

Gezondheidsraad

Screening op baarmoederhalskanker





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Screening op baarmoederhalskanker*
Uw kenmerk : PG/ZP-2.746.254
Ons kenmerk : I-191/7/KG/WvV/cn/831-O
Bijlagen : 1
Datum : 24 mei 2011

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Screening op baarmoederhalskanker* aan. Dit advies is het tweede van een commissie die is ingesteld naar aanleiding van de adviesaanvraag van uw voorganger over de preventie van baarmoederhalskanker. In het eerste heeft de commissie geadviseerd over vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV), het virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt. Ondanks deze vaccinatie blijft screening op baarmoederhalskanker vooralsnog nodig, en in het nu voor u liggende advies gaat de commissie daar op in.

De commissie constateert dat Nederland een langlopend en relatief goed screeningsprogramma kent. Verbetering is mogelijk door de opkomst van het programma te verhogen en door nieuwe technieken te introduceren, zoals de test op aanwezigheid van het DNA van HPV (de zogeheten hrHPV-test). Het advies bevat aanbevelingen hoe die verbeteringen in het Nederlandse screeningsprogramma te incorporeren. De commissie merkt daarbij op dat er voor de opkomstverbetering nog beperkte wetenschappelijke onderbouwing is en adviseert om gedragswetenschappelijk onderzoek daarnaar te stimuleren. Net als bij het advies over vaccinatie heeft de commissie voor het bepalen van de doelmatigheid van haar voorstellen gebruik kunnen maken van twee modellen van kosteneffectiviteitsanalyse, wederom ontwikkeld door onderzoekers van de Vrije Universiteit te Amsterdam en door onderzoekers van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Gehoord hebbende de vaste commissie WBO van de Gezondheidsraad en de beraadsgroepen Geneeskunde en Maatschappelijke Gezondheidszorg onderschrijf ik de aanbevelingen van de commissie, en merk daar de volgende twee punten bij op:

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

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



Onderwerp : aanbieding advies *Screening op baarmoederhalskanker*
Ons kenmerk : I-191/7/KG/WvV/cn/831-O
Pagina : 2
Datum : 24 mei 2011

Als u de aanbeveling van de commissie tot invoeren van de hrHPV-test overneemt, zal er in de berichtgeving mogelijk een grotere nadruk komen te liggen op de seksuele overdraagbaarheid van het virus (zoals ook bij de vaccinatie tegen HPV is gebeurd). Het zou zeer te betreuren zijn als dat zou leiden tot een lagere opkomst. Juist omdat het opkomstpercentage zo bepalend is voor het succes van de screening is het essentieel dat aan de communicatie over deze wijzigingen veel aandacht wordt besteed.

Tot slot is de commissie er bij het opstellen van het advies van uitgegaan dat de vaccinatie tegen HPV nog geen invloed heeft op de screening op baarmoederhalskanker, omdat het bij een onveranderde startleeftijd van het programma nog zo'n vijftien jaar duurt voordat de eerste gevaccineerde vrouwen voor screening worden opgeroepen. Ik geef u daarom in overweging te zijner tijd, als de vaccinatie de screening mogelijk wel gaat beïnvloeden, de Gezondheidsraad opnieuw om advies te vragen over de preventie van baarmoederhalskanker.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers
voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

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

Screening op baarmoederhalskanker

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/07, Den Haag, 24 mei 2011

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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/07.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer.
The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-841-3

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *19*

1	Inleiding	<i>27</i>
1.1	Adviesaanvraag	<i>27</i>
1.2	Samenhang tussen vaccinatie en screening	<i>28</i>
1.3	Belangrijkste aandachtspunten	<i>28</i>
1.4	Normatief kader	<i>29</i>
1.5	Opbouw van het advies	<i>30</i>

2	Ziektelast en ziekteproces	<i>31</i>
2.1	Ziektelast	<i>31</i>
2.2	Ziekteproces	<i>33</i>
2.3	Preventie	<i>37</i>
2.4	Conclusie	<i>37</i>

3	Bevolkingsonderzoek	<i>39</i>
3.1	Het Nederlandse screeningsprogramma	<i>39</i>
3.2	Screening in het buitenland	<i>45</i>
3.3	Conclusie	<i>47</i>

4	Werkzaamheid, effectiviteit en doelmatigheid van cytologische screening	49
4.1	Werkzaamheid	50
4.2	Effectiviteit	50
4.3	Doelmatigheid	51
4.4	Kansen voor verbetering	52
4.5	Conclusie	56

5	Nieuwe technieken	57
5.1	Dunnelaagcytologie	57
5.2	Computerondersteunde screening	59
5.3	HrHPV-test	60
5.4	Conclusie	69

6	Opkomstbevorderende maatregelen	71
6.1	Determinanten van de deelnamegraad	72
6.2	Maatregelen om de deelnamegraad te vergroten	72
6.3	Thuistest	75
6.4	Conclusie	79

7	Conclusies en aanbevelingen	81
7.1	Voorlichting	81
7.2	Screeningsstrategie	82
7.3	Behandeling	92
7.4	Opkomstbevorderende maatregelen	92
7.5	Kwaliteitsborging	93
7.6	Toekomstbestendige infrastructuur voor het screeningsprogramma	94
7.7	Uitvoeringstoets	94

Literatuur 97

	Bijlagen	119
A	De adviesaanvraag	121
B	De commissie	123
C	Afkortingen, begrippen	127
D	Modellering en kosteneffectiviteitsanalyse Erasmus MC	133
E	Modellering en kosteneffectiviteitsanalyse VUmc	171

Samenvatting

Nederland heeft een goed bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('het uitstrijkje'). Er zijn echter kansen om de preventie van baarmoederhalskanker verder te verbeteren. Zo is er een nieuwe screeningstest, zijn er mogelijkheden om het vervolgonderzoek na een afwijkende screeningstest te verbeteren en valt de opkomst onder bepaalde subgroepen te vergroten. In dit advies brengt de Gezondheidsraad de ontwikkelingen in kaart en adviseert hij over een nieuwe opzet van het bevolkingsonderzoek.

De ziekte en het bevolkingsonderzoek

In Nederland krijgen jaarlijks ruim 700 vrouwen baarmoederhalskanker, dat is twee procent van alle nieuwe gevallen van kanker bij vrouwen. In ruim de helft van de gevallen gaat het om vrouwen onder de vijftig jaar. Gemiddeld is de vijfjaarsoverleving in Nederland 67 procent. Jaarlijks overlijden 200 tot 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker. Zonder screeningsprogramma zouden deze aantallen ten minste twee keer zo groot zijn.

De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor baarmoederhalskanker worden geraamd op 55 miljoen euro (2005) en van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker op 30 miljoen euro (2008).

Ziekteoorzaak

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een infectie met een hoogrisico-type van het Humaan Papillomavirus (hrHPV). Overdracht van HPV heeft plaats tijdens seksueel contact. Uiteindelijk krijgen de meeste vrouwen (en mannen) in hun leven ten minste een keer een hrHPV-infectie. Het virus komt het meest voor bij jongeren. Meestal gaat de infectie vanzelf over en leidt deze niet tot cel- of weefselafwijkingen. Hoe langer echter hrHPV-infecties bestaan, des te groter is de kans dat er veranderingen in de oppervlaktecellen ontstaan en op den duur een voorstadium van baarmoederhalskanker. Omdat het zo'n vijftien jaar duurt eer baarmoederhalskanker ontstaat, leent deze ziekte zich bij uitstek voor screening.

Bevolkingsonderzoek

Wanneer een voorstadium van baarmoederhalskanker wordt ontdekt, kan behandeling voorkomen dat kanker ontstaat. En als er al sprake is van kanker maakt vroege opsporing effectieve behandeling in de meeste gevallen mogelijk. In Nederland worden vrouwen tussen de dertig en zestig jaar eens per vijf jaar uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. Zij laten bij de huisarts een uitstrijk maken (doorgaans doet de praktijkassistente dat), die in het laboratorium wordt onderzocht. Dit gebeurt met cytologie: microscopisch celonderzoek. Worden er licht afwijkende cellen gevonden dan krijgt de betrokken vrouw het advies voor twee vervolgstrijken. Doet de screening ernstige afwijkingen vermoeden dan volgt direct verwijzing naar een gynaecoloog voor diagnostiek (colposcopie, biopsie) en zo nodig behandeling.

Vergeleken met andere landen is het Nederlandse screeningsprogramma sober maar effectief. In het kader van het Nederlandse bevolkingsonderzoek kunnen vrouwen zeven keer een uitstrijk laten maken tegenover meer dan vijftig keer in sommige andere landen. Toch komt baarmoederhalskanker hier betrekkelijk weinig voor en is het sterftecijfer laag.

Zwakke punten van het bevolkingsonderzoek

Onderzoek wijst uit dat de gevoeligheid van cytologische screening voor het opsporen van baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan groter wordt naarmate de leeftijd van de vrouw stijgt. Dat betekent dat cytologie het minst werkzaam is bij de groep die het langst baat kan hebben van screening (jonge vrouwen). Bovendien is cytologische screening weinig gevoelig voor voorstadia

van het adenocarcinoom, een tumorvorm die ongeveer twintig procent van de gevallen van baarmoederhalskanker betreft.

Behalve de gevoeligheid laat ook de specificiteit van cytologische screening te wensen over. In verhouding tot het aantal vrouwen bij wie baarmoederhalskanker wordt voorkomen, worden er veel afwijkingen gevonden die zich nooit tot kanker zouden ontwikkelen.

Een ander punt is de opkomst: al jaren doet ongeveer 66 procent van de vrouwen die een uitnodiging ontvangen mee aan het bevolkingsonderzoek en wordt uiteindelijk binnen vijf jaar 79 procent van de doelgroep bereikt. Ruim de helft van de gevallen van baarmoederhalskanker doet zich voor bij vrouwen die niet of onregelmatig meedoen aan de screening. Met een grotere opkomst is dus de meeste gezondheidswinst te halen. De opkomst is laag onder jongere vrouwen, vrouwen van niet-westerse herkomst, met lagere sociaaleconomische status of stedelijker woonomgeving.

Ook de bewaking van de follow-up na een afwijkende screeningsuitslag heeft verbetering. Dit wordt nu aan de vrouw zelf overgelaten, zij het met een herinnering vanuit het laboratorium aan de huisarts indien een herhaal- of verwijzadvies niet is opgevolgd (*fail safe system*). Recent onderzoek wees uit dat desondanks bij een kwart van de vrouwen bij wie baarmoederhalskanker werd vastgesteld, sprake was van grote vertraging tussen het tijdstip waarop de eerste afwijkende uitstrijk werd geconstateerd en het vaststellen van de diagnose.

Nieuwe technieken

HPV-vaccinatie

Nederland is in 2009 begonnen met vaccinatie van meisjes tegen het humaan papillomavirus (HPV), het virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt. Toch blijft screening onverminderd nodig. In de eerste plaats om de huidige doelgroep (die niet gevaccineerd is) te blijven beschermen. Het duurt nog veertig jaar voordat de laatste lichte niet-gevaccineerde vrouwen de leeftijd bereikt waarop het screeningsprogramma eindigt. In de tweede plaats omdat pas net met vaccinatie begonnen is waardoor veel vrouwen nog niet beschermd zijn. Het duurt nog zo'n vijftien jaar voordat de eerste gevaccineerde meisjes de leeftijd bereiken waarop het screeningsprogramma begint. Ten derde veroorzaken de twee typen van het virus (HPV) waartegen gevaccineerd wordt, samen ongeveer 70 procent van de baarmoederhalskankers. Dat betekent dat vaccinatie met de huidige vaccins niet

alle gevallen kan voorkomen. Bovendien laat lang niet iedereen die tot de doelgroep hoort, zich vaccineren.

Dunnelaagcytologie

Dunnelaagcytologie is een nieuwe techniek om het uitstrijkpreparaat te fixeren. Dit verbetert de kwaliteit van de uitstrijken en heeft praktische voordelen. De techniek is echter niet aantoonbaar gevoeliger dan de gebruikelijke methode en vergroot wel het aantal foutpositieve uitstrijken. De technologie is duurder en biedt geen oplossing voor de zwakke plekken van de huidige cytologie. En omdat de kwaliteit van de uitstrijken in Nederland al hoog is (één tot twee procent is 'niet te beoordelen') is de toegevoegde waarde klein. De technologie wordt in Nederland al op grote schaal toegepast als primaire screeningsmethode, maar dit is volgens de commissie onwenselijk omdat het wetenschappelijk ongegrond en niet kosteneffectief is.

Computerondersteunde screening

Dunnelaagcytologie maakt het mogelijk de screening deels te automatiseren. Recent onderzoek in Engeland wijst echter uit dat computerondersteunde screening een ongunstige invloed heeft op de testprestaties en de kosteneffectiviteit van de screening.

HrHPV-test

Omdat er zo'n sterk oorzakelijk verband is tussen een aanhoudende hrHPV-infectie en het ontstaan van baarmoederhalskanker, zijn er tests ontwikkeld op het genetisch materiaal van hrHPV. Daarmee kunnen alle hoogrisicotypen worden opgespoord. Een groot aantal studies wijst uit dat hrHPV-screening aanzienlijk gevoeliger is voor baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan dan cytologie. Experimentele studies tonen aan dat hrHPV-screening vrouwen met voorstadia eerder opspoot en beter beschermt tegen baarmoederhalskanker. Na een negatieve hrHPV-test is de kans op afwijkingen jarenlang gering en aanzienlijk kleiner dan na niet-afwijkende cytologie.

De grotere gevoeligheid van hrHPV-screening heeft als prijs dat de test minder specifiek is, waardoor meer vrouwen vervolgonderzoek ondergaan. Zo stijgt de kans dat een vrouw ooit naar een gynaecoloog verwezen wordt van 3,3 naar 3,5 procent.

Thuistest

Nog een nieuwe ontwikkeling is de thuistest, waarmee vrouwen zelf een uitstrijk kunnen afnemen. Dit biedt vrouwen die niet naar de huisarts zijn gegaan voor een uitstrijk, alsnog de kans deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Het staat niet vast of het voordeel biedt de thuistest aan alle vrouwen van de doelgroep aan te bieden.

Advies: nieuwe opzet bevolkingsonderzoek

1 HrHPV-test als primaire screeningstest

De commissie adviseert van cytologie over te stappen op hrHPV als primaire screeningstest. Deze test beschermt beter tegen kanker. Voor de vrouw zelf verandert deze overstap niets aan 'het uitstrijkje'.

Het is van belang dat de test klinisch valide en betrouwbaar is: er bestaan veel tests die verschillen in prestaties. Bij de ideale test gaat het er bij screening niet om dat hij alle hrHPV-infecties opspoot, maar wel dat hij relevante afwijkingen aan het licht brengt. De Nederlandse Vereniging Voor Pathologie heeft in juni 2010 richtlijnen geformuleerd met eisen waaraan de hrHPV-test en het laboratorium moeten voldoen om de kwaliteit te waarborgen.

2 Triage met cytologie

Uit oogpunt van kwaliteit rekent de commissie triage – (schifting, selectie) het vervolgonderzoek na een positieve hrHPV-test – uitdrukkelijk tot het screeningsprogramma. Om onnodig onderzoek te voorkomen, moet namelijk bij een positieve hrHPV-test een tweede test gedaan worden om nauwkeuriger te voorspellen of er sprake is van een relevante afwijking. Cytologie is hiervoor geschikt. Vrouwen hoeven hiervoor niet opnieuw naar de huisarts omdat het uitstrijk materiaal gebruikt kan worden voor zowel de hrHPV-test als voor cytologie. Laat de cytologische triagetest ook afwijkingen (\geq Pap2) zien, dan krijgt de betrokken vrouw direct een verwijlsadvies voor diagnostiek en zo nodig behandeling. Laat de triagetest geen afwijkingen zien, dan luidt het advies na een half jaar een nieuwe uitstrijk (voor cytologie) te laten maken.

