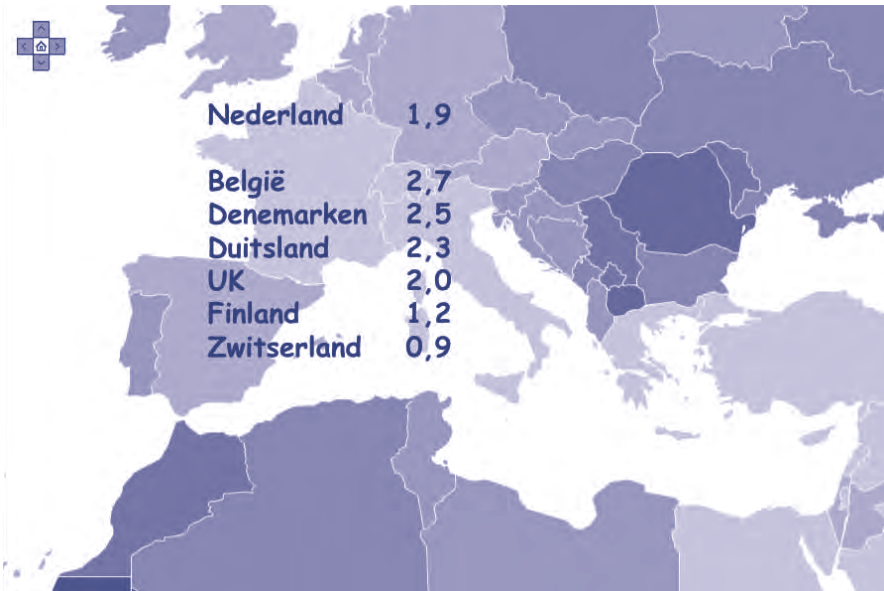
vergeleken met 1994 goed nieuws. In eigen kliniek berekende ik ons cijfer over de jaren 2007 tot en met 2010: 11,0%.

- De volgende indicator handelt over de zgn. overbehandeling. Dat wil zeggen: er is een behandeling uitgevoerd naar aanleiding van een afwijkend strijkje, terwijl bij het onderzoek in het laboratorium blijkt dat de afwijking zo gering is dat afwachten ook een verstandige optie was geweest. Meestal wordt een prompte behandeling door de gynaecoloog gedaan om de vrouw met een afwijkend strijkje zo snel mogelijk gerust te stellen. Ik beweer al jaren dat een goed onderzoek met een kleine weefselbiopsie de overbehandeling kan voorkómen.¹⁴ In mijn voordrachten en publicaties in 2004 en 2005 heb ik een schatting gemaakt van het percentage overbehandeling in ons land: 52% en dat gaat dan over 6.500 vrouwen waar de behandeling achteraf niet nodig was.¹⁵ In een Engelse studie uit 2009 kwam een schrikbarende 59% overbehandeling in het Verenigd Koninkrijk aan het licht.¹⁶ Hoe is dat nu anno 2010 in ons land? Het blijkt dat slechts 38 van de 81 klinieken de ZiZo-gegevens hebben aangeleverd. Het gemiddelde landelijke percentage is 10. Dat is weer goed nieuws. In eigen kliniek berekende ik ons cijfer over de jaren 2007 tot en met 2010: 5,5%.
- De laatste indicator is voor de zorgconsument het meest belangrijk. Hoe groot is de kans dat na de behandeling van een afwijkend strijkje alles weer goed is? Dat betekent: er wordt een normaal uitstrijkje geconstateerd na de behandeling.¹⁷ Slechts 39 van de 81 klinieken hebben de gegevens aangeleverd. Het gemiddelde landelijke succespercentage van de behandeling is 87. In eigen kliniek berekende ik ons cijfer over de jaren 2007 tot en met 2010: 86,8%. Die cijfers passen in de internationale trend, maar er zijn buitenlandse centra die beter presteren.^{18,19} Daar valt winst te behalen.

We laten de cijfers even voor wat ze zijn. Deze indicatoren zullen steeds meer van nut worden zowel voor de consument als voor de zorgaanbieder. Weliswaar zal er in de beginperiode een regressie naar het gemiddelde optreden (dat wil zeggen de 'goede' klinieken gaan per saldo minder goed presteren en de 'slechte' klinieken beter). Maar na een gewinningsfase is er de mogelijkheid om gezamenlijk de kwaliteit te verbeteren. De beroepsgroep van gynaecologen is tenslotte al decennia vertrouwd met spiegelinformatie (zoals in de verloskunde). Ik heb op dat punt vertrouwen in de toekomst.

3. Effectiviteit

Vervolgens wil ik met u kijken naar de effectiviteit van de opsporing van afwijkingen. Na de herziening van het bevolkingsonderzoek hebben de gynaecologen zich intensief bemoeid met de diagnostiek en behandeling van vrouwen met een afwijkend uitstrijkje. En dat is gebeurd op een doelmatige, Nederlandse wijze. Nog geen kwart van de vrouwen in de Europese Unie heeft toegang tot een georganiseerd bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.²⁰ In landen met niet-georganiseerde screening zoals Duitsland en België worden per vrouwenleven circa 50 strijkjes gemaakt; dat getal is in ons land 7.²⁰ De verhouding van het aantal uitstrijkjes tot het aantal vervolgonderzoeken door de gynaecoloog (colposcopisch onderzoek voor de professionals) is in België 1:3, in ons land 1:105.²⁰ Terwijl inzake de sterftcijfers Nederland in Europa een fraaie positie inneemt (figuur 2).²¹ Waar voor je geld zou ik zo zeggen!



Figuur 2: Sterfte baarmoederhalskanker in Europa (per 100.00 vrouwen).

Bron: GLOBOCAN 2008 - Age standardised mortality rates.

4. HPV

Als volgend punt wil ik graag met u spreken over het humane papilloma-virus. Mijn collega's en promovendi kunnen zich niet voorstellen dat ik dat niet zou doen. Het bijzondere aan het verhaal is dat de wereldwijde zoektocht naar de betekenis van dat virus heeft geleid tot de onvoorstelbare zekerheid dat het virus rechtstreeks verbonden is met de oorzaak van baarmoederhalskanker.

*Zonder het humane papilloma-virus (HPV) is er geen baarmoederhals-kanker – zoals ik tijdens mijn oratie al aan u meedeelde.*²² Als medisch student leerde ik uit het Nederlands Leerboek Vrouwenziekten van Van Bouwdijk Bastiaans, dat ik in 1974 aanschafte, dat 'over de etiologie (van baarmoederhalskanker) in het algemeen slechts weinig bekend is'.²³ De Duitse Nobelprijswinnaar (in 2008) Harold Zur Hausen wees in datzelfde jaar de weg.²⁴ En wij hebben als Amsterdamse, later Amsterdams-Rotterdamse groep aan de puzzeltocht in de afgelopen 25 jaar mooie bijdragen geleverd. Het voert te ver alle successen hier te benoemen.

Maar voor een goed begrip nog even de kernpunten.

Een virus is een stukje DNA (erfelijk materiaal) 'dat voor zichzelf is begonnen', zo vertel ik aan mijn studenten. Een infectie met HP-Virus komt zeer vaak voor en wordt vrijwel altijd door het afweersysteem herkend en opgeruimd. Zeer zeldzaam kan het virus aan het overigens goed functionerende afweersysteem ontsnappen en in een cel van de baarmoedermond binnendringen.²⁵ Het virus is in die situatie zo ongezien snel, dat er geen ontstekingsreactie ontstaat waar het afweersysteem op kan reageren.²⁶ Vervolgens is het virus in staat het celbesturingsmechanisme te kapen, de delingsmachine voor eigen gebruik in te zetten en al die processen te demonteren waarmee de cel zich zou kunnen beschermen, met als bijkomend effect dat de cel ongeremd aan het delen slaat en het contact met de omgeving volledig verliest.²⁷ Dat proces duurt al gauw 10 tot 15 jaar.²⁸

De HP-Virussen die deze truc beheersen noemen we hoogrisico-typen. Dat zijn vooral typen 16 en 18.

Dus: *"Baarmoederhalskanker is een zeldzame en late complicatie van een frequent voorkomende infectie met het hoogrisico-HPV".*²⁹

Hoe merkt de dokter of er sprake is van een onschuldige en voorbijgaande virusinfectie of van de start van een cascade aan mechanismen die leidt tot een levensbedreigende ziekte? Dat stukje kennis hebben wij mogen bijdragen en de publicaties van de geleerde Ans Remmink en de zeergeleerde Mariëlle Nobbenhuis zijn nog steeds de meest geciteerden van mijn lijst.³⁰⁻³¹ Zo'n infectie met hoogrisico-type HPV (hrHPV) moet tenminste een half jaar aantoonbaar zijn om gevaarlijk te worden, zo is ons gebleken.