3 *Minder screeningsronden*

Omdat de hrHPV-test ernstige afwijkingen eerder opspoor en het risico op baarmoederhalskanker daardoor langer verlaagd is na een negatieve test, hoeft de screening minder vaak plaats te hebben. In plaats van zeven keer (zoals in het huidige bevolkingsonderzoek) zou vijf keer screenen genoeg zijn. De commissie beveelt aan om vrouwen tussen de dertig en de veertig iedere vijf jaar uit te (blijven) nodigen, en vrouwen tussen de veertig en de zestig iedere tien jaar (dus screenen in de leeftijd van 30, 35, 40, 50 en 60 jaar). De beginleeftijd zou op dertig moeten blijven liggen. Screenen van vrouwen onder de dertig leidt tot veel foutpositieve uitkomsten, overdiagnose en onnodige behandeling. Ook is het niet doelmatig vrouwen boven de 60 te blijven screenen. Wel adviseert de commissie vrouwen van 40, 50 of 60 jaar die positief testen voor hrHPV en bij triage op 0 en 6 maanden negatieve cytologie hebben, na vijf jaar nog eens te screenen.

4 *Bevorderen van de opkomst*

Om de opkomst te bevorderen, juist van beperkt deelnemende subgroepen zoals jonge en allochtone vrouwen, adviseert de commissie in de eerste plaats dat de screeningsorganisaties waar mogelijk meer huisartsen meer betrekken bij het uitnodigen voor het bevolkingsonderzoek. Het meest effectief is als de huisarts de uitnodiging verstuurt, alternatief is dat de huisarts vrouwen die niet reageren, een herhalingsoproep stuurt. Het verdient de voorkeur een concrete datum en tijdstip te vermelden in de uitnodigingsbrieven. De brief moet dan wel ruime mogelijkheden bieden om zo nodig een andere afspraak te maken. De termijn waarop vrouwen die niet reageren een herinnering krijgen, moet omlaag naar ongeveer zes weken (in plaats van na zes maanden).

Tot slot adviseert de commissie om vrouwen die ook niet op de herinnering reageren, na drie tot zes maanden een thuistest aan te bieden. Dit vangnetscenario vraagt zorgvuldige invoering en evaluatie. Het is namelijk niet de bedoeling dat vrouwen die wel van plan zijn mee te doen aan het bevolkingsonderzoek hun uitnodiging laten liggen in afwachting van de thuistest, omdat dit een averechts effect zou kunnen hebben op de doelmatigheid en effectiviteit van het screeningsprogramma. Zo is in sommige studies de thuistest vaker foutpositief dan een hrHPV-test afgenomen door een arts of praktijkassistente.

Het staat niet vast of het voordelen biedt om de thuistest aan de gehele doelgroep (niet alleen aan non-respondenten) aan te bieden, als keuzemogelijkheid in plaats

van een hrHPV-test bij de huisarts. De commissie adviseert om in een proefregio te onderzoeken of deze benadering toegevoegde waarde heeft, in termen van opkomst, opbrengst en kosteneffectiviteit, vergeleken met het door haar geadviseerde screeningsprogramma.

5 *Bewaking van de follow-up*

Een effectiever screeningsprogramma vraagt om betere bewaking van de follow-up na een afwijkende screeningsuitslag dan met het huidige *fail safe system*. De commissie adviseert de screeningsorganisaties te betrekken bij het oproepen van vrouwen die na zes maanden in aanmerking komen voor follow-up. Een uitnodigingsbrief met een concrete afspraak lijkt het meest effectief.

6 *Kosteneffectiviteit*

Modelberekeningen wijzen uit dat bevolkingsonderzoek met het screenings-schema dat de commissie voorstelt aan de minister in vergelijking met het huidige bevolkingsonderzoek jaarlijks 75 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker en achttien sterfgevallen door deze ziekte extra kan helpen voorkomen, zonder de kosten te verhogen.

7 *Uitvoering*

De commissie beseft dat invoering van het voorgestelde screeningsprogramma ingrijpende gevolgen heeft. Dit geldt zeker voor de ruim veertig laboratoria die nu bij de screening betrokken zijn en in enkele gevallen voornamelijk cytologie verrichten. Vooral de eerste vijf jaar na de overstap zullen meer vrouwen naar een gynaecoloog worden verwezen. Daarom is een goede planning van de capaciteit voor colposcopie noodzakelijk.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07.

The Netherlands has a good cervical cancer screening programme. Nevertheless, there are ways in which cervical cancer prevention might be improved. A new test method is available, for example; participation amongst women in certain subgroups could be increased and follow-up for screen-positive women could also be improved. In this report, the Health Council reviews developments in this field and gives advice on reshaping of the screening programme.

Cervical cancer and the associated screening programme

In the Netherlands, more than 700 women a year develop cervical cancer: 2 per cent of all new cancer cases in women. More than half of the women in question are less than fifty years old. The average five-year survival rate in the Netherlands is 67 per cent. Each year, between 200 and 250 women in our country die of cervical cancer. Without a screening programme, the figures would be at least 2 times higher.

It is estimated that, in 2005, cervical cancer cost the Dutch health care system 55 million euros. In 2008, the cost of screening for the disease was 30 million euro.

Disease causation

Cervical cancer is caused by infection with a high-risk genotype of the human papilloma virus (hrHPV), which is transmitted by sexual contact. During the course of their lives, most women (and men) will have at least one hrHPV infection. The virus is most common in the young. The large majority of infections clear spontaneously and do not lead to the development of any cellular or tissue abnormalities. However, the longer an infection persists, the greater the likelihood that changes will take place in the epithelial cells and that the precursor of cervical cancer – cervical intraepithelial neoplasia (CIN) – will develop. Because it takes about fifteen years for cervical cancer to develop and manifest itself, the disease is an ideal ‘candidate’ for screening.

Screening

If treatment is provided when CIN is detected, it is possible to prevent cancer. Furthermore, invasive cervical cancer can usually be treated effectively if detected early. In the Netherlands, therefore, women between the ages of thirty and sixty are invited to undergo screening once every five years. This involves having a so-called ‘Pap smear test’ at the GP’s surgery. Smear taking is typically performed by the practice assistant and the collected sample is analysed at a pathology laboratory. The analysis technique employed is cytological; in other words, it consists of microscopic study of the sampled cells. If the cells exhibit mild abnormalities, the woman is advised to undergo two follow-up tests. If serious abnormalities are suspected, the woman is immediately referred to a gynaecologist for diagnostic examination (colposcopy, biopsy) and, if appropriate, treatment.

By comparison with the approach taken in most other countries, the Netherlands’ cervical cancer screening programme is low-key but effective. Under the Dutch system, a woman may undergo seven smear tests, whereas her counterparts in some countries may be tested more than fifty times. Despite the relative infrequency of the testing, cervical cancer is less common in the Netherlands than in most other countries.

Weaknesses of the current arrangements

Research has shown that the sensitivity of cytological screening for the detection of high-grade CIN or cervical cancer increases as the age of the subject increases. Consequently, cytology is least efficacious for the group that can potentially

derive the most prolonged benefit from effective screening, namely young women. Furthermore, cytological screening is not a particularly effective means of detecting the precursors of adenocarcinomas, which account for about 20 per cent of cervical cancer cases.

Another drawback of cytological screening is that it lacks high specificity. Relative to the number of cervical cancer cases prevented, a large number of abnormalities are detected which would never lead to cancer.

Participation rates in the existing programme are also suboptimal. For a long time, attendance has been about 66 per cent. Ultimately, five-year coverage in the eligible target population reached 79 per cent in 2008; the difference being due to smear-taking outside the screening programme. More than half of the women who develop cervical cancer have not attended for screening, or their attendance has been sporadic. Increasing participation is therefore the best way of maximising the programme's public health benefit. Participation is low amongst younger women, women of non-western origin, women of lower socio-economic status or women who live in cities.

Follow-up compliance also requires improvement. Screen-positive women are expected to make an appointment for follow-up testing themselves. Recent research has shown that a quarter of women diagnosed with cervical cancer have experienced a long delay between their first abnormal smear test and their ultimate diagnosis, despite the existing fail safe system (a reminder sent to the non-attendees' GPs).

New techniques

HPV vaccination

In 2009, the Netherlands started vaccinating girls against human papilloma virus (HPV), the virus that causes cervical cancer. Nevertheless, screening remains very important. It is needed first to provide continued protection of the existing target group (women who have not been vaccinated). It will be another forty years before the youngest cohort of unvaccinated women reach the age at which participation in the screening programme ends. Second, screening is needed because vaccination has only just started, meaning that many women are not yet protected. It will last at least fifteen years before the first women vaccinated in adolescence reach the programme entry age. Third, the vaccine has been aimed to protect against the two high-risk types of HPV (HPV16 and 18) which

together cause about 70 per cent of all cervical cancers. Hence, administration of the existing vaccines cannot prevent all cervical cancer. Moreover, by no means all members of the target group submit to vaccination.

Liquid-based cytology

Liquid-based cytology (LBC) was developed as an alternative for the conventional Pap test. The technique increases the quality of the sample and has practical advantages. However, LBC is not demonstrably more sensitive than conventional cytology, and it has the disadvantage of increasing the number of false positives. The technique is also more expensive and not a solution for the weaknesses of conventional cytology in the existing screening programme. Moreover, the quality of cervical smears is already high in the Netherlands (1 to 2 per cent 'unsatisfactory'), meaning that the added value provided by the new technique is modest. LBC is already widely used in the Netherlands as a primary screening method, but the Committee takes the view that the technique's adoption is neither evidence-based nor cost-effective.

Computer-aided screening

LBC makes it possible to semi-automate the screening process. However, recent research in the UK found that computer-aided screening was associated with significantly reduced sensitivity, combined with uncertainty over cost-effectiveness.

HrHPV test

Because there is a very strong causal relationship between persistent hrHPV infection and the development of cervical cancer, tests have been developed, which can detect HPV DNA. This enables all high-risk genotypes of the virus to be detected. Numerous studies have shown that hrHPV screening is a considerably more sensitive method of detecting cervical lesions than cytology. Experimental studies have shown that hrHPV screening leads to the earlier detection of and better protection against the disease. The long-term risk of high-grade CIN or cervical cancer is considerably lower following a negative hrHPV test than following negative cytology.

Although hrHPV screening is more sensitive, it is also less specific. This means that more women need follow-up examinations. The life-time risk of being referred for colposcopy increases from 3.3 to 3.5 per cent.

Self-sampling

Another new development is the availability of self-sampling kits, which enable women to take their own smear tests at home. Offering self sampling of cervico-vaginal material for hrHPV testing to women who did not attend regular screening proved to be an effective method of increasing coverage in a screening programme. The added value of offering self-sampling as an alternative for a physician-taken smear to women invited for regular screening is unknown.

Recommendations: screening programme reform

1 *HrHPV testing*

The Committee recommends that hrHPV testing should replace cytology as the primary screening method. HrHPV testing affords better protection against cervical cancer than cytology. A switch would have no practical consequences for subjects, from whom samples would be collected by smear taking as before.

It is of crucial importance that the hrHPV test is clinically valid and reliable: various tests are available, which differ in terms of test performance. What matters is not that the chosen test is capable of detecting all hrHPV infections, but that it detects only those hrHPV infections that are associated with high-grade CIN or cancer. In June 2010, the Netherlands Pathology Society published guidelines for hrHPV test requirements and validation.

2 *Cytology triage*

With a view to ensuring high quality, the Committee regards triage – the sorting and selection of women whose hrHPV test results are positive – as an essential element of the screening process. To prevent unnecessary colposcopy referrals, hrHPV-positive women should not be offered colposcopy immediately but should be further stratified by means of triage testing and repeat testing. It is appropriate to use cytology for this purpose. This does not involve the subject making another visit to the GP, because either the sample used for the hrHPV test can be re-used for cytology, or a cervical smear has already been made when a scrape for screening was taken (co-collection). If cytological abnormalities (\geq BMD) are observed, immediate referral should follow for diagnosis and, where appropriate, treatment. If no abnormalities are observed in triage, the subject should be offered follow-up testing (cytology) at six months.

3 *Screening frequency*

The implementation of hrHPV testing leads to earlier detection of CIN3+ lesions. This permits an extension of the screening interval. The Committee believes that the lifetime number of screening tests should be reduced from seven to five. It is proposed that, for women between the ages of thirty and forty, the interval should remain five years; thereafter, it should increase to ten years. Hence, women would be tested at the ages of thirty, thirty-five, forty, fifty and sixty. Thirty is still regarded by the Committee as the right age for beginning cervical screening. The screening of younger women leads to a high proportion of false positive results, overdiagnosis and unnecessary treatment. Nor does the Committee see any reason to extend screening to women over the age of sixty. However, it is advisable that, if a woman's hrHPV test result at the age of forty, fifty or sixty is positive, but no abnormalities are detected in cytological triage at baseline and after six months, the woman should be re-screened after five years.

4 *Promoting participation*

In order to promote participation, particularly amongst subgroups whose members are currently less likely to participate, such as young or ethnic minority women, the Committee recommends first that the screening organisations should involve more GPs in the call and recall system. The response rate is highest when the GP issues the (re)invitation; the next best approach is when the GP sends a reminder to women not responding to the initial invitation (sent by the screening organisation). It is preferable that the invitation letter should include a pre-fixed, modifiable appointment. The interval before a woman who does not respond is sent a reminder should be reduced from six months to roughly six weeks.

Finally, the Committee recommends that, after three to six months, a device for self collection of cervico-vaginal material should be sent to women who do not attend regular screening. The used test kit can be sent by mail to the laboratory for hrHPV testing. This safety net plan requires careful introduction and evaluation. The Committee has taken the position that at present women who would otherwise have attended for testing are inclined to ignore their invitations and simply wait for the self sampling kit. If such behaviour became established, it may impact negatively on the efficiency and effectiveness of the screening programme: some studies have found that false positives are more common in the context of self sampling than when hrHPV tests are performed on samples taken by doctors and practice assistants.

It is not clear whether there is any advantage in offering self sampling kits to the entire target group (as opposed to non-respondents only), so that women may choose to test themselves at home, rather than go to their GPs. The Committee advises conducting a regional trial with a view to establishing whether this approach is preferable to the programme design described above in terms of participation, yield of high-grade lesions and cost-effectiveness.

5 *Follow-up compliance*

In order to make the screening programme more effective, compliance to follow-up should be increased. The Committee recommends that the screening organizations be involved in contacting women if follow up is needed. Offering pre-fixed, changeable appointments is expected to increase attendance.

6 *Cost-effectiveness*

Modelling indicates that the programme design described above may be expected to prevent 75 more cases of cervical cancer and eighteen more deaths from cervical cancer than the existing programme design, without increasing the cost.

7 *Implementation*

The Committee recognises that the introduction of its proposed programme design will have significant implications. The recommended changes would certainly impact on the forty-plus laboratories involved in sample analysis (a few of which focus primarily on cervical cytology). Furthermore, particularly in the first five years after the introduction of hrHPV screening, there would be more colposcopy referrals and more follow up testing of women after six months. However, the changes may be expected to have health benefits in the form of the reduced incidence of cervical cancer and false negative test results.

Inleiding

Nederland heeft een goed bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('het uitstrijkje'), zeker in vergelijking met het buitenland. Er doen zich echter verschillende ontwikkelingen voor die kansen bieden om de preventie van baarmoederhalskanker verder te verbeteren. Zo dienen zich naast een nieuw vaccin nieuwe screeningstests aan, mogelijkheden om het vervolgonderzoek na een afwijkende screeningstest te verbeteren en kansen om de opkomst te vergroten onder bepaalde subgroepen, zoals vrouwen tussen de dertig en veertig jaar of van niet-westerse herkomst.

1.1 Adviesaanvraag

Deze ontwikkelingen waren 20 maart 2007 aanleiding voor de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de Gezondheidsraad advies te vragen. De adviesaanvraag is te vinden in bijlage A. Om de adviesvragen te beantwoorden stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad op 10 juli 2007 de Commissie Bestrijding baarmoederhalskanker in. De huidige samenstelling van de commissie staat in bijlage B. Op verzoek van de minister bracht de raad, op 31 maart 2008, eerst advies uit over vaccinatie tegen baarmoederhalskanker.¹ Het tweede, nu voorliggende advies, gaat over screening.