Ook het mechanisme van de falende afweer is door ons veelzijdig onderzocht, zowel in Amsterdam als in Rotterdam. Recent heeft alhier de zeergeleerde Lindy Santegoets met de zeergeleerde Leen Blok aangetoond dat een infectie met hoogrisico HPV tot essentiële DNA schade van de cel leidt, in tegenstelling tot een infectie met een

laagrisico HPV type.^{|32} De cel blijkt niet meer in staat de eigen deling te voorkómen en de vermenigvuldiging van al die foute informatie een halt toe te roepen. De celdeling wordt juist geactiveerd door het hoogrisico type, terwijl het weefsel gebaat zou zijn bij het stoppen van de celdeling met al die onjuiste informatie!^{|33}

Het HP-virus is seksueel overdraagbaar en een HPV-infectie is dus te beschouwen als een seksueel overdraagbare aandoening (SOA). Maar baarmoederhalskanker is een fundamenteel ander, ingewikkelder en langduriger proces, zoals ik u heb laten zien: *geen SOA maar een (meestal eenmalig) falen van het afweersysteem tegen hrHPV. Gewoon immunologische pech dus!*^{|34}

Wij hebben daarom aandacht gevraagd voor de al eeuwen bestaande hardnekkige stigmatisering van vrouwen met baarmoederhalskanker, die naast het verdriet van een kwaadaardige ziekte ook nog eens het verwijt moeten verwerken, dat de ziekte aan eigen gedrag te danken is. Olijf, het Netwerk voor Vrouwen met Gynaecologische Kanker heeft daar recent opnieuw op gewezen.

De kennis over de rol van HPV bij het ontstaan van baarmoederhalskanker heeft ons ook op weg geholpen in de toepassing van een afweerversterkend geneesmiddel (Imiquimod), dat via een trucje (door gebruik te maken van een ‘opzetstukje’, de zgn. Toll-like receptor) een afweercel aanzet tot het maken van een ontstekingsreactie, waarna het virus en de virusbevattende cellen door het afweersysteem kunnen worden herkend en verwijderd. Dat is aangetoond door de zeergeleerden Annelinde Terlouw en Ilse Beckmann.^{|35} Een werkzaam geneesmiddel dat ook in de praktijk zijn nut heeft bewezen, zo liet de zeergeleerde Manon van Seters zien.^{|36,37}

5. Vaccinatie tegen HPV 16 en 18

In 2009 werd in ons land het vaccinatieprogramma tegen het HPV type 16 en 18 geïntroduceerd.³⁸

Omdat ik iets over vaccinatie ga zeggen, wilt u meteen wat van mij weten.

- Ja, ik ben ontzettend blij met de ontwikkeling van het vaccin. Een belangrijke stap in de uitroeiing van de ziekte baarmoederhalskanker, een ziekte die wereldwijd een kwart miljoen dodelijke slachtoffers per jaar eist.
- En nee, ik heb nooit enig persoonlijke voordeel van samenwerking met een farmaceutische industrie ondervonden.

Nog twee informatieve opmerkingen:

- Geen farmaceutische industrie zou een vaccin tegen HPV hebben kunnen ontwikkelen zonder al die duizenden wereldwijde en meestal universitaire studies, die inzicht geven in de werking van het virus en de interactie met het afweersysteem.
- Geen publieke instelling zou in staat zijn een dergelijk vaccin met eigen middelen op de markt te brengen.

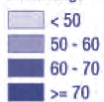
Vaccinatie werkt! Niet tegen elke infectieuze ziekteverwekker is even gemakkelijk een vaccin te vervaardigen. Zo'n virus dient tenminste jaar in jaar uit dezelfde eigenschappen te hebben. Het HP-Virus is buitengewoon stabiel, in tegenstelling tot bijvoorbeeld het aids- of het griepvirus. Voor de wereld is het een zegen dat ziekten als pokken, difterie, polio en mazelen grotendeels tot het verleden behoren in landen waar een vaccinatie-programma bestaat.

Nu over het vaccinatie-programma tegen HPV type 16 en 18. Het is effectief en het is veilig.³⁹ Wil zo'n programma op bevolkingsniveau doelmatig zijn dan is een deelnamegraad van minimaal 75% noodzakelijk.⁴⁰ U heeft wel vernomen dat dát percentage verre van gehaald is. In het jaar van introductie in 2009 werd nog geen 50% van de doelgroep volledig (dat wil zeggen met een serie van 3 vaccinaties) ingeënt en de campagne in 2010 bereikte een vaccinatiegraad van slechts 56%.⁴¹ Er is veel aandacht geweest voor de rol van de sociale media die in de leeftijd van de doelgroep zo'n grote rol speelt.⁴² Maar uit figuur 3 blijkt dat het percentage laagste deelname (de meest lichte kleur) niet zichtbaar is in stedelijke gebieden maar als een brede band over ons land loopt: van de Zeeuwse eilanden naar het noord-oosten. Die band komt ons bekend voor en werd – wat geprononceerder – ook zichtbaar tijdens andere vaccinatiecampagnes.

Hoe is dat elders in de wereld verlopen? In het Verenigd Koninkrijk zien we geheel andere cijfers. In het jaar van de startcampagne 2009 werd in Engeland 78% van de doelgroep volledig gevaccineerd, in Schotland 89% en Australië 65%.⁴³ Het verschil is dat in die landen de HPV-vaccinatie past in het schoolprogramma van vaccinaties. Dat zou in ons land ook kunnen. Waarom is dat niet gebeurd?

HPV-vaccinaties 2010 per gemeente, cohort 1997

Percentage



— GGD-regio's



www.zorgatlas.nl

Figuur 3: HPV-vaccinaties 2010 (per gemeente, cohort 1997). Bron: RIVM-RCP

6. Het bevolkingsonderzoek en het vaccinatie-programma

De effecten van de HPV-vaccinatie zijn pas zichtbaar over 15 jaar.⁴³ Voorlopig zijn we dus nog aangewezen op de resultaten van het bevolkingsonderzoek. Recent heeft de Gezondheidsraad de minister geadviseerd de HPV-test aan te wijzen als primaire test in het bevolkingsonderzoek.^{44,45} Daarmee zal het cytologisch onderzoek na ruim 50 jaar een tweede plaats gaan krijgen. De geleerde Mariëlle Kocken heeft laten zien dat de HPV-test de beste karakteristieken heeft.⁴⁶

Aan het uitstrijkje zelf verandert niet veel. Het zal op dezelfde manier worden afgenomen, maar de cellen van de baarmoedermond worden niet meer op een glaasje maar in een potje met vloeistof gedeponereerd.⁴⁷ In het laboratorium wordt een HPV-test uitgevoerd. De ouderwetse cytologie-test wordt dan alleen als selectie-middel toegepast, als met de HPV-test een hoogrisico-virus is aangetoond. Daarmee zullen ernstige premaligne afwijkingen eerder worden opgespoord en zal het risico op baarmoederhalskanker afnemen. Maar vooral de opsporing van de moeilijk bereikbare (klierrijke) afwijkingen, die in het kanaal van de baarmoederhals gelegen zijn, zal toenemen. Het aantal screeningsronden kan worden gereduceerd van 7 naar 5. Nederland is het eerste land ter wereld dat de HPV-test als de primaire test gaat toepassen in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

Tegelijkertijd zijn maatregelen gepresenteerd die de opkomst van het bevolkingsonderzoek zullen bevorderen. Door de HPV-thuistest in het programma te introduceren kunnen ook vrouwen die niet deelnemen worden bereikt. Het doet mij genoegen dat daarmee het onderzoek van de zeergeleerde Aagje Bais maatschappelijke betekenis krijgt. Zij heeft laten zien dat 30% van de vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek wel de HPV-test zelf thuis willen uitvoeren. Dat levert bij deze vrouwen bijna 2x zo veel afwijkingen op als verwacht mag worden in een bevolkingsonderzoek.⁴⁸

7. Samenvatting en conclusies

Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland is effectief gebleken, getuiget op de immer dalende sterftcijfers, ook in vergelijking met de omringende landen.

Met betrekking tot het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker:

1. hebben de Nederlandse gynaecologen hun professionele verantwoordelijkheid vorm gegeven en zich gekwetend van hun taken;
2. hebben de bemoeienissen van de overheid en overheidsinstellingen met name op het gebied van doelmatigheid resultaat laten zien;
3. is mede door de inspanningen van beroepsgroepen als pathologen, cytologen, analisten, epidemiologen, huisartsen en door de inzet van screening-organisaties, gemeentelijke diensten en patiëntverenigingen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker een nationaal project om trots op te zijn.