1.2 Samenhang tussen vaccinatie en screening

In haar eerste advies deed de commissie de aanbeveling vaccinatie tegen baarmoederhalskanker op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma, en die vaccinatie aan te bieden aan meisjes van twaalf jaar, met een eenmalig inhaalprogramma voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar oud.¹ De minister heeft deze aanbevelingen overgenomen.

Toch blijft screening onverminderd nodig. In de eerste plaats voor de huidige doelgroep (die niet gevaccineerd is). Het duurt nog veertig jaar voordat de laatste lichte niet-gevaccineerde vrouwen de leeftijd bereikt waarop het screeningsprogramma eindigt. In de tweede plaats omdat pas net met vaccinatie begonnen is waardoor veel vrouwen nog niet beschermd zijn. Het duurt nog vijftien jaar voordat de eerste gevaccineerde meisjes de leeftijd bereiken waarop het screeningsprogramma begint, en ten minste vijftien jaar voordat het vaccinatieprogramma effect heeft op de incidentie van baarmoederhalskanker en voorloperafwijkingen daarvan. Ten derde veroorzaken de twee typen van het virus (HPV) waartegen gevaccineerd wordt, samen ongeveer 70 procent van de baarmoederhalskankers. Dit betekent dat vaccinatie met de huidige vaccins nooit alle gevallen kan voorkomen. Bovendien laat lang niet iedereen die tot de doelgroep hoort, zich vaccineren. Het voorliggende advies heeft dan ook als uitgangspunt dat vaccinatie voorlopig nog geen invloed heeft op de screening.

1.3 Belangrijkste aandachtspunten

Van vaccinatie verwacht de commissie voordeel op lange termijn. Op korte en middellange termijn moet de winst komen van verbetering van het screeningsprogramma zelf en van het ontwikkelen van een strategie om vrouwen te bereiken die nu geen gebruikmaken van het screeningsprogramma. Zo is er nu de hrHPV-test beschikbaar, een test waarbij niet meer gekeken wordt naar de aanwezigheid van afwijkende cellen in de uitstrijk maar naar de aanwezigheid van DNA-materiaal van de hoogrisicotypen van het HPV. Daarnaast biedt een 'thuis-test' perspectief om de opkomst te bevorderen. Met een thuis-test kunnen vrouwen thuis zelf materiaal van baarmoederhals/vagina afnemen dat in het laboratorium wordt onderzocht op hrHPV.

1.4 Normatief kader

In 1968 hebben Wilson en Jungner in opdracht van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) tien criteria voor verantwoord bevolkingsonderzoek geformuleerd.² Later hebben diverse auteurs en instanties die criteria verder ontwikkeld en aangepast. Zo beschreef de Gezondheidsraad in 2008 een normatief kader ten dienste van besluitvorming over het wel of niet invoeren van een bevolkingsonderzoek.³ De commissie neemt dit kader als uitgangspunt voor haar advies.

Samengevat gaat het om de volgende criteria:

- screening moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem
- nut: het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende aandoening bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening (voor henzelf of voor anderen) altijd ook kan hebben
- betrouwbaar en valide instrument: de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd
- respect voor autonomie: deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moeten in overeenstemming zijn met patiëntenrechten
- doelmatig gebruik van middelen: met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

De commissie vindt deze uitgangspunten van groot belang omdat zij goed beseft hoeveel belasting screening teweegbrengt voor de deelnemers – emotioneel, fysiek –, terwijl naar verhouding weinig deelnemers profijt van screening – in dit geval het voorkómen van baarmoederhalskanker, extra levensjaren – kunnen hebben, afgezien van geruststelling door een ‘negatieve’ (gunstige) screeningsuitslag.

Het kader is overigens geen beslissingsmodel dat alleen maar hoeft te worden afgevinkt om tot een juiste conclusie te leiden. Beoordeling van screening blijft een complexe zaak, waarin onvermijdelijk ruimte is voor verschillende afwegingen en interpretaties. De centrale eis van een gunstige verhouding tussen voor-

en nadelen kijkt naar het nut van screening voor individuele deelnemers. Pas als vervolgens de vraag gesteld wordt of een bepaalde vorm van screening door de overheid beschikbaar gesteld moet worden, komt het collectieve perspectief voorop te staan. De vraag is dan of het probleem waarop de screening gericht is belangrijk genoeg is, of het aanbod verantwoord kan worden in termen van kosteneffectiviteit, en hoe, bij beperkte middelen, prioriteiten moeten worden gesteld.

1.5 Opbouw van het advies

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de ziektelast en sterfte door baarmoederhalskanker en beschrijft het ziekteproces. Hoofdstuk 3 schetst de voorgeschiedenis en huidige opzet van het screeningsprogramma in Nederland en geeft een beeld van de actuele situatie betreffende screening in het buitenland. In hoofdstuk 4 komt aan de orde waar verbetering nodig is in het screeningsprogramma. Hoofdstuk 5 bespreekt nieuwe technieken voor screening op baarmoederhalskanker, met name het testen op DNA van hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus (hrHPV). Hoofdstuk 6 gaat in op de mogelijkheid de deelnamegraad te vergroten. Het slothoofdstuk bevat de aanbevelingen van de commissie voor de nieuwe opzet en uitvoering van het screeningsprogramma.

Eerder noemde de commissie al als bijlage de adviesaanvraag (bijlage A) en de samenstelling van de commissie (bijlage B). Bijlage C bevat een verklarende woordenlijst. In de bijlagen D en E rapporteren onderzoekers van het Erasmus MC te Rotterdam respectievelijk het VUmc te Amsterdam over de belangrijkste uitkomsten van modellering en kosteneffectiviteitsanalyse van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland.

Ziektelast en ziekteproces

2.1 Ziektelast

Incidentie

Mondiaal is baarmoederhalskanker na borstkanker de vaakst optredende vorm van kanker bij vrouwen.⁴ Ongeveer 80 procent van de nieuwe gevallen van deze ziekte doet zich voor in ontwikkelingslanden (<http://globocan.iarc.fr/>), waar doorgaans geen sprake is van screeningsprogramma's. Zonder screening zou er in landen waar wel gescreend wordt, sprake zijn van een aanzienlijk groter volksgezondheidsprobleem dan nu.⁵

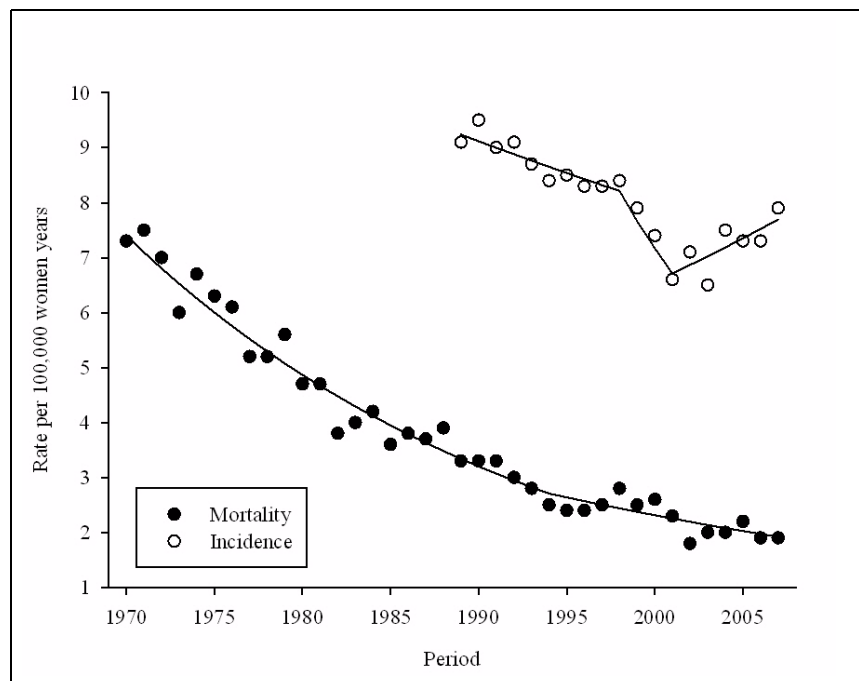
In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 700 vrouwen – de adviesaanvraag (anno 2007, bijlage A) vermeldt 600 vrouwen – baarmoederhalskanker vastgesteld (<http://nkr.ikcnet.nl>); twee procent van alle nieuwe gevallen van kanker bij vrouwen. In ruim de helft van de gevallen gaat het om vrouwen onder de vijftig jaar. Het incidentiecijfer (dit wil zeggen: het jaarlijkse aantal nieuwe patiënten met baarmoederhalskanker per 100.000 vrouwen) bedraagt gemiddeld 8,4 en bereikt een piek tussen de 35 en 45 jaar. Wanneer dit incidentiecijfer voor de vergelijkbaarheid (met het buitenland, in de tijd) wordt uitgedrukt als *European Standardized Rate* (ESR) komt dit overeen met een ESR van 7,5 per 100.000. Hiermee neemt Nederland naar verhouding een bijzonder gunstige positie in.⁶ Tussen 1989 (het eerste jaar van de landelijke kankerregistratie) en 2003 daalde

de incidentie met bijna een derde (van 9,1 naar 6,5 per 100.000 vrouwen (ESR)). Aan deze daling lijkt een einde te zijn gekomen (figuur 1).⁷ Het incidentiecijfer steeg tot 8,0, maar daarna was er weer een daling tot 7,5 per 100.000 (ESR) in 2009 (<http://nkr.ikcnet.nl>).

Behandeling

Wanneer een voorstadium van baarmoederhalskanker wordt ontdekt, kan behandeling het ontstaan van kanker voorkomen. Zelfs wanneer er al sprake is van kanker maar de aandoening nog in een vroeg stadium verkeert, is effectieve behandeling mogelijk met excisie van de overgangszone tussen baarmoedermond en baarmoederhals.

Als de ziekte niet tijdig wordt vastgesteld, zal ingrijpendere behandeling met radicale chirurgie, chemoradiatie of bestraling in combinatie met hyperthermie moeten plaatshebben (www.oncoline.nl). Behandeling kan dan, ook als genezing wordt bereikt, levenslang gevolgen hebben zoals onvruchtbaarheid, seksuele



Figuur 1 Join point regressieanalyse van de incidentie en sterftcijfers (European standardized rates) van baarmoederhalskanker in Nederland, 1970/1989-2007.⁷

problemen, problemen bij het plassen en bij de ontlasting, en lymfoedeem van de benen.

Overleving

De overlevingskans van patiënten met baarmoederhalskanker hangt af van de uitgebreidheid van het ziekteproces op het moment van de diagnosestelling. Is de tumorgroei nog beperkt (micro-invasief, FIGO-stadium IA), dan is de vijfjaars-overleving 98 procent; heeft de tumor uitzaaiingen op afstand (FIGO-stadium IVB), dan is de vijfjaarsoverleving nog maar 7 procent. Ook het tumorweefsel-type (zie paragraaf 2.2) is van belang; de prognose is bij een adenocarcinoom ongunstiger dan bij een plaveiselcelcarcinoom.⁸

Gemiddeld is de vijfjaarsoverleving in Nederland 67 procent (<http://nkr.ikc-net.nl>).⁹ Jaarlijks overlijden 200 tot 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker (244 in 2008, 209 in 2009 <http://statline.cbs.nl>). In de afgelopen decennia daalde het sterftecijfer voor baarmoederhalskanker van 3,3 per 100.000 vrouwen per jaar (gemiddelde van 1989-1991, ESR) naar 2,0 per 100.000 (gemiddelde van 2006-2008).

De kosten van de Nederlandse gezondheidszorg voor baarmoederhalskanker in 2005 worden geraamd op 55 miljoen euro (www.kostenvanziekten.nl, meest recente gegevens¹⁰) en van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker op 30 miljoen euro (2008).

2.2 Ziekteproces

Baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom) heeft een langdurig voorstadium, dat voor een patholoog goed herkenbaar is en betrekkelijk eenvoudig is te behandelen. Door die omstandigheden leent deze aandoening zich goed voor screening. Het plaveiselcelcarcinoom (bijna 80 procent van de nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker) en het adenocarcinoom (ongeveer 20 procent¹¹) zijn de belangrijkste tumorvormen. Wanneer de commissie in dit advies spreekt over baarmoederhalskanker, bedoelt zij alle categorieën samen. Alleen als het nodig is maakt de commissie onderscheid.

2.2.1 Verband tussen virus en ziekte

In een mondiaal project kon HPV-DNA worden aangetoond in 99,7 procent van de baarmoederhalskankers.¹² Algemeen wordt als vaststaand aangenomen dat nagenoeg in alle gevallen baarmoederhalskanker door een HPV-infectie wordt

veroorzaakt.¹³ Het is het sterkste bekende verband tussen een omgevingsfactor en kanker bij de mens¹⁴ en de eerst aangetoonde noodzakelijke factor bij het ontstaan van kanker bij de mens. Zonder hrHPV geen baarmoederhalskanker.¹²

Van HPV zijn op dit moment echter meer dan 160 genotypen bekend. Niet alle typen veroorzaken baarmoederhalskanker; ten minste dertien HPV-genotypen zijn wel kankerverwekkend¹⁵ en worden aangeduid als hrHPV.

Deze bevindingen baanden de weg naar de ontwikkeling van een nieuwe screeningstest op baarmoederhalskanker (zie verder paragraaf 5.3).

2.2.2 Optreden van HPV-infecties

Overdracht van HPV heeft plaats tijdens seksueel contact.¹⁶ Het is niet waarschijnlijk dat andere manieren van overdracht een rol van betekenis spelen.^{16,17} Uiteindelijk krijgen de meeste vrouwen (en mannen) in hun leven ten minste een keer een hrHPV-infectie. Het gaat om zo'n 80 procent.¹⁸ Door dit hoge percentage is het moeilijk specifieke risicofactoren aan te wijzen, anders dan seksueel actief (geweest) zijn. Het gebruik van condooms door mannelijke seksuele partners vermindert de kans op overdracht van het virus – met 70 procent bij consequent condoomgebruik.¹⁹ Condoomgebruik leidt verder minder vaak tot afwijkingen bij een chronische HPV-infectie en vaker tot genezing ('klaring') van HPV-infecties en, mocht het toch tot afwijkingen komen, vaker tot regressie van voorstadia van baarmoederhalskanker.^{20,21}

Het virus komt het meest voor bij jongeren (tabel 1).^{22,23} De (punt)prevalentie (het aantal personen met hrHPV op een bepaald moment) stijgt aanvankelijk met de leeftijd, bereikt in Nederland een piek van zo'n 24 procent rond het 22ste jaar, daalt weer tot het 45ste jaar om daarna onder een niveau van 3 procent te blijven.^{22,24} Bij deelnemers aan proefbevolkingsonderzoek in Nederland (leeftijd 30-60 jaar) was de prevalentie gemiddeld 4 tot 5 procent in de eerste screeningsronde en 3,4 procent in de tweede ronde.^{25,26} Bij herhaald onderzoek blijkt dat binnen twee jaar de helft van de jongvolwassenen ten minste een keer een

Tabel 1 Prevalentie van hrHPV-infecties in Nederland, bepaald met een klinisch gevalideerde test (GP5+/6+-PCR). POBASCAM²²

Leeftijd (jaren)	Aantal vrouwen	hrHPV-positief: n (%)
18-24	482	102 (21,2)
25-34	10.828	1.161 (10,7)
35-44	15.303	753 (4,9)
45-54	11.556	321 (2,8)
55-65	7.193	184 (2,6)

HPV-infectie heeft gehad. De kans op nieuwe infecties daalt met het stijgen van de leeftijd.²⁷

2.2.3 HPV-infecties en voorstadi  van baarmoederhalskanker

HPV-infecties duren doorgaans betrekkelijk kort en geven geen klachten.²⁸ De duur kan echter vertekend zijn door menginfecties van verschillende genotypes van het virus. In een Nederlandse studie werd de genotype-specifieke klaring onderzocht; dit wil zeggen de klaring van het hrHPV-type dat ook bij het eerste onderzoek werd aangetroffen. Zo gedefinieerd bedroeg de klaring 43 procent binnen zes maanden en 65 procent binnen achttien maanden voor vrouwen met een cytologisch normale uitstrijk.²⁹

Hoewel hrHPV-infecties maandenlang aanwezig kunnen zijn, veroorzaken zij in verreweg de meeste gevallen geen cel- of weefselafwijkingen. Hoe langer echter hrHPV-infecties bestaan, des te groter is de kans dat er veranderingen in de oppervlaktecellen ontstaan en op den duur premaligne afwijkingen van de baarmoederhals.²⁷ In samenhang hiermee bleek dat de klaring bij vrouwen met afwijkende cellen in de uitstrijk (41 procent na achttien maanden) trager was dan bij vrouwen zonder afwijkende uitstrijk (65 procent klaring na achttien maanden).²⁹

De (nog goedaardige) voorstadi  van baarmoederhalskanker worden aangeduid als cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Men onderscheidt: lichte (CIN1), matige (CIN2) en ernstige (CIN3) afwijkingen, gekenmerkt door een toenemend aantal afwijkingen in vorm en opbouw van de cellen van het normale weefsel. De commissie wijst hier op het verschil tussen *screeningsuitkomsten*, vastgesteld met celonderzoek (cytologie) van een uitstrijk, gedefinieerd aan de hand van de (naar Papanicolaou genoemde) Pap- en KOPAC-B-classificaties (tabel 2), en als CIN aangeduide *diagnoses*, vastgesteld met weefselonderzoek (histologie) van een biopt.

Wanneer een HPV-infectie wordt opgeruimd verdwijnen de bijbehorende weefselafwijkingen. Wanneer een HPV-infectie aanhoudt (persisteert), kan een infectie die tot productie van het virus leidt (productieve infectie) overgaan in een transformerende infectie, waarbij het epitheel meer gaat afwijken. Dit leidt tot hooggradige CIN. Hoewel ook deze afwijkingen vaak alsnog in regressie gaan – CIN2 gaat in de helft van de gevallen binnen twee jaar in regressie³⁰ – wordt deze kans bij CIN3 kleiner.

De kans op het ontstaan van CIN hangt samen met het aanhouden van de infectie. In cohortonderzoek in Costa Rica ontstonden CIN3-afwijkingen of erger (verder aangeduid als CIN3+) binnen drie jaar bij 11 procent van de vrouwen die

bij eerste onderzoek én na een jaar een positieve hrHPV-test hadden (+/+, een persisterende infectie), tegen 1,6 procent bij de uitslag -/+ (een nieuwe infectie), 0 procent bij +/- (een geklaarde infectie) en 0,3 procent bij -/- (geen hrHPV-infectie).³¹

2.2.4 Voorstadia en kanker

In de Portland-studie, een prospectief cohortonderzoek onder ruim 13.000 vrouwen boven de dertig, werd het tienjaarsrisico op CIN3+ bestudeerd in relatie tot cytologische afwijkingen en de aanwezigheid van hrHPV.³² Het risico op CIN3+ was 0,8 procent voor vrouwen met normale cytologie, 4 procent bij ASCUS (~Pap2) en 11 procent bij LSIL (~Pap3a). Voor hrHPV-positieve vrouwen hing het risico sterk af van het virustype. Bij HPV18 was het risico 15 procent, bij HPV16 was dit 20 procent, tegen amper 2 procent bij andere hrHPV-typen.³² Uit andere studies blijkt dat kanker door type 16, 18 of 45 gemiddeld op jongere leeftijd optreedt dan kanker door andere typen.³³⁻³⁵

De kansen op regressie of progressie naar kanker hangen af van de ernst van CIN.³⁶ Waarom in sommige gevallen progressie optreedt, is niet goed bekend, maar heeft hoogstwaarschijnlijk te maken met de staat van het immuunsysteem.¹⁴ Waarschijnlijk zijn verscheidene factoren bij virus en gastvrouw in samenhang bepalend voor het beloop, maar die factoren en hun samenhang zijn nog grotendeels onbekend. Risicofactoren voor baarmoederhalskanker zijn roken, multipariteit en gebruik van orale anticonceptiva gedurende ten minste vijf jaar.^{14,37} Het belang van deze risicofactoren is echter gering in vergelijking met het hebben van een persisterende hrHPV-infectie. De samenhang is te zwak om risicogroepen af te bakenen.

De rol van de leeftijd van de vrouw is onduidelijk. Canadese onderzoekers schatten – op basis van screenings- en incidentiegegevens – de kans op spontane regressie van CIN3 (*carcinoma in situ*) op 72 procent voor vrouwen onder de 40 jaar en op 47 procent voor vrouwen tussen de 40 en 65.³⁸ Een (zeker naar huidige maatstaven onethisch) onderzoek in Nieuw-Zeeland naar de lotgevallen van vrouwen bij wie CIN3 tussen 1955 en 1976 was vastgesteld maar niet behandeld – zonder informed consent (!) – wees uit dat na dertig jaar bij 31 procent progressie naar invasieve kanker was opgetreden.³⁹ Dit liep op tot 50 procent bij al langer bestaande CIN3. Er was echter geen aanwijzing dat het risico afhangt van de leeftijd van de vrouw. Uit Nederlands onderzoek bleek dat de kans op spontane klaring en regressie van cytologische afwijkingen niet afhangt van de leeftijd van de vrouw.⁴⁰

Ongeacht de leeftijd van de vrouw gaat een hrHPV-infectie meestal vanzelf over.^{27,41} Zonder interventie leidt uiteindelijk hoogstens één procent van alle hrHPV-infecties tot baarmoederhalskanker.^{42,43} Als dat gebeurt, duurt dit in de meeste gevallen ten minste vijftien jaar^{27,42,44,45} en dan duurt het nog zo'n vier tot vijf jaar voordat het kankerproces klachten veroorzaakt.⁴⁶ Baarmoederhalskanker moet worden beschouwd als een late, zeldzame complicatie van een chronische hrHPV-infectie. Omdat het over het algemeen zo lang duurt eer baarmoederhalskanker ontstaat, leent deze ziekte zich bij uitstek voor screening.

2.3 Preventie

Hoe belangrijk het ook om andere redenen is, het beïnvloeden van risicofactoren als roken is geen bruikbaar alternatief voor screening. Beschermende factoren voor HPV-infectie, zoals condoomgebruik, zijn evenmin toereikend. Vaccinatie van meisjes tegen HPV-infectie¹ is in Nederland in 2009 begonnen en kan pas op lange termijn het beoogde preventieve effect hebben.

2.4 Conclusie

Baarmoederhalskanker is een ernstige ziekte met een vijfjaarsoverleving van 67 procent. Mede dankzij het lopende screeningsprogramma is het aantal nieuwe ziektegevallen in Nederland beperkt tot 700 per jaar. Zonder screening zou er sprake zijn van een aanzienlijk groter volksgezondheidsprobleem.

Bevolkingsonderzoek

3.1 Het Nederlandse screeningsprogramma

3.1.1 *Voorgeschiedenis*

De voorgeschiedenis illustreert de moeizame weg naar een effectief screeningsprogramma. Lang geleden, in de eerste helft van de twintigste eeuw, legden de Amerikaanse onderzoekers Papanicolaou, Babes en Traut de basis voor het ‘uitstrijkje’ als test op baarmoederhalskanker. Papanicolaou verfijnde de techniek en toonde in 1954 aan dat de later naar hem genoemde ‘Paptest’ ook bruikbaar is voor het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker. Na deze doorbraak werd op grote schaal screening ingevoerd. In Nederland verliep de introductie traag en weinig systematisch.^{47,48} Na het pionierswerk van huisartsen als Brühl en Van den Dool en het project ‘Cyt-U-Universitair’ (1970-1973)⁴⁹ werd het mogelijk voor verzekeren om iedere twee jaar een uitstrijk te laten maken – op medische indicatie – voor rekening van de ziekenfondsen. Al in het eerste jaar werden zo’n 400.000 uitstrijken gemaakt. In 1974 adviseerde de Gezondheidsraad de systematische opsporing van baarmoederhalskanker tot ontwikkeling te brengen.⁵⁰ De staatssecretaris van Volksgezondheid wees de regio’s Nijmegen, Utrecht en Rotterdam aan voor een proefbevolkingsonderzoek, met de rest van Nederland als controlegroep. Vanaf eind 1975 werden in de proefregio’s vrouwen tussen de 35 en 54 jaar eens per drie jaar uitgenodigd voor een uitstrijk.^{48,51}

Dit experiment zou moeten uitwijzen of een landelijk bevolkingsonderzoek uitvoerbaar en effectief was.

Deze opzet werd echter doorkruist door het politieke besluit – op aandringen van de Tweede Kamer – om al meteen in het hele land te beginnen met bevolkingsonderzoek. In 1981 werden in dat kader ruim 300.000 uitstrijken gemaakt, naast 700.000 uitstrijken in de individuele zorg. De minister vond deze deels elkaar overlappende screeningsmogelijkheden onwenselijk, te meer omdat vooral jonge vrouwen met een laag risico op baarmoederhalskanker frequent gescreend werden. Zij besloot de financiering van het bevolkingsonderzoek te beëindigen en dit onderzoek te integreren in de werkzaamheden van de huisarts.⁴⁷

Pas na jaren kwam het bevolkingsonderzoek weer enigszins op gang. Naar aanleiding van een in 1990 uitgevoerd organisatieonderzoek en een kosten-effectiviteitsanalyse⁵² is op advies van de Ziekenfondsraad (nu College voor zorgverzekeringen) het bevolkingsonderzoek in 1996 geherstructureerd. De organisatie en uitvoering zijn sindsdien landelijk gestandaardiseerd. Zo zijn de leeftijdsgrenzen voor de doelgroep uitgebreid naar dertig tot en met zestig jaar. Het screeningsinterval van drie jaar is verlengd tot vijf jaar.

Opportunistische screening wordt ontmoedigd. Wringt dit niet met het ethische uitgangspunt van respect voor iemands autonomie? De commissie vindt van niet, want er zijn goede redenen voor het ontmoedigingsbeleid. Deze ‘spontane’ uitstrijken zouden toegevoegde waarde kunnen hebben naast het reguliere screeningsprogramma als zij gemaakt worden bij vrouwen met een vergroot risico op baarmoederhalskanker. Dit blijkt echter niet het geval te zijn.⁵³ Met opportunistische screening wordt namelijk slechts een beperkt deel van de doelgroep bereikt –vooral jonge vrouwen die zich al vaak hebben laten screenen en daardoor een laag risico op baarmoederhalskanker hebben (*the worried well*).⁵⁴ Bovendien voorziet opportunistische screening niet in kwaliteitsbewaking en evaluatie. Deze combinatie van factoren beïnvloedt de verhouding tussen voordelen en nadelen van screening ongunstig. Met georganiseerd bevolkingsonderzoek valt aanzienlijk meer gezondheidswinst te bereiken dan met opportunistische screening, tegen aanzienlijk lagere materiële en immateriële kosten.⁵⁵⁻⁵⁷ De Europese richtlijnen ontmoedigen dan ook opportunistische screening.⁵⁸

De ingevoerde wijzigingen vergrootten de doelmatigheid van het bevolkingsonderzoek.⁵⁹ Zo daalde het aantal vervolgstrijken wegens lichte afwijkingen (Pap2) van tien naar twee procent. Minder vervolgadvisen en een langer screeningsinterval zouden kunnen leiden tot een grotere kans op het missen van baarmoederhalskanker, maar hiervan bleek geen sprake te zijn.⁶⁰

In 2006 ging de regie van het screeningsprogramma over van het College voor zorgverzekeringen naar het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Onder de noemer *Versterking Infrastructuur KankerScreening* (VIKS) zijn de achttien bestaande screeningsorganisaties per 1 januari 2010 teruggebracht tot vijf organisaties die zowel het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker als het bevolkingsonderzoek naar borstkanker uitvoeren.

3.1.2 Huidige opzet

Vrouwen tussen de dertig en zestig jaar worden eens per vijf jaar uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek; jaarlijks gaat het om ruim 800.000 vrouwen (www.bevolkingsonderzoeknaarbaarmoederhalskanker.nl).⁶¹

Screeningsorganisaties

De uitvoering van het programma ligt in handen van vijf regionale screeningsorganisaties. Zij krijgen per gemaakte uitstrijk een vergoeding, mits aan een aantal kwaliteitseisen is voldaan. Zo moeten uitnodigingen op basis van de gemeentelijke basisadministratie (GBA) plaatshebben om te waarborgen dat alle vrouwen uit de doelgroep een uitnodiging krijgen; het Cervix informatiesysteem (CIS) van de screeningsorganisaties wordt 'gevoed' met GBA-gegevens. De screeningsorganisatie selecteert alle vrouwen die gezien hun geboortjaar in aanmerking komen voor een uitstrijk, met uitzondering van vrouwen die hebben aangegeven nooit meer mee te doen, omdat ze dat niet willen of bijvoorbeeld omdat de baarmoeder(hals) verwijderd is.

Uitnodiging

Als de screeningsorganisatie het uitnodigen verzorgt, kan de uitnodigingsbrief geen concrete datum en tijdstip vermelden voor het screeningsonderzoek, zoals wel gebeurt bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. De vrouw moet zelf een afspraak maken met haar huisarts.

De screeningsorganisatie kan het uitnodigen delegeren aan de huisarts. Dit moet contractueel worden vastgelegd. Landelijk gezien wordt de helft van de vrouwen door haar huisarts uitgenodigd. Als de huisarts uitnodigt, maakt deze met het huisartsinformatiesysteem (HIS) een lijst van in aanmerking komende vrouwen. Op basis van drie kenmerken (geboortedatum, postcode en huisnummer) heeft matching plaats van de vrouwen voorkomend op de GBA-lijst van de

screeningsorganisatie en de HIS-lijst van de huisarts. Vrouwen die op beide lijsten voorkomen, krijgen een uitnodiging van de huisarts, tenzij de huisarts vindt dat dit nog niet of niet meer hoeft, bijvoorbeeld omdat de betrokken vrouw zwanger is of omdat de baarmoeder(hals) verwijderd is.

Huisartsen die zelf de uitnodiging verzorgen, krijgen een vergoeding per uitgenodigde vrouw. Het laten maken van uitstrijken zonder indicatie buiten het screeningsprogramma om (opportunistische screening) wordt ontmoedigd; deze uitstrijken worden niet vergoed binnen het bevolkingsonderzoek.

Met de uitnodigingsbrief worden een laboratoriumformulier en een brochure met informatie over het onderzoek meegestuurd. Vrouwen die niet reageren op een uitnodiging krijgen na zes maanden een schriftelijke herinnering. De uitnodigingsbrief, de informatiebrochure en het 'niet-deelnameformulier' (waarmee vrouwen zich tijdelijk of definitief kunnen afmelden) zijn landelijk gestandaardiseerd. De inhoud is niet aangepast voor allochtone vrouwen. De brief en brochure zijn op internet beschikbaar in het Nederlands, Arabisch, Engels en Turks. De teksten zijn van een eenvoudig taalniveau.

Voorlichting

Het CvB heeft laten onderzoeken hoe voorlichting over bevolkingsonderzoek naar (borst- en baarmoederhals)kanker toereikend en evenwichtig verstrekt kan worden.⁶² Op basis van een kwalitatief en kwantitatief getest voorstel is de voorlichting aangepast. De uitnodigingsbrief, brochure en uitslagbrieven zijn getest op begrijpelijkheid. Met als uitgangspunt het voorlichtingsmodel van Irwig is er naast 'basisinformatie' voor iedereen ook desgewenst 'aanvullende informatie' voorhanden via de site van het CvB (www.bevolkingsonderzoeknaarkanker.nl).