Dat neemt niet weg dat er een grote uitdaging in het verschiet ligt. Om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker onder de nieuwe condities in stand te houden is nog immer aandacht nodig.⁴⁹ Het vaccinatieprogramma (met de onbedoelde suggestie dat een uitstrijkje niet meer nodig is) laat pas over 15 jaar effect zien, wordt niet door alle vrouwen in de doelgroep geaccepteerd, zal door vermindering van het aantal afwijkingen de opsporing van de voorstadia gecompliceerder maken en biedt slechts in 70% bescherming tegen baarmoederhalskanker.³⁹ De inspanning per opgespoorde afwijking in het bevolkingsonderzoek zal stijgen. Daarnaast komen de kosten van het vaccinatieprogramma.

Het zal een enorme inspanning vergen de curve in de dalende lijn te houden. De curve is nu in een plateau fase (zie figuur 1).

Er is dus geen sprake van afscheid van de uitstrijk. Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker verdient blijvend onderhoud!

Dan is het verbijsterend te constateren dat het bevolkingsonderzoek en het vaccinatieprogramma twee overheidsprojecten zijn zonder uitgesproken samenhang, dat er geen structurele samenwerking is om synergie tussen deze twee belangrijke en kostbare projecten te laten ontstaan. Nog verontrustender is dat de overheidsinstellingen geen institutionele samenwerking meer willen met de betrokken beroepsgroepen, zoals in de jaren '80 bestond tijdens de werkzaamheden van de CoComBa.

Er is dus nog steeds werk aan de winkel!

Tot slot van deze openbare les wil ik graag de volgende stellingen met u delen:

1. het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker verdient blijvend onderhoud;
2. de overheid zal meer aandacht moeten besteden aan de samenhang tussen bevolkingsonderzoek en vaccinatieprogramma;
3. een structurele en institutionele samenwerking van overheidsinstellingen met betrokken beroepsgroepen is dringend noodzakelijk;
4. de komende fase in de strijd tegen baarmoederhalskanker zal de meeste inspanning vergen.

8. Dankwoord

Dames en heren,
Gekomen aan het eind van mijn universitaire zwanenzang is het tijd voor een dankwoord. Het kan zijn dat u juist daarvoor gekomen bent, maar ik hecht ook zelf aan dit onderdeel van deze ceremonie.

Na 35 jaar als arts mijn beroep te hebben uitgeoefend en bijna 30 jaar als gynaecoloog, kijk ik met grote voldoening terug. Mijn rol als clinicus, wetenschapper, opleider en docent heb ik met veel plezier vervuld. Ook mijn bestuurlijke taken heb ik met genoegen uitgevoerd.

De Rotterdamse jaren, verbonden aan het Academisch Ziekenhuis en de Daniel den Hoedkliniek, tegenwoordig het Erasmus universitair MC hebben een onuitwisbare indruk op me gemaakt. Ik heb het werken in Rotterdam altijd intellectueel uitdagend, enerverend en leerzaam gevonden, in een prettige en kameraadschappelijke werkomgeving.

Ik dank de rector, de decaan en de leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor het vertrouwen dat zij mij hebben geschonken en de kansen die mij zijn geboden om mijn talenten te ontwikkelen en mijn ambities vorm te geven. Ik ben Hans Büller dankbaar voor zijn vriendschap, die ook bleef bestaan toen hij onze werkgever werd.

Ik dank de medewerkers van de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten en van de afdeling Urologie voor de eendrachtige samenwerking in cluster 12; de leiding van de afdeling Kindergeneeskunde voor de samenwerking in het Sophia Kinderziekenhuis; mijn collegae gynaecologen, voor wie ik veel respect heb en waarvoor ik een warme plaats in mijn hart bewaar, de verpleegkundigen en medewerkers van verpleegafdelingen en polikliniek. 'Jullie succes is mijn vreugde' zoals ik in augustus 2009 zei.

Met veel plezier kijk ik terug op de samenwerking in de afgelopen jaren met de specialistische verpleegkundigen Petra en Maria.

Ik ben trots op de leden van het Querido-overleg, de junior- en senior-onderzoekers, met hun aanstekelijke nieuwsgierigheid. Ik dank Juriy Wladimiroff, innemend hoogleraar, wetenschapper en mens. Met veel vreugde en voldoening heb ik de volgende hoogleraren mogen aanstellen: Bart Fauser, Curt Burger, Eric Steegers, Joop Laven en Regine Steegers-Theunissen. En Gouke Bonsel via een transfer.

Een speciaal woord voor de hooggeleerde Burger. Beste Curt, sinds 1978 heb ik mijn vak uitgeoefend in de zekerheid dat jij op een armlengte naast mij stond. Ik wil je hartelijk dank zeggen voor die jaren van eendrachtige samenwerking. De laatste jaren zijn we ieder ons weegs gegaan en hebben we op eigen kracht laten zien wat we waard zijn.

De medewerkers van het clusterbureau ben ik zeer erkentelijk, evenals de leden van mijn managementteam, met wie ik vele jaren zo intensief heb samengewerkt. Een bijzonder woord voor de geleerde Hanneke de Graaf, die de afdeling en de cluster als zorgmanager op intelligente en onvermoeibare wijze heeft gediend en de grote

voorspoed van onze afdeling mogelijk heeft gemaakt. Ik dank mijn secretaresse Bea voor haar loyaliteit en ik wens haar spoedige beterschap.

Ik ben trots op mijn onderzoekers en promovendi, van wie ik u zojuist enkele onderzoeksresultaten heb laten zien.

Al de mede-bestuurders dank ik, die ik in werkgroepen, commissies, colleges, raden, conventen, besturen, verenigingen en stichtingen heb mogen ontmoeten en van wie ik veel heb geleerd. Ik ben dankbaar dat we in al die jaren gezamenlijk 'met het hoofd en het hart' richting hebben gegeven aan de meest uiteenlopende ontwikkelingen.

Dankbaar ben ik voor de bijzondere samenwerking in het Amsterdams-Rotterdams onderzoeksconsortium. Een bijzonder woord van dank richt ik tot de hooggeleerde Meijer. Beste Chris, nog niet zo lang geleden heb ik je met veel plezier mogen toespreken tijdens het bereiken van jouw emeritaat. Als de onbetwiste leider van de HPV-groep heb je ons naar wereldniveau weten te leiden. Vanochtend heb je gesproken over de 25 jaar die we hebben samengewerkt. Ik ben dankbaar en trots dat ik die spannende en vruchtbare weg met je heb bewandeld. We gaan gewoon door, er is nog veel te doen, al was het maar de nog resterende promovendi in hun onderzoek te begeleiden.

Ik dank alle mede-onderzoekers van het consortium, dat naar de naam Humavac luistert. Het was en is een mooie taak om samen met jullie onze jonge onderzoekers de weg te wijzen in het klinisch onderzoek, de methodologie, de statistiek, kortom de wetenschap. Wetenschap is voortschrijdend inzicht, vallen en opstaan. Het kost tijd om dat te leren.

Ik dank de studenten die mij in de loop van vele jaren hebben geïnspireerd en scherp gehouden.⁴⁹ Ik heb niet veel gemerkt van de zesjescultuur, waarover vaak wordt geklaagd. Nog steeds sta ik verbaasd dat tijdens mijn colleges (ook aan het eind van een volle werkdag) niet één maar twee zalen vol zitten met alerte jongeren.

De duizenden vrouwen die ik op mijn spreekuren heb gezien ter preventie en behandeling van gynaecologische kanker, van wie ik er tallozen heb geopereerd, ben ik dankbaar dat zij mij hun vertrouwen hebben geschonken. Ik heb geprobeerd hen te begeleiden volgens het principe: 'ieder het hare', zoals de titel van mijn oratie luidde.¹³

Dank ook aan de sprekers van het symposium, die op zo'n gedenkwaardige wijze deze dag met mij hebben 'omgezien in verwondering en hun vertrouwen in de toekomst' hebben uitgesproken. Het symposium is mij aangeboden door mijn afdeling en daar ben ik erg blij mee.

Een enkel woord nog voor mijn broer. Hooggeleerde Frans, ik denk niet dat onze gewoonte om samen commentaar op de wereld te geven, zal veranderen. Er is nog voldoende stof ter overpeinzing. Ik dank je voor de altijd durende intellectuele en warme broederlijke steun.

Zeergewaardeerde toehoorders, ik dank u voor uw aanwezigheid en belangstelling.