Er is een kader geformuleerd waarbinnen voorlichting over screening op kanker moet plaatshebben. Dit kader geeft richting aan de wijze waarop de burger op vrijwillige basis een geïnformeerde beslissing kan nemen over deelname aan screening. Uitgangspunt is het concept van geïnformeerde besluitvorming (*informed choice*).⁶³ Volgens dat concept is de keus om aan screening mee te doen goed-geïnformeerd als je beschikt over toereikende, relevante kennis, een positieve houding hebt om de test te doen en daadwerkelijk de test doet. De keus om de test niet te doen geldt als goed-geïnformeerd als je beschikt over toereikende, relevante kennis, een negatieve houding hebt aangaande het ondergaan van de test en die test ook daadwerkelijk niet doet.

Screening

Vrouwen die gebruikmaken van de uitnodiging laten bij de huisarts een uitstrijk maken.

Het maken van uitstrijken is meestal gedelegeerd aan de praktijkassistente.

De uitstrijk wordt in een laboratorium onderzocht. Dit gebeurt met cytologie: microscopisch celonderzoek. Worden er licht afwijkende cellen gevonden dan krijgt de betrokken vrouw advies voor twee vervolgstrijken (tabel 2). Worden er ernstige afwijkingen gevonden, dan volgt direct verwijzing naar een gynaecoloog voor diagnostiek (colposcopie, biopsie) en zo nodig behandeling.

Sinds kort wordt bij de eerste vervolgstrijk een triagetest toegevoegd op aanwezigheid van hoogrisicotypen van het humaan papillomavirus (de hrHPV-test).⁶⁵ De uitslag Pap1 in combinatie met een negatieve hrHPV-test leidt tot vroegd ontslag uit dit vervolgtraject.

Deelnemers ontvangen sinds 2010 de uitslag schriftelijk. Deze brieven worden verzonden vanuit de screeningsorganisaties, meestal 5 dagen ná verzending van de laboratoriumuitslag aan de huisarts. Hiermee blijft mogelijk dat als vervolgonderzoek of verwijzing nodig is, de huisarts contact kan opnemen met de vrouw om de uitslag zelf mee te delen.

Screeningsresultaten

In 2008 namen 550.000 vrouwen deel aan het bevolkingsonderzoek. Al met al was bij ruim vijf procent van de deelnemers iets niet in orde: bij 1,9 procent was de uitstrijk niet te beoordelen en moest deze na zes weken herhaald worden;

Tabel 2 Richtlijnen voor follow-up voor cervixuitstrijken in Nederland.^{64,65}

Pap-klasse	KOPAC-B ^a	Omschrijving	Advies
Pap0	KO	niet goed te beoordelen	herhalingsuitstrijk na 6 weken
Pap1	P1, C1-2, A1-2	geen afwijkingen	volgende ronde bevolkingsonderzoek (5 jaar)
Pap2	P2-3, C3, A3	lichte afwijkingen	vervolgstrijk na 6 en 18 maanden; verwijzing als één van beide \geq Pap2 is ^b)
Pap3a1	P4, C4-5	matig ernstige afwijkingen (geringe dyskaryose)	vervolgstrijk na 6 en 18 maanden; verwijzing als één van beide \geq Pap2 is ^b)
Pap3a2	P5, A4-5	matig ernstige afwijkingen (matige dyskaryose)	directe verwijzing
\geq Pap3b	P6-9, A6-8, C6-9	ernstige afwijkingen	directe verwijzing

^a K= Kwaliteit van de uitstrijk; O= ontstekingsverschijnselen; P= afwijkingen aan plaveiselepitheelcellen
A= Andere afwijkingen; C= afwijkingen aan cilinderepitheelcellen; B= Beoordeelbaarheid.

^b als alternatief voor cytologische triage stelt de Praktijkrichtlijn van de NVVP voor om cytologie te combineren met hr-HPV-test.^{65,66}

2,5 procent kreeg het vervolgadvis om na zes maanden opnieuw een uitstrijk laten maken; en 0,7 procent kreeg het advies direct een gynaecoloog te consulteren voor nader onderzoek.^{61,67} Van de vrouwen met een vervolgadvis wordt 23 procent alsnog verwezen.⁶⁸ Daarmee komt het totale verwijscijfer op 1,3 procent.

Het detectiecijfer – het aantal histologisch bewezen afwijkingen (CIN of invasieve kanker) – was 5,3 per 1.000 gescreeende vrouwen. Bij 60 procent van de direct verwezen vrouwen werd CIN3+ vastgesteld en bij nog eens 17 procent CIN2.⁶⁷

Kwaliteitsborging, evaluatie, wetenschappelijk onderzoek

Het CvB stelt via subsidievoorwaarden kwaliteitseisen aan de screeningsorganisaties. Daarnaast moet bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker voldoen aan wettelijke eisen, zoals de Kwaliteitswet zorginstellingen, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst, de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg en de Wet op het bevolkingsonderzoek. De kwaliteitseisen en wettelijke eisen staan geformuleerd in het *Beleidskader Bevolkingsonderzoeken naar Kanker* (www.bevolkingsonderzoeknaarkanker.nl). Het RIVM laat zich in de landelijke aansturing en begeleiding van het bevolkingsonderzoek adviseren door een programmacommissie. De leden nemen op persoonlijke titel zitting in deze commissie en geven advies op basis van hun specifieke kennis en expertise op het terrein van de screening.

De screeningsorganisaties zijn verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging. Voor de kwaliteitsborging van de werkzaamheden in het laboratorium is een systematiek ontwikkeld met regionaal coördinerend pathologen. Er zijn richtlijnen voor het beleid van huisartsen en pathologen binnen het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek.^{65,69} Computerondersteund screenen mag alleen in laboratoria die de NVVP-validatietest doorstaan hebben (zie ook paragraaf 5.2).

Kwaliteitsborging van het onderzoek bij de huisarts is moeilijker te realiseren. Er zijn geen contracten met alle betrokken huisartsen over bijvoorbeeld scholingseisen van de praktijkassistente. De huisartsen krijgen jaarlijks informatie over de geleverde prestatie waaronder het aantal onbeoordeelbare uitstrijkjes. In opdracht van de screeningsorganisaties worden (bij)scholingsavonden voor de praktijkassistenten georganiseerd. Hier is nog geen certificatie aan verbonden.

Voor de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek is het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) van belang. Alle pathologielaboratoria zijn op het PALGA-netwerk aangesloten en registreren daarin alle cervixuitstrijken en de daaropvolgende cytologische en histologische onderzoeksgegevens. Deze gegevens worden bewerkt voor de evaluatie van

het bevolkingsonderzoek binnen het zogenoemde PALEBA-project (PALGALandelijke evaluatie baarmoederhalskankerscreening).

De effectevaluatie van de baarmoederhalskankerscreening wordt jaarlijks uitgevoerd door het Landelijk Evaluatieteam voor bevolkingsonderzoek naar Baarmoederhalskanker (LEBA).⁶⁷

Naast het organiseren van het bevolkingsonderzoek en de kwaliteitsborging kunnen screeningsorganisaties een rol spelen bij studies ter verbetering van het screeningsprogramma.⁷⁰

3.2 Screening in het buitenland

Vergelijking met andere landen en toetsing aan Europese richtlijnen^{58,71} kunnen helpen het screeningsprogramma te verbeteren. Op 2 december 2003 heeft de Raad van de Europese Unie aanbevelingen gedaan voor screening op baarmoederhals-, borst- en darmkanker in de EU. Aanbevolen werd screening alleen als georganiseerd bevolkingsonderzoek aan te bieden, met kwaliteitsborging van alle deelactiviteiten, en niet als opportunistische screening. Voor baarmoederhalskanker werd cytologische screening aanbevolen voor vrouwen met een beginleeftijd die niet onder de twintig jaar ligt en niet boven de dertig.⁷¹ Daarnaast zijn Europese richtlijnen opgesteld die specifiek betrekking hebben op de kwaliteit van baarmoederhalskankerscreening.^{58,72} Ook deze richtlijnen benadrukken het belang van georganiseerd bevolkingsonderzoek.

In 2007 is de stand van zaken geëvalueerd.^{73,74} In dat jaar telde de EU bijna 109 miljoen vrouwen tussen de 30 en 60 jaar (de kerngroep voor de screening volgens de Europese richtlijnen).^{71,72} In Nederland gaat het om vier miljoen vrouwen.

Bevolkingsonderzoek of opportunistische screening

Uit de evaluatie^{73,74} komt naar voren dat in vrijwel alle 27 EU-lidstaten in enigerlei vorm op baarmoederhalskanker gescreend wordt. Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen georganiseerd bevolkingsonderzoek – dat ten minste voldoet aan de eis dat er een omschreven doelgroep is die elke screeningsronde persoonlijk uitgenodigd wordt voor een uitstrijk op basis van een effectief oproepsysteem en gerappelleerd wordt als aan de uitnodiging geen gehoor is gegeven – en opportunistische screening, waarbij vrouwen een uitstrijk laten maken wanneer de gelegenheid zich voordoet.

Slechts zeven EU-lidstaten hadden een screeningsprogramma in de vorm van een landelijk bevolkingsonderzoek (Denemarken, Finland, Hongarije,

Nederland, Slovenië, Zweden en het Verenigd Koninkrijk). Dit betekent dat er voor slechts 22 procent van de 109 miljoen vrouwen tussen de 30 en 60 jaar in de EU een landelijk georganiseerd bevolkingsonderzoek beschikbaar was. Estland, Italië en Polen waren nog bezig met de invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek en Portugal en Roemenië hadden plannen daarvoor. In de overige lidstaten heeft de screening niet plaats als landelijk georganiseerd bevolkingsonderzoek, maar op individuele basis (opportunistische screening).

De evaluatie⁷³ wijst verder uit dat er een grote variatie is in screeningsstrategie. Dit geldt bijvoorbeeld voor de frequentie van het screeningsaanbod. Aanbevolen wordt niet vaker dan eens per drie of vijf jaar te screenen. Bij een toenemend aantal uitstrijken nemen immers de ongunstige effecten van screening meer toe dan de gunstige. In landen met opportunistische screening, zoals Duitsland, Luxemburg en Oostenrijk, geldt echter een screeningsinterval van een jaar. In Vlaanderen wordt een interval van drie jaar aanbevolen, maar in praktijk is dat in de helft van de gevallen een jaar.⁷⁵ In België maakt de gynaecoloog meestal de uitstrijk en volgt zeer vaak colposcopie. De verhouding tussen het aantal colposcopieën en het aantal uitstrijken is daar 1:3,⁷⁵ veel ongunstiger dan bijvoorbeeld in Finland (1:125)⁷⁶ en Nederland (1:105).⁶¹ Finland en Nederland hanteren een interval van vijf jaar. Dit betekent dat een vrouw in Finland of Nederland zeven keer in haar leven in aanmerking voor een uitstrijk; dat is meer dan vijftig keer in landen met opportunistische screening. Toch zijn de incidentie- en sterftecijfers voor baarmoederhalskanker niet lager in landen met opportunistische screening. Integendeel; Finland en Nederland horen tot de landen met de laagste incidentie- en sterftecijfers voor baarmoederhalskanker. Dit illustreert de geringe effectiviteit en grote ondoelmatigheid van opportunistische screening.

Er is ook grote variatie in doelgroep. In Luxemburg komen vrouwen vanaf hun vijftiende jaar in aanmerking voor een uitstrijk, in België en Slowakije vanaf achttien jaar en in landen als Duitsland en Griekenland vanaf twintig jaar. Finland en Nederland kennen de hoogste beginleeftijd, vanaf dertig jaar. Zij hanteren zestig jaar als bovengrens voor de doelgroep, net als bijvoorbeeld Denemarken en Zweden. Elf landen hebben een hogere of geen bovengrens.

Finland en Nederland combineren de soberste screeningsstrategie met de laagste incidentie- en sterftecijfers voor baarmoederhalskanker in de EU. Deze gunstige positie wordt niet verklaard doordat hrHPV-infecties hier minder vaak zouden voorkomen dan elders in de EU.^{23,77} Anders dan in Nederland heeft er in Finland veel opportunistische screening plaats, naast het bevolkingsonderzoek (<http://www.who.int/hpvcentre/en>); er worden jaarlijks 460.000 uitstrijken gemaakt, terwijl er 270.000 vrouwen per jaar in aanmerking komen voor een uitstrijk.⁷⁴

Alleen in Engeland, Finland, Nederland en Zweden wordt ten minste 70 procent van de doelgroep bereikt. De mogelijkheden voor kwaliteitsbewaking en evaluatie zijn beperkt. Slechts negen lidstaten, waaronder Nederland, hebben een landelijk informatiesysteem voor de screening in gebruik of in ontwikkeling, in zeven landen kunnen screeningsbestanden gekoppeld worden met de landelijke kankerregistratie.

Samenvattend: internationaal zijn er veel screeningsactiviteiten gaande, soms al langer dan veertig jaar. Toch is er nog slechts in zeven EU-lidstaten sprake van een landelijk bevolkingsonderzoek dat voldoet aan de Europese aanbevelingen.^{71,72} Er is nog nergens sprake van een landelijk bevolkingsonderzoek met hrHPV als primaire screeningsmethode.

3.3 Conclusie

In vergelijking met andere landen heeft Nederland een goed screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker. In het volgende hoofdstuk gaat de commissie na of het nog beter kan.

Werkzaamheid, effectiviteit en doelmatigheid van cytologische screening

Baarmoederhalskanker is een aandoening die in een vroeg stadium kan worden opgespoord met een uitstrijk. Door vrouwen met een ernstig voorstadium van de ziekte op te sporen is een minder ingrijpende behandeling mogelijk die het ontstaan van baarmoederhalskanker kan voorkomen. Als er al sprake is van baarmoederhalskanker kan vroege opsporing de kans verkleinen dat vrouwen daaraan overlijden.

Hoewel de effectiviteit van screening nooit met gerandomiseerd proefbevolkingsonderzoek is aangetoond is er voldoende wetenschappelijk bewijs dat screening een gunstig effect heeft op de ziektelast door en sterfte aan baarmoederhalskanker. Dit blijkt onomwonden uit de resultaten van bijvoorbeeld goed opgezet patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek, cohortanalyse, studies naar het optreden van baarmoederhalskanker na een negatieve uitstrijk, en vindt steun in uitkomsten van minder robuuste studies als voor-/navergelijkingen en ecologische studies waarin verschillen in trends in de incidentie- en sterftecijfers tussen landen of regio's in verband worden gebracht met verschillen in screeningsintensiteit.^{5,11,78-84}

In dit hoofdstuk gaat de commissie eerst in op de werkzaamheid, effectiviteit en doelmatigheid van het huidige bevolkingsonderzoek. Bij deze bespreking komen vaktermen aan de orde als sensitiviteit en specificiteit; deze begrippen worden toegelicht in bijlage C. Vervolgens bespreekt de commissie de kansen voor verdere verbetering van het bevolkingsonderzoek in Nederland.