Tot slot dank ik hen die mij het meest nabij zijn. Onze geleerde kinderen, op weg naar zeergeleerdheid: Katrien, Gijsbert met Ellemijn en Hendrik. Energie en inspiratie heb ik altijd eenvoudig kunnen putten uit jullie bruisende leven. We zijn trots op jullie. Jullie zijn moeiteloos op onze schouders geklommen en kijken vol vertrouwen naar de toekomst.

En lieve Moniek, ik bewonder je, al ruim 40 jaar en ik wil je bedanken voor wat wij samen als team tot stand brachten, maar waarvoor ik meestal de lofprijzingen krijg.

Het doet mij veel genoegen dat ik dat heb gezegd!

Referenties

- ¹ Helmerhorst ThJM, Kenemans P, Lammes FB, Struijk APBH. De advisering bij afwijkende bevindingen van cytologisch onderzoek van de cervix uteri. Ned T Geneesk 1988; 132: 640-1.
- ² Eindrapportage van de Evaluatiecommissie inzake de Vroege Opsporing van Cervixcarcinoom (EVAC). NIPG-TNO, Leiden 1988.
- ³ Ballegooijen M van, Helmerhorst ThJM. Tegenvallende effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:1015-6.
- ⁴ Helmerhorst ThJM, Wijnen JA. Richtlijnen bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1998;111:264-5.
- ⁵ Berkers LM, Ballegooijen M van, Kemenade FJ van, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst, ThJM, Habbema JDF. Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkingsgraad, minder herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:1288-94.
- ⁶ Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. Int J Cancer 2006;119:2372-5.
- ⁷ Landelijke Evaluatie Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA), rapportage 2009. RIVM en afdeling MGZ Erasmus MC Rotterdam.
- ⁸ Stolk JG. Verenigingsverslag 1962-1987. In: Assen FJJ van, ea. Een Eeuw Vrouwenarts. Rodopi Amsterdam 1987: p109.
- ⁹ Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ 1999;318:904-8.
- ¹⁰ Indicatorenset Baarmoederhalsafwijkingen Zichtbare Zorg Ziekenhuizen 2010. www.zichtbarezorg.nl.
- ¹¹ Helmerhorst TJM, Trimbos JB. Wat zijn de mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling? RIVM Nationaal Kompas Volksgezondheid Baarmoederhalskanker, 2007. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/baarmoederhalskanker/diagnostiek-behandeling/>
- ¹² Helmerhorst ThJM. Hfdstk 33.4.3 – 33.4.4. Epidemiologie en demografie. Premaligne en maligne afwijkingen van de cervix uteri. In: Obstetrie en Gynaecologie; de voortplanting van de mens. Ed Heineman MJ. Elsevier 6e druk 2007; hfdst 34.2.4: 796-9; 34.3 en 34.4: 804-14 en 34.5.6: 822-3.
- ¹³ Helmerhorst TJM. Ieder het hare. Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam 1997.
- ¹⁴ Shafi M, EFC training committy. European Quality Standards for the Treatment of CIN (2007). <http://www.e-f-c.org/pages/recommendationsguidelines>
- ¹⁵ Helmerhorst ThJM, Ballegooijen M van. Is de colposcoop rijp voor het museum? Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 2005;118:111-3.
- ¹⁶ Tombola group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. BMJ 2009;339:b2548
- ¹⁷ Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, van Ballegooijen M, Meijer CJ, Helmerhorst TJ. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. Int J Cancer 2009;124:889-95.
- ¹⁸ Luesley D, Leeson S. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second edition. NHSCSP Publication No 20, 2010. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>