4.1 Werkzaamheid

Patiënt-controleonderzoek laat zien dat meedoen aan screening de kans op sterfte door baarmoederhalskanker met 75 procent vermindert.^{85,86} In een meta-analyse van zeventien studies was dit 66 procent.¹⁴ Eén van die studies betreft de proefregio Nijmegen en toonde een 78 procent lager risico.⁸⁷ De resultaten van cohortonderzoek in de Canadese provincie Brits Columbia en in Finland wijzen eveneens uit dat meedoen aan een screeningsprogramma van hoge kwaliteit de kans op baarmoederhalskanker met zo'n 80 procent kan verminderen.¹⁴

Volgens een Nederlands onderzoek was het risico op baarmoederhalskanker 87 procent lager in het eerste jaar na een negatieve (of foutpositieve) uitstrijk. Na meer dan zes jaar verminderde dat tot 76 procent.⁸³

Onderzoek wijst verder uit dat het preventieve effect van cytologische screening leeftijdsafhankelijk is en groter wordt naarmate de leeftijd van de vrouw stijgt.⁸⁸⁻⁹⁰

4.2 Effectiviteit

In praktijk is een screeningsprogramma minder effectief doordat niet iedereen die daarvoor in aanmerking komt daar regelmatig aan meedoet. Een samenvattend onderzoek op basis van individuele gegevens van deelnemers aan twaalf studies liet zien dat 'ooit ten minste een keer gescreend' de kans op plaveiselcelcarcinoom verminderde met 54 procent en de kans op een adenocarcinoom met 32 procent.⁹¹

De mate van effectiviteit van screening hangt sterk af van de vraag of er sprake is van een goed georganiseerd bevolkingsonderzoek. Zo daalde in Engeland de incidentie van baarmoederhalskanker – die ondanks jarenlange screening stabiel bleef op een niveau van 14-16 per 100.000 vrouwen – binnen enkele jaren met 35 procent na invoering (in 1988) van een oproep- en rappelsysteem.⁹²

In Nederland is sterfte aan baarmoederhalskanker al vanaf 1962 gaan dalen, veertien jaar voordat in drie proefregio's screeningsprogramma's begonnen.⁷⁹ De sterftedaling bedraagt ruim 60 procent en is waarschijnlijk voor de helft toe te schrijven aan screening en behandeling van voor- en beginstadia van baarmoederhalskanker.⁹³

De incidentie van baarmoederhalskanker daalde in Nederland van 9,1 per 100.000 vrouwen in 1989 tot 7,5 per 100.000 in 2008 (ESR).⁹⁴ De daling is echter alleen toe te schrijven aan een daling van het plaveiselcelcarcinoom, de incidentie van het adenocarcinoom bleef gelijk,¹¹ ongeacht de leeftijd.⁹⁵ Daardoor

steeg het aandeel van adenocarcinomen in het totale aantal nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker van 16 tot 21 procent tussen 1989 en 1998.¹¹ Ook in andere landen met een al langer bestaand screeningsprogramma, zoals IJsland en Zweden, gaat een dalende incidentie van het plaveiselcelcarcinoom gepaard met een gelijkblijvende of zelfs stijgende incidentie van het adenocarcinoom.⁹⁶⁻⁹⁸ Dit laat zien dat cytologische screening niet goed in staat is adenocarcinomen te voorkomen (zie ook paragraaf 4.4.3).

De mede op modelberekeningen gebaseerde schattingen laten zien dat het Nederlandse screeningsprogramma jaarlijks 330 gevallen van baarmoederhalskanker voorkomt en dat 175 vrouwen minder aan deze ziekte overlijden.⁹⁹ Dit is een voorzichtige schatting, uitgaande van de veronderstelling dat vrouwen die niet meedoen aan screening een drie keer zo hoog risico op baarmoederhalskanker hebben dan vrouwen die wel meedoen. Andere berekeningen gaan niet uit van een zo groot risicoverschil en komen uit op een aanzienlijk groter preventief effect van bevolkingsonderzoek. Zo is voor Engeland en Wales becijferd dat sterfte aan baarmoederhalskanker (1.003 in 2002) zónder bevolkingsonderzoek zou zijn uitgekomen op ruim 3.000, oplopend tot zo'n 5.500 sterfgevallen in 2030.⁵

4.3 Doelmatigheid

Een belangrijke maat voor doelmatigheid is de kosteneffectiviteit. Onder de kosteneffectiviteit van een bevolkingsonderzoek verstaat men de nettokosten (de kosten van het screeningsprogramma minus de besparingen op diagnostiek en behandeling die kunnen optreden door preventie van ziektegevallen), uitgedrukt per gewonnen levensjaar, bij voorkeur gecorrigeerd voor kwaliteit van leven (QALY, *quality adjusted life year gained*). Er moeten kosten (in ruime zin) gemaakt worden voordat er gezondheidswinst en besparingen kunnen optreden. Wanneer kosten of effecten niet onmiddellijk optreden maar in de toekomst, worden deze toekomstige kosten of effecten verdisconteerd.¹⁰⁰ Discontering houdt in dat de waardering van kosten en effecten afhangt van het tijdstip waarop zij optreden. De reden om effecten te disconteren is dat men in het algemeen liefst zo snel mogelijk beschikt over gunstige effecten en liefst zo laat mogelijk over negatieve effecten. De kosten en effecten van een screeningsprogramma worden verdisconteerd tegen een bepaald percentage. Over de hoogte van deze disconteringsvoet bestaat discussie.^{100,101} De commissie gaat uit van discontering tegen anderhalf procent per jaar voor de effecten en vier procent voor de kosten.¹⁰² Voor de vergelijkbaarheid met andere kosteneffectiviteitsanalyses vermeldt de

commissie ook uitkomsten bij discontering tegen drie procent voor zowel kosten als effecten.

De kosteneffectiviteit van het huidige bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker vergeleken met een situatie zonder screening is ongunstig vergeleken met de kosteneffectiviteit van bijvoorbeeld borstkankerscreening¹⁰³ en het door de Gezondheidsraad geadviseerde bevolkingsonderzoek naar darmkanker.¹⁰⁴ De kosteneffectiviteit wordt geschat op 5.900 euro per QALY (bijlage D) maar is gunstig vergeleken met de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen HPV¹ en valt nog ruim onder de vaak gehanteerde grenswaarde van 20.000 euro per QALY.

Na de reorganisatie van 1996 is de effectiviteit wel groter geworden.^{59,93,105,106} De opkomst is groter, de leeftijdsgrenzen van de doelgroep zijn verruimd en de follow-up na een afwijkende uitstrijk is verbeterd. Ook worden er veel minder herhalingsuitstrijken en uitstrijken buiten het bevolkingsonderzoek om gemaakt. Maar de organisatiekosten zijn aanzienlijk hoger dan eerder geschat en de laboratoriumkosten stijgen sterker dan de inflatie. Bovendien wordt sinds 2006 steeds vaker bij een vervolguitsrijk een hrHPV-test als triage toegevoegd.^{26,107} Desondanks is de kosteneffectiviteitsverhouding sinds 1996 verbeterd.^{93,108}

4.4 Kansen voor verbetering

Het Nederlandse screeningsprogramma is goed opgezet, maar er zijn volgens de commissie belangrijke kansen voor verdere verbetering.

4.4.1 Opkomst vergroten

Niets is zo belangrijk voor de effectiviteit van een screeningsprogramma als de deelnamegraad. De totale (bruto-)opkomst na de uitnodiging voor een uitstrijk en een eventuele herinneringsuitnodiging – het percentage deelnemende vrouwen binnen drie tot vijftien maanden ten opzichte van het aantal uitgenodigde vrouwen – was laag in 2008 met 66 procent, net als in de voorgaande jaren. Deze opkomst is niet gecorrigeerd voor vrouwen die niet meer mee hoeven te doen of die al buiten het bevolkingsonderzoek om een uitstrijkje hebben laten maken (opportunistische uitstrijken of op medische indicatie). In totaal wordt 79 procent van de doelgroep eens per vijf jaar bereikt. Bij het berekenen van deze zogenoemde vijfjaarsdekkingsgraad tellen uitstrijken op medische indicatie en opportunistische screening mee in de teller en worden vrouwen bij wie de baarmoeder

is verwijderd niet tot de doelgroep (de noemer) gerekend. Het is van belang voor de effectiviteit om het geadviseerde screeningsinterval aan te houden.

Het risico op baarmoederhalskanker hangt af van het uitstrijkverleden. Bij subgroepen die minder geneigd zijn om deel te nemen aan screening, zoals vrouwen onder de 45 jaar of met een lage sociaaleconomische status, wordt vaker baarmoederhalskanker vastgesteld dan bij vrouwen die wel deelnemen.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ In een kleine Zweedse studie van vrouwen die meer dan zes jaar niet hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek had 26 procent een positieve hrHPV-test.¹¹⁵ In een Nederlands onderzoek onder niet-deelnemers was dit 10 procent.¹¹⁴ Dit percentage is duidelijk hoger dan bij deelnemers aan het reguliere (proef)bevolkingsonderzoek in Nederland (5 procent).⁷⁷

Onvolledige deelname is de belangrijkste factor in de incidentie van baarmoederhalskanker.¹¹⁶⁻¹²⁰ Volgens een meta-analyse van 42 studies doet gemiddeld 54 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker (alle leeftijden) zich voor bij vrouwen die niet of onregelmatig opkomen.¹²¹ Recent onderzoek in Nederland kwam uit op 63 procent.¹²² Voor vrouwen tussen de dertig en zestig jaar (de doelgroep van het bevolkingsonderzoek) was dit 54 procent.¹²² Bij onvolledige deelname werd baarmoederhalskanker bovendien drie keer zo vaak in een ongunstig stadium vastgesteld (49 procent FIGO-stadium 2B+) dan bij vrouwen die tijdig (binnen het screeningsinterval) een uitstrijk hadden laten maken (16 procent FIGO-stadium 2B+).¹²²

Het is dus van het grootste belang om de vrouwen te bereiken die niet of onregelmatig deelnemen. Daarmee is de meeste gezondheidswinst te halen. De commissie komt hier op terug in hoofdstuk 6.

4.4.2 *Follow-up verbeteren*

Op basis van de uitslag van de uitstrijk wordt een advies voor follow-up gegeven (zie tabel 2). De adviezen ‘vervolguitstrijk na zes maanden’ en ‘direct verwijzen naar een gynaecoloog’ worden echter niet altijd opgevolgd of eerst na lange tijd.^{25,61,118,123} In 2008 werd 15 procent van de vervolgadvisen wegens Pap2/3a1 niet opgevolgd (binnen 365 dagen) en 11 procent van de directe verwijzadviezen (binnen 150 dagen). Bij een observatieperiode van vier jaar zijn deze percentages respectievelijk 10 en 3 procent.¹⁰⁷ Van de verwijzadviezen die voortvloeien uit herhaaldelijk Pap2 na het ‘vervolgadvis’ wordt 23 procent niet binnen een jaar opgevolgd, ondanks dat de kans op aanwezigheid van CIN2+ dan 10 procent is.¹²⁴

Uit onderzoek naar de screeningsgeschiedenis van 286 vrouwen bij wie recent baarmoederhalskanker was vastgesteld, bleek dat er bij 26 procent veel tijd verlopen was tussen de eerste afwijkende uitstrijk en bevestiging van de diagnose: >24 maanden bij het advies 'vervolguitstrijk na zes maanden', en >6 maanden bij 'direct verwijzen'.¹²²

Effectieve screening vraagt om een goed georganiseerde, doeltreffend bewaakte follow-up na een afwijkende screeningsuitslag. In het huidige bevolkingsonderzoek moet de vrouw zelf na een half jaar een afspraak maken. Pathologielaboratoria berichten de huisarts één keer als er geen vervolgonderzoek heeft plaatsgehad. In aanvulling hierop lijkt het beter de screeningsorganisaties een rol te geven in het oproepen voor vervolgonderzoek in plaats van het initiatief aan de vrouw over te laten. Zonder adequate follow-up heeft screening weinig zin.

4.4.3 *Foutnegatieve uitstrijken verminderen*

Een weinig gevoelige test is vaak ten onrechte negatief: heeft veel foutnegatieve uitkomsten. Een foutnegatieve test voor CIN3 of kanker (CIN3+) betekent dat de screeningstest een normale uitslag heeft, terwijl CIN3+ wel aanwezig is.

Bij bepaling van de gevoeligheid van cytologie is weefselonderzoek de gouden standaard, maar gezien de hoge sensitiviteit voor CIN3+ (zie paragraaf 5.3) is ook een hrHPV-test een goede referentietest. In de eerste ronde van het in paragraaf 5.3 besproken proefbevolkingsonderzoek POBASCAM kwam de (relatieve) sensitiviteit van cytologie voor CIN3+ uit op 68 procent met als referentie de combinatie hrHPV/cytologie.¹²⁵ Een nauwkeuriger berekening van de sensitiviteit – aan de hand van intervalcarcinomen binnen vijf jaar na niet-afwijkende cytologie – kwam uit op 64 procent.¹²⁶ De sensitiviteit is in de meeste andere landen lager.^{89,127,128} Zo was de sensitiviteit voor CIN3+ slechts 46 procent in een Duitse studie, ondanks een zeer lage verwijdsdrempel.¹²⁹

De gevoeligheid van cytologische screening hangt af van de leeftijd van de vrouw. Volgens een overzichtstudie is de sensitiviteit van cytologie voor CIN3+ bij vrouwen boven de vijftig jaar 79 procent en bij vrouwen onder de 35 jaar 52 procent.⁸⁹ Patiëntcontroleonderzoek wijst eveneens uit dat cytologische screening aanzienlijk minder bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker (stadium IB of verder voortgeschreden) bij vrouwen onder de 35 dan bij oudere vrouwen.^{88,90}

Ook met de in Nederland aanwezige hoge laboratoriumkwaliteit zullen niet alle relevante voorstadia van baarmoederhalskanker ontdekt worden. Vooral het adenocarcinoom – 20 procent van de nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker

heeft deze tumorvorm – wordt, zoals eerder gezegd, vaak gemist met cytologische screening.^{88,116,130,131} Dit komt doordat het adenocarcinoom vaak op een moeilijker te bereiken plaats, in het baarmoederhalskanaal, ontstaat.¹⁴ Juist adenocarcinomen gaan gepaard met hogere sterfte.

Van een grotere sensitiviteit mogen geen wonderen worden verwacht. Een meta-analyse van 42 studies wees uit dat 29 procent van alle nieuwe patiënten met baarmoederhalskanker een uitstrijk had met als uitslag ‘niet afwijkend’ in een periode van vijf of zes jaar voorafgaand aan de diagnosestelling.^{120,121} Nederlandse studies komen uit op rond de 15 procent,^{117,119,132} ook als alleen vrouwen tussen de 30 en 60 jaar worden beschouwd.^{118,123}

4.4.4 *Foutpositieve uitstrijken beperken*

Naast foutnegatieve testuitslagen kent screening ook foutpositieve testuitslagen, leidend tot (achteraf gezien nodeloze) diagnostische ingrepen, angst en ongerustheid bij de betrokken vrouwen en (dito) kosten. De belasting die al een licht afwijkende screeningsuitslag teweegbrengt bij een vrouw, moet niet worden onderschat, zeker bij lange wachttijden en onduidelijkheid over de betekenis van de uitslag en de aard van het vervolgonderzoek.^{133,134} Jaarlijks krijgen zo’n 12.500 vrouwen (2,5 procent van de deelnemers) een vervolgadvis wegens een Pap2/3a1-uitstrijk.⁶¹ Uiteindelijk wordt een derde van de vrouwen die het vervolgadvis opvolgden, verwezen naar een gynaecoloog^{67,107} en wordt bij tien procent van de verwezen vrouwen CIN2+ vastgesteld.¹²⁴ Dit komt erop neer dat het vervolgadvis bij een Pap2/3a1-uitstrijk een voorspellende waarde voor CIN2+ heeft van ongeveer drie procent en betekent dus veel overbodige uitstrijken, verwijzingen, colposcopieën en biopsieën.

Naast 2,5 procent vervolgadvisen leidt cytologische screening bij 0,7 procent van de deelnemers tot een direct verwijksadvies voor colposcopie en bij 1,9 procent tot het advies de uitstrijk na zes weken te herhalen.⁶¹ De voorspellende waarde van een verwijksadvies voor CIN3+ is 53 procent en voor CIN2+ 69 procent.⁷⁷

4.4.5 *Overdiagnose beperken*

Minstens zo bezwaarlijk als foutpositieve tests zijn overdiagnose en overbehandeling. Zoals toegelicht in paragraaf 2.2.4 zal minder dan de helft van de opgespoorde gevallen van CIN3 zich ontwikkelen tot kanker. Het is echter niet mogelijk te voorspellen welke vrouw dat treft.