- ¹⁹ Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaal A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:441-50.
- ²⁰ Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag 2011/07.
- ²¹ Globocan. Cancer fact sheet: Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
- ²² Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- ²³ Bouwdijk Bastiaanse MA van. *Leerboek der Vrouwenziekten*. Scheltema Holkema Amsterdam 1965:p181.
- ²⁴ Zur Hausen H, Meinhof W, Schreiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. *Int J Cancer* 1974;13:650-656.
- ²⁵ Gruij TD de, Bontkes HJ, Stukart MJ, Walboomers JMM, Remmink AJ, Verheijen RHM, Helmerhorst ThJM, Meijer CJLM, Scheper RJ. T-cell proliferative responses against the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein are most prominent in cervical intraepithelial neoplasia patients with a persistent viral infection. *J Gen Virol* 1996;77:2183-91.
- ²⁶ Bontkes HJ, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Helmerhorst ThJM, Stern P. Specific HLA class 1 down-regulation is an early event in cervical dysplasia associated with clinical progression. *Lancet* 1998;351:187-8.
- ²⁷ Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, Ewing PC, Meijer CJ, Snijders PJ, Helmerhorst TJ. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions. *J Clin Pathol* 2005;58:1096-100.
- ²⁸ Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006;208:152-64.
- ²⁹ Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, Linden van der HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJLM. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening. A prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
- ³⁰ Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EKJ, Meijer CJLM, Kenemans P. The presence of persistent high risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61: 306 11.
- ³¹ Nobbenhuis MAE, Helmerhorst ThJM, Brule AJC van den, Rozendaal L, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-3.
- ³² Santegoets LA, Seters MV, Helmerhorst TJ, Heijmans-Antonissen C, Hanifi-Moghaddam P, Ewing PC, van Ijcken WF, van der Spek PJ, van der Meijden WI, Blok LJ. HPV related VIN: Highly proliferative and diminished responsiveness to extracellular signals. *Int J Cancer* 2007;121:759-66.
- ³³ Santegoets LA, van Baars R, Terlouw A, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ, Ewing PC, van Beurden M, van der Meijden WI, Helmerhorst TJ, Blok LJ. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer* 2011 Aug 3. doi:10.1002/ijc.26345. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21815142.
- ³⁴ Helmerhorst ThJM, Meijer CJLM. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gyn Cancer* 2002;12:235-6.

- ³⁵ Terlou A, van Seters M, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Santegoets LA, Beckmann I, van Beurden M, Helmerhorst TJ, Blok LJ. Imiquimod induced clearance of HPV is associated with normalization of immune cell counts in usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2010;127:2831-40.
- ³⁶ Seters M van, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, Kagie MJ, Meijer CJ, Aaronson NK, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Burger MP, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358:1465-73.
- ³⁷ Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, Quint WG, Blok LJ, van Beurden M, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011;121:157-62.
- ³⁸ van Rossum TGJ, de Melker HE, Houweling H, Voordouw ACG, Meijer CJLM, Helmerhorst TJM, Kretzschmar M, Berkhof J, van der Noordaa J. Vaccins tegen Humaan papillomavirus (HPV); tussen registratie en implementatie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:987-92.
- ³⁹ Shafi MI, Petry U, Bosch XF, Gissman L, Kocken M, Helmerhorst TJ, Stanley M, Nazeer S.J. European Consensus Statement on HPV Vaccination and Colposcopy. *Low Genit Tract Dis* 2011;15:309-315.
- ⁴⁰ Heideman DA, Snijders PJ, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008;115:938-46.
- ⁴¹ RIVM: Opkomst HPV-vaccinaties. <http://www.rivm.nl>
- ⁴² de Bekker-Grob EW, Hofman R, Donkers B, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Raat H, Korfage IJ. Girls' preferences for HPV vaccination: A discrete choice experiment. *Vaccine*. 2010;28:6692-7
- ⁴³ Cuzick J, Castanon A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20-29 in the UK. *Br J Cancer* 2010;102:933-9.
- ⁴⁴ Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag 2008/08.
- ⁴⁵ Bais AG, Rebolj M, Snijders PJF, Schipper FA de, Meulen AJ van der, Verheijen RHM, Voorhorst F, Ballegooijen M van, Meijer CJLM, Helmerhorst THJM. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *Int J Cancer* 2005;116:122-9.
- ⁴⁶ Kocken M, Uijterwaal M, Vries A de, Berkhof J, Ket H, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* accepted 2011.
- ⁴⁷ Kemenade, FJ van, Wiersma, TJ, Helmerhorst, TJM. Nieuwe versie van de pathologiepraktijkrichtlijn voor cervixcytologisch onderzoek: criteria voor adequaatheid aangescherpt; gebruik van nieuwe technieken verruimd. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1283-6.
- ⁴⁸ Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505-10.
- ⁴⁹ Helmerhorst THJM, Ballegooijen M. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker verdient onderhoud. Positieve effecten zijn evident. *Praktijk Management* 1999;15:118-20.
- ⁵⁰ Herwaarden CLA van, Laan RFJM, Leunissen RRM, Mulder WMC, Vries H de, Kroese FGM, Bolk JH, Engelen BGM van, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Helmerhorst TJM, Sanders EAM, Klazinga NS. Raamplan Artsenopleiding 2009. *NFU* 2009:1-96.

Veel staat het weten in de weg',
Protagoras (ca. 490-416 vC)

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0695-8