Overbehandeling is op zich aanzienlijk minder ingrijpend dan bij borstkanker of prostaatkanker, maar door de grote aantallen schadelijk. Screening brengt bij veel vrouwen CIN aan het licht, vooral bij jongere vrouwen. De beginleeftijd voor screening moet dan ook met zorg gekozen worden. Meestal kan bij CIN2 of CIN3 worden volstaan met een beperkte ingreep, zoals excisie van de overgangszone (LLETZ, *large loop excision of the transformation zone*),¹³⁵ zonder een vergrote kans op ernstige obstetrische complicaties, zoals perinatale sterfte of extreme vroeggeboorte.¹³⁶

Overdiagnose en overbehandeling zijn overigens in Nederland een minder groot probleem dan elders; dit komt doordat: screening hier pas op 30-jarige leeftijd begint; het screeningsinterval hier groter is; en weinig opleverende vervolgadvisen en opportunistische screening al belangrijk teruggedrongen zijn.^{59,107} Er is echter nog verdere verbetering mogelijk.

4.5 Conclusie

Het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker behoeft op een aantal punten verbetering:

- a van belang is allereerst een grotere opkomst van bepaalde subgroepen (vrouwen tussen de dertig en veertig en vooral allochtone vrouwen, in stedelijke gebieden of met een lage sociaal-economische status)
- b in de tweede plaats is de gevoeligheid van de test beperkt, met name bij jonge vrouwen en voor een bepaald type baarmoederhalskanker (het adenocarcinoom)
- c in de derde plaats behoeft de follow-up na afwijkende screeningsuitslagen vereenvoudiging
- d tot slot behoeft de follow-up effectievere bewaking.

Nieuwe technieken

In dit hoofdstuk komen verschillende technische ontwikkelingen aan de orde. Allereerst de zogeheten dunnelaagcytologie en computerondersteunde screening. Dit zijn aanpassingen op het gebied van de cytologie. Een ontwikkeling van een heel andere aard is de hrHPV-test.

5.1 **Dunnelaagcytologie**

Screenen gebeurt van oudsher door morfologisch abnormale cellen op te sporen in een uitstrijkpreparaat van cellen van de baarmoedermond. De laatste jaren wordt onderzocht of de techniek te verbeteren valt door het verzamelde celmateriaal niet direct op een glaasje uit te strijken, maar eerst in een oplossing te fixeren en vervolgens pas in het laboratorium verder te bewerken. Voordelen van deze zogeheten dunnelaagcytologie (DLC) zijn een meer representatief monster – door de meer losliggende cellen –, een betere fixatie van de cellen, een betere verdeling van de cellen over het glaasje en de mogelijkheid het overgebleven materiaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek.^{137,138} Deze voordelen zouden kunnen leiden tot een betrouwbaarder beoordeling en daarmee een grotere sensitiviteit, en een geringer percentage uitstrijken die herhaald moeten worden omdat zij door onvoldoende kwaliteit niet te beoordelen zijn (Pap0, zie tabel 2). Een ander mogelijk voordeel van DLC, computerondersteunde screening, bespreekt de commissie in de volgende paragraaf.

De voordelen leken duidelijk en DLC wordt al op grote schaal toegepast. De Amerikaanse Food and Drug Administration gaf al in 1996 toestemming twee systemen voor DLC te gebruiken,¹³⁹ en de invoering van DLC in het Verenigd Koninkrijk is in 2008 voltooid.¹⁴⁰ Ook in Nederland wordt DLC al veel gebruikt als primaire screeningsmethode (zonder vergunning in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek). Uit een enquête van de Stichting Kwaliteitstoetsing Klinische Pathologie bleek dat eind 2008 al 39 van de 53 deelnemende laboratoria (74 procent) DLC gebruikten.¹⁴¹

Voor deze grootschalige introductie worden verschillende redenen genoemd. Zo lag in bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk bij standaardcytologie het percentage niet te beoordelen uitstrijken fors hoger dan in Nederland.¹⁴⁰ Ook de mogelijkheid van vervolgonderzoek (triage) op hetzelfde monster en van computerondersteunde screening maken DLC aantrekkelijk. Een andere reden is dat uitstrijken makkelijker te beoordelen zijn.^{139,140} Vaak wordt aan deze voordelen een groter gewicht toegekend dan aan de nadelen van een lagere specificiteit en de daaruit voortvloeiende belasting voor de vrouw van onnodig vervolgonderzoek.¹⁴² Vanwege deze praktische voordelen en tussentijdse onderzoeksresultaten die erop wezen dat DLC niet slechter presteert dan standaardcytologie, zijn veel laboratoria op eigen initiatief overgegaan op DLC. Was dit wetenschappelijk gezien een juiste beslissing?

Uit verscheidene meta-analyses van de eerste onderzoeksresultaten – met daarbij nog slechts één gerandomiseerd onderzoek¹⁴³ – bleek dat DLC in vergelijking met standaardcytologie geen hogere sensitiviteit^{139,144} of specificiteit¹³⁹ had. Intussen zijn er resultaten beschikbaar van vier gerandomiseerde studies.^{68,143,145-147} Consistent komt een vermindering in het percentage niet te beoordelen tests naar voren. Omdat in Nederland standaardcytologie al van hoge kwaliteit is (één tot twee procent Pap0) heeft DLC voor Nederland weinig toegevoegde waarde op dit punt. Er moeten 128 vrouwen met DLC worden gescreend om één Pap0-uitslag te vermijden.¹⁴⁵ In de Nethcon trial^{68,145} en een Italiaans onderzoek (de NTCC-trial¹⁴³) was de sensitiviteit van DLC en standaardcytologie vergelijkbaar voor CIN2+ of CIN3+. In een ander Nederlands onderzoek en een kleine Zweedse studie was DLC gevoeliger voor CIN2+ dan standaardcytologie (de gevoeligheid voor CIN3+ wordt niet vermeld), maar dit ging gepaard met meer foutpositieve uitstrijken.^{146,147} Dit betekent verdere kostenverhoging doordat nadere diagnostiek nodig is. De Italiaanse studie liet eveneens een toename zien in het aantal afwijkende uitstrijken.^{143,148} Met DLC werd wel vaker CIN1 opgespoord, maar niet CIN2+ of CIN3+.¹⁴³

De commissie stelt vast dat DLC niet aantoonbaar gevoeliger of specifiek is voor CIN3+ dan conventionele cytologie. Drie van de vier beschikbare gerandomiseerde trials laten juist een lagere specificiteit zien. Consistent komt verder een vermindering in het percentage niet te beoordelen uitstrijken naar voren, maar dit heeft voor Nederland weinig toegevoegde waarde. De commissie concludeert dat toepassing van DLC als primaire screeningstest wetenschappelijk ongegrond is.

De praktische voordelen van DLC verdwijnen grotendeels wanneer besloten wordt om over te stappen op een hrHPV-test als primaire screeningsmethode. Als daartoe besloten wordt, ziet de commissie geen bezwaar in het gebruik van het bij de DLC-techniek horende verzamel- en transportmedium.

5.2 Computerondersteunde screening

DLC maakt het mogelijk de screening deels te automatiseren. Daarbij wordt met een scanner het uitstrijkpreparaat doorzocht en worden de coördinaten opgeslagen van mogelijk afwijkende cellen. Cytodiagnostisch medewerkers kunnen vervolgens via de computer die cellen in het preparaat weer opzoeken en beoordelen of ze inderdaad afwijkend zijn. De nog schaarse onderzoeksresultaten komen vooral uit observationeel onderzoeken en hebben weinig bewijskracht. Twee studies hadden een betere opzet. Het gaat om een Australisch onderzoek (met een *split sample design*) waarvan de uitkomst wees op een wat grotere sensitiviteit van computerondersteund screenen voor CIN2+, en een grote Finse gerandomiseerde trial die hier niet op wees.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Beide studies vergeleken computerondersteund screenen (van dunnelaagpreparaten) echter met conventionele cytologie. Daardoor is onduidelijk of een gevonden verschil kwam door computerondersteund screenen, als vervolgstap op DLC, of door DLC.

In Engeland is dit probleem ondervangen in een gerandomiseerde trial met handmatige beoordeling van dunnelaagpreparaten als controle.¹⁵² De resultaten van deze zogeheten MAVARIC-trial wezen uit dat computerondersteunde screening als primaire screeningsmethode beduidend minder (6,3 procentpunt) gevoelig was voor CIN2+ dan DLC.¹⁵³ Ondanks een winst van 60 tot 80 procent in productiviteit bleek computerondersteunde screening niet kosteneffectiever.

Het ministerie van VWS heeft in 2008 besloten het gebruik van computerondersteunde screening op initiatief van de laboratoria alleen onder strikte voorwaarden toe te staan. De Nederlandse Vereniging voor Pathologie heeft daartoe een protocol voor een validatietest opgesteld waaraan laboratoria moeten voldoen.¹⁵⁴ Met het protocol wordt nagegaan of de beoordeling van handmatige screening en die van computerondersteunde screening gelijk zijn. Negen labora-

toria hebben de validatietest succesvol doorstaan. Zolang er geen voordeel van computerondersteund screenen is boven handmatige screening wordt geen beslissing genomen over opname in het bevolkingsonderzoek en zal er geen aanvullende financiering plaatshebben, zoals ook geldt voor dunnelaagcytologie.

5.3 HrHPV-test

Zoals gezegd in 2.2.1 heeft de vaststelling van een uiterst sterke, causale samenhang tussen een persisterende hrHPV-infectie en het ontstaan van baarmoederhalskanker geleid tot het ontwikkelen van tests op genetisch materiaal van hrHPV. Daarmee kunnen alle hoogrisicotypen worden aangetoond. Er zijn ongeveer dertig commerciële hrHPV-tests. Het in dit advies besproken onderzoek betreft echter vrijwel uitsluitend onderzoek met de Hybrid Capture 2 (hc2) en de GP5+/6+-PCR enzymimmunoassay of hun voorganger.

Testen op hrHPV kan gebruikt worden voor verschillende doeleinden: als primaire screeningstest, al dan niet in combinatie met cytologie; als triage bij vrouwen met geringe cytologische afwijkingen; en voor nacontrole van vrouwen na behandeling wegens CIN.¹⁵⁵ De commissie bespreekt in dit advies (over screening) de toepassing van de hrHPV-test als primaire screeningstest.

5.3.1 *Sensitiviteit*

Resultaten van dwarsdoorsnede-onderzoek

Een hrHPV-test blijkt aanzienlijk gevoeliger voor baarmoederhalskanker en de voorstadia daarvan dan een gebruikelijke (cytologische) uitstrijk. De specificiteit van hrHPV-screening is echter lager.⁸⁹ De eerste resultaten waren afkomstig van dwarsdoorsnede-onderzoek. Daarbij worden de testprestaties in een bepaalde onderzoeksgroep onderzocht op één moment of in één screeningsronde. Daardoor kan de sensitiviteit van de test niet nauwkeurig worden vastgesteld. Wel kan de relatieve sensitiviteit worden bepaald met als referentie het totale aantal gevallen van CIN2+ of CIN3+ die de hrHPV-test en cytologie aan het licht brengen. Doordat alleen na een positieve uitslag nader onderzoek volgt, overschatten de uitkomsten van dwarsdoorsnede-onderzoek de sensitiviteit.

Volgens een meta-analyse van vierentwintig studies was de (relatieve) sensitiviteit voor CIN2+ 89 procent, zij het met een grote spreiding.¹⁵⁵ Werde de meta-analyse beperkt tot de achttien studies in Europa en Noord Amerika, dan kwam de sensitiviteit uit op 98 procent. Andere overzichtsstudies¹⁵⁶ bevestigen deze grote sensitiviteit.

Met hrHPV-screening zijn ook adenocarcinomen beter op te sporen,¹⁵⁷ die ongeveer twintig procent van de gevallen van baarmoederhalskanker uitmaken, een ongunstiger vijfjaarsoverleving hebben en met cytologie niet goed op te sporen zijn.

Resultaten van longitudinaal onderzoek

Met longitudinaal onderzoek kan de sensitiviteit nauwkeuriger berekend worden dan met dwarsdoorsnede-onderzoek door rekening te houden met afwijkingen die aan het licht komen na een negatieve screeningstest. De resultaten van observationeel longitudinaal onderzoek en grote screeningstrials in Europa^{25,131,158,159} maar ook bijvoorbeeld in China,¹⁶⁰ bevestigen dat een hrHPV-test aanzienlijk gevoeliger is dan cytologie. Berekend over een periode van 45 maanden was in de Portland-studie de gevoeligheid voor CIN3+ 75 procent, tegen 49 procent voor cytologie (Pap2+).¹⁶¹ Een Nederlandse studie kwam uit op 93 tegen 64 procent¹²⁶ en een Duits onderzoek op 97 tegen 43 procent.¹²⁹

In negen proefbevolkingsonderzoeken wordt de hrHPV-test, al of niet in combinatie met cytologie, op basis van randomisatie vergeleken met cytologie alleen (gebruikelijke uitstrijk of DLC).^{77,128,162-169} De resultaten van de eerste screeningsronde zijn in lijn met die van dwarsdoorsnede-onderzoek.¹⁵⁹ Van vier proefbevolkingsonderzoeken zijn resultaten van de tweede screeningsronde gepubliceerd.^{25,131,158,170} De commissie gaat hier gedetailleerd op de onderzoeksresultaten in.

In Nederland loopt sinds 1998 de *Population-based screening Amsterdam* (POBASCAM)-trial. Hierbij is een hrHPV-test ingepast in het lopende screeningsprogramma.⁷⁷ De combinatie hrHPV/cytologie wordt vergeleken met cytologie alleen. In de eerste screeningsronde leverde de combinatie hrHPV/cytologie zeventig procent meer CIN3+ op dan cytologie alleen; 7,9 tegen 4,7 per duizend deelnemers.²⁵ Was er sprake van overdiagnose of waren dit afwijkingen die ertoe doen? Dat laatste blijkt inderdaad zo te zijn, want uit de resultaten van de tweede ronde, na vijf jaar, bleek een tegenovergesteld beeld: nu werd er in de hrHPV/cytologie-onderzoeksarm 55 procent *minder* CIN3+ gevonden dan in de controlegroep (alleen cytologie); 2,9 tegen 6,3 per duizend. Het totale aantal vrouwen met CIN3+ in de eerste en tweede ronde was voor beide onderzoeksarmen dan ook nagenoeg gelijk. De resultaten voor CIN2 waren hiermee in overeenstemming. De auteurs concludeerden dat de hrHPV-test klinisch relevante afwijkingen *eerder* opspoorde dan cytologie.²⁵

De tweederonderresultaten van de (Zweedse) Swedescreen-trial komen overeen met die van POBASCAM wat betreft CIN3+ (tabel 3).¹⁵⁸ Een verschil is dat

Tabel 3 Relatief risico (RR) op CIN3+ in de tweede screeningsronde bij vrouwen met een negatieve hrHPV-test in de eerste screeningsronde. Verhouding tussen hrHPV-screening en cytologie.¹⁷³

Referentie	Observatieperiode	RR (95%-betrouwbaarheidsinterval)
POBASCAM ²⁵	Vijf jaar	0,43 (0,28-0,66)
Swedescreen ¹⁵⁸	Drie jaar	0,53 (0,29-0,96)
NTCC ¹³¹	Drie jaar	0,48 (0,21-1,11)
ARTISTIC ¹⁷⁶	Drie jaar	0,52 (0,28-0,97)
Totaal		0,47 (0,35-0,63)

het grotere aantal CIN2-gevallen in de eerste screeningsronde in de hrHPV-onderzoeksarm, niet volledig gecompenseerd werd door minder CIN2 in de tweede ronde. Dit wijst op overdiagnose van regressieve CIN2 in de eerste ronde. Mogelijk komt dit door de vrij agressieve follow-up na een positieve hrHPV-test (cytologie, na twaalf maanden gevolgd door cytologie én hrHPV-test).

In het Engelse ARTISTIC-onderzoek (*A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*) werd de hrHPV-test vergeleken met cytologie (DLC) bij vrouwen tussen de 20 en 65 jaar.¹⁷⁰ Net als in POBASCAM en Swedescreen was het aantal vrouwen met CIN2+ of CIN3+ in de hrHPV-onderzoeksarm in de tweede ronde lager dan in de eerste.¹⁷⁰ Opvallend was dat de hrHPV-test in de eerste ronde niet méér CIN3+ opspoorde dan cytologie. Naast de lage leeftijd van de onderzoeksgroep zijn er verschillende verklaringen voor het hier gevonden geringe verschil in prestatie. In de eerste plaats spoorde DLC in deze trial mogelijk veel klinisch niet-relevante afwijkingen op.¹⁷¹ Overdiagnose door DLC kan in de hand gewerkt zijn doordat in de eerste ronde 13 procent van de uitstrijken als afwijkend werd aangemerkt (aanvankelijk zelfs 17 procent) en ruim 5 procent van de deelneemsters colposcopie onderging. Bovendien volgde bijzonder vaak geen actie op een positieve hrHPV-test.¹⁷²

Het Italiaanse NTCC-onderzoek (*New Technologies for Cervical Cancer screening*) betreft vrouwen tussen de 25 en 60 jaar.¹³¹ Bij vrouwen boven de 35 werd in de hrHPV-arm in de eerste onderzoeksronde meer CIN2 of CIN3 gevonden (twee keer zo vaak als met cytologie) en in de tweede ronde minder (half zo vaak).¹³¹ Voor vrouwen onder de 35 jaar kwam een dergelijk beeld niet naar voren. De onderzoekers concluderen dat bij de jongere vrouwen waarschijnlijk relatief vaak klinisch niet-relevante CIN2 met de hrHPV-test ontdekt is en vervolgens behandeld werd.

Tezamen tonen de screeningstrials aan dat hrHPV-screening 1,3 keer gevoeliger is voor CIN2+ en 1,2 keer gevoeliger voor CIN3+ dan cytologie.¹⁷³ In alle vier

proefbevolkingsonderzoeken waarvan de resultaten van de tweede screeningsronde zijn gepubliceerd, wordt met hrHPV-screening CIN3+ eerder gedetecteerd. Een negatieve hrHPV-test in de eerste ronde halveert de kans op CIN3+ in de tweede ronde (tabel 3).

De uitkomsten van Nederlands onderzoek en van zeven andere Europese studies wijzen uit dat een negatieve hrHPV-test een hoge negatief voorspellende waarde heeft (ruim 99 procent bij vrouwen boven de dertig jaar).^{126,174} De kans op CIN3+ binnen vijf jaar na een negatieve hrHPV-test is 0,2 procent; aanzienlijk lager dan na negatieve cytologie (0,8 procent).²⁵

HrHPV-screening in combinatie met cytologie is nauwelijks gevoeliger dan hrHPV-screening alleen,^{25,170,175} en heeft grote nadelen (zie volgende paragraaf).

5.3.2 Specificiteit

HrHPV-screening is wel gevoeliger dan cytologische screening, maar minder specifiek (tabel 4).

Een hrHPV-test heeft bij vier tot vijf procent van de vrouwen tussen 30 en 60 jaar een positieve uitslag.^{26,77} Wil hrHPV-screening aantrekkelijk zijn dan moet zij niet alleen de kans op CIN3 en kanker sterker verminderen dan cytologie, maar moet ook het aantal klinisch niet-relevante CIN2-uitslagen, en daarmee het aantal onnodige colposcopieën, tot een minimum worden beperkt.¹⁷⁷ Verscheidene hrHPV-trials gaven aanwijzingen voor een toename van klinisch niet-relevante CIN2, leidend tot vervolgonderzoek of zelfs behandeling.^{131,158,170} Deze toename komt bovenop de overdiagnose waarmee cytologische screening behept is. Het is dus zaak overdiagnose te beperken.

Dat kan in de eerste plaats door de onderste leeftijdsgrens van de doelgroep voor het bevolkingsonderzoek zorgvuldig te kiezen. Duidelijk is dat (hrHPV)-screening niet loont bij vrouwen onder de dertig jaar. Bij hen komen vaak voorbijgaande hrHPV-infecties voor, die niet tot hooggradige CIN leiden¹⁷⁸ dan wel tot regressieve CIN.¹⁷⁹

Tabel 4 Sensitiviteit en specificiteit van hrHPV-screening versus cytologie. Gecorrigeerd voor non-respons bij vervolgonderzoek.²⁶

	Screeningstest	Eindpunt CIN3+ (95% betrouwbaarheidsinterval)	Eindpunt CIN2+ (95% betrouwbaarheidsinterval)
Sensitiviteit	hrHPV	91,9% (61,0-96,7)	82,0% (62,9-89,6)
	Cytologie	64,6% (43,3-73,1)	50,5% (38,4-58,0)
Specificiteit	hrHPV	95,6% (95,3-95,8)	96,0% (95,7-96,3)
	Cytologie	98,7% (98,5-98,8)	98,9% (98,7-99,0)

In de tweede plaats werkt het combineren van de hrHPV-test met cytologie als primaire screeningsmethode contraproductief. De combinatie hrHPV/cytologie is namelijk niet gevoeliger dan hrHPV alleen.^{25,170,175} In POBASCAM was het vijfjaarsrisico op CIN3+ voor vrouwen die zowel een negatieve hrHPV-test hadden als negatieve cytologie (0,1 procent) statistisch niet significant lager dan voor alle vrouwen met een negatieve hrHPV-test, ongeacht de uitkomst van cytologie (0,2 procent).²⁵ De combinatie hrHPV/cytologie heeft dus geen voordeel maar leidt wel tot veel onnodige verwijzingen,^{25,128,158,170,175,180} verdubbelt de screeningskosten en heeft dan ook een ongunstige kosteneffectiviteitsverhouding.^{181,182}

In de derde plaats is het niet aangewezen om iedereen met een positieve hrHPV-test (vier tot vijf procent van de deelnemers) te verwijzen voor colposcopie. Wanneer je de beslissing over verwijzing laat afhangen van de uitkomst van een tweede test (triage), bijvoorbeeld cytologie, verbetert de specificiteit van de screeningsmethode aanzienlijk.^{26,89,175,183} De commissie komt hier in hoofdstuk 7 op terug.

5.3.3 Preventief effect

Het uiteindelijke doel van de screening is het voorkómen van baarmoederhalskanker en sterfte aan die ziekte. Het preventief effect van hrHPV-screening werd voor het eerst aangetoond met een gerandomiseerde trial in India (131.746 vrouwen tussen de dertig en zestig jaar, follow-up acht jaar). De resultaten wezen uit dat bij een eenmalig hrHPV-testaanbod zowel het risico op voortgeschreden baarmoederhalskanker als het risico op sterfte aan baarmoederhalskanker de helft lager was dan in de controlegroep die de daar gebruikelijke zorg kreeg.¹⁸⁴ In vergelijking met een controlegroep die eenmalig cytologie kreeg aangeboden, bleek de kans op baarmoederhalskanker na een negatieve hrHPV-test (3,7 per 100.000 vrouwjaren) aanzienlijk kleiner dan na niet-afwijkende cytologie (15,5 per 100.000 vrouwjaren).

Ook in landen waar al jarenlang gescreend wordt en baarmoederhalskanker minder vaak voorkomt, blijkt hrHPV-screening doeltreffend te zijn. De NTCC-trial toonde in 2010 overtuigend aan dat hrHPV-screening effectiever beschermt tegen baarmoederhalskanker (0 gevallen in de tweede ronde) dan cytologie (9 gevallen, $p=0,004$).¹³¹ De eindresultaten van de tweede ronde van POBASCAM tonen eveneens aan dat hrHPV-screening effectiever beschermt tegen baarmoederhalskanker (4 gevallen in de tweede ronde) dan cytologie (14 gevallen): relatief risico = 0,29 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,10-0,87).¹⁸⁵ Van de andere lopende trials zijn nog geen resultaten over het beschermend effect bekend.

5.3.4 *Duur preventief effect*

HrHPV-screening spoort hooggradige CIN eerder op dan cytologie. Alle vier gerandomiseerde screeningstrials met tweederonderesultaten tonen aan dat hrHPV-screening het risico op CIN3+ in de tweede ronde halveert (tabel 3). Dit maakt het mogelijk het screeningsinterval (nu vijf jaar) te verlengen en dus minder vaak te screenen. Hoe lang blijft het risico op hooggradige CIN na een negatieve hrHPV-test laag genoeg?

Resultaten van POBASCAM wijzen uit dat de kans op CIN3+ binnen vijf jaar na een negatieve hrHPV-test veel lager is (0,2 procent) dan na negatieve cytologie (0,8 procent).²⁵ Analyse van de gegevens van zeven andere Europese studies geeft hetzelfde beeld: 0,3 respectievelijk 1,0 procent voor CIN3+ binnen zes jaar.¹⁷⁴ De Portlandstudie laat voor CIN3+ binnen tien jaar bij vrouwen boven de dertig jaar risico's zien van 0,5 tegen 0,8 procent.³² Voor CIN2+ geeft de HART-studie een kans aan van 0,6 tegen 1,0 procent binnen acht jaar.¹⁸⁶

De commissie stelt vast dat na een negatieve hrHPV-test de kans op CIN3+ ten minste zes tot tien jaar onder het risiconiveau van het huidige screeningsinterval van het bevolkingsonderzoek blijft (0,8 procent vijf jaar na negatieve cytologie). Zij concludeert dat, wanneer besloten wordt tot hrHPV-screening, het screeningsinterval veilig verlengd kan worden tot acht à tien jaar, zonder toename van de kans op intervalekanker.

5.3.5 *Doelmatigheid*

Uit het voorafgaande blijkt hrHPV-screening aanzienlijk gevoeliger dan cytologie. Vervolgens rijst de vraag hoe doelmatig testen op hrHPV in Nederland zou zijn in het verder verminderen van het aantal gevallen van baarmoederhalskanker. Bij beperkte middelen moeten er keuzen gemaakt worden over besteding van het beschikbare geld. Kosteneffectiviteitsanalyse laat zien wat er aan gezondheid (levensverwachting, kwaliteit van leven) wordt gewonnen en welke kosten en besparingen daarmee gepaard gaan.

De commissie kon beschikken over de resultaten van twee simulatiemodellen voor kosteneffectiviteitsanalyse. Het ene model is ontwikkeld door het Erasmus MC te Rotterdam,^{106,108} het andere door het VU medisch centrum te Amsterdam.^{182,187} Het ErasmusMC gebruikt een populatiemodel, dat levensgeschiedenissen simuleert van acht miljoen vrouwen geboren tussen 1939 en 1992. Vrouwen die vóór 1939 geboren zijn, waren na 2009 te oud voor deelname aan

de screening en vrouwen geboren na 1992 zijn of worden uitgenodigd voor HPV-vaccinatie. De gesimuleerde screeningsprogramma's beginnen in 2009 en gaan door totdat alle vrouwen het programma doorlopen hebben. Gezondheidseffecten en kosten van hrHPV-screening zijn vergeleken met het huidige screeningsprogramma.

Het VUmc gebruikt een cohortmodel. De analyses volgen cohorten van twintig miljoen vrouwen vanaf tien- tot honderdjarige leeftijd. Gezondheidsuitkomsten en kosten tellen vanaf dertigjarige leeftijd.

De commissie gaat uit van Nederlandse richtlijnen voor discontering van 1,5 procent per jaar voor de effecten en vier procent voor de kosten. Voor nadere gegevens over de modellering wordt verwezen naar de bijlagen D en E. Verschillen in uitkomsten worden voor een belangrijk deel verklaard door het gebruikte model. In het populatiemodel doorlopen niet alle vrouwen het gehele programma, omdat een deel al ouder is bij aanvang van het nieuwe programma. Doordat oudere vrouwen minder vaak een hrHPV-infectie of hooggradige CIN hebben, geeft een populatiemodel lagere uitkomsten voor de kosten en gezondheidseffecten dan een cohortmodel. De belangrijkste modeluitkomsten van de commissie hier samen. Haar conclusies en aanbevelingen volgen in hoofdstuk 7.

Handhaven cytologie als primaire test

Het handhaven van het lopende bevolkingsonderzoek met cytologie als primaire test en als enige beleidswijziging toepassing van de hrHPV-test als triage bij licht afwijkende cytologie (Pap2/3a1) en direct verwijzen bij een positieve hrHPV-test levert slechts geringe gezondheidswinst op vergeleken met huidige beleid bij lichte afwijkingen (vervolguitstrijk na zes en achttien maanden, tabel 2). Wel leidt deze aanpassing tot onevenredig veel meer verwijzingen (elf procent volgens het VUmc-model, bijlage E).

Dunnelaagcytologie

Toepassing van DLC als primaire screeningsmethode bleek geen kosteneffectief alternatief in een situatie met al weinig niet te beoordelen uitstrijken bij conventionele cytologie en uitgaande van 11,70 euro meerkosten per test.

Invoeren van hrHPV-test als primaire test

Uit de modellering blijkt dat toepassing van de hrHPV-test als primaire screeningsmethode aanzienlijke gezondheidswinst kan bieden, ook als de kosten voor

het screeningsprogramma (in financieel-economische zin, inclusief triage en uitgaande van 33 euro per hrHPV-test) ongeveer gelijk blijven aan de kosten van het huidige screeningsprogramma.

Vervolgonderzoek bij positieve hrHPV-test als primaire test

In de modelberekeningen is onderzocht hoe triage – (sortering, schifting, selectie), het vervolgonderzoek na een positieve primaire hrHPV-test – eruit zou kunnen zien. Daarbij is onder meer uitgegaan van triage met tweemaal cytologie, namelijk op $t=0$ (de tevens gemaakte uitstrijk op een dekglasje wordt alleen bij een positieve hrHPV-test gekleurd en beoordeeld) en op $t=6$ maanden. Triage met cytologie op $t=0$ en hrHPV op $t=6$ maanden leidt tot veel onnodige verwijzingen (bijlage D)²⁶, doordat hrHPV minder specifiek voor hooggradige CIN is dan cytologie. Triage is niet bedoeld om aan te tonen dat de infectie geklaard is maar om uit te sluiten dat de infectie tot afwijkingen heeft geleid.

Aantal screeningsronden, screeningsinterval

Omdat hrHPV-screening ernstige afwijkingen eerder opspoor, hoeft de screening minder vaak plaats te hebben dan nu. De optimale screeningsstrategie komt uit op vijf of zes screeningsronden in een vrouwenleven, in plaats van zeven. De strategie met vijf ronden is vijf tot twaalf procent effectiever dan het huidige bevolkingsonderzoek, terwijl de kosten ongeveer gelijk blijven. De tweede strategie, met zes screeningsronden, is nog effectiever, maar de kosten zijn hoger dan van het huidige bevolkingsonderzoek.

In het huidige programma worden vrouwen elke vijf jaar voor screening uitgenodigd. De modelleers hebben onderzocht of ook bij hrHPV-screening een vast screeningsinterval (van bijvoorbeeld acht jaar) optimaal is. Een leeftijdsafhankelijk interval – groter op oudere leeftijd dan op jongere leeftijd, bijvoorbeeld screening op leeftijd 30, 35, 40, 50 en 60 jaar – bleek echter kosteneffectiever.

Apart screeningsprogramma voor vrouwen van dertig jaar oud?

De Amsterdamse en Rotterdamse modeluitkomsten verschillen waar het gaat over de vraag of vrouwen van dertig jaar al op hrHPV getest moeten worden, of dat cytologie als primaire screeningstest (alleen) in deze leeftijd betere resultaten geeft. Volgens de Amsterdamse modelberekeningen is de gezondheidswinst, in termen van voorkomen kanker en sterfgevallen door baarmoederhalskanker, aan-

merkelijk groter wanneer ook vrouwen van dertig jaar hrHPV-screening aangeboden krijgen.

Het Rotterdamse model geeft een lichte voorkeur aan cytologie op dertigjarige leeftijd. Cytologie op dertigjarige leeftijd biedt volgens de Rotterdamse modelberekeningen weliswaar geen voordeel in termen van gewonnen levensjaren, al dan niet gecorrigeerd voor kwaliteit van leven, maar alleen in kosten.

5.3.6 Welke hrHPV-test?

De enige hrHPV-tests die zijn gebruikt in grote cohortstudies en de gerandomiseerde trials die uitwezen dat niet-regressieve CIN daarmee eerder opgespoord wordt dan met cytologie, zijn de hc2^{27,128,131,155,161,170,184,186,188-191} en de GP5+/6+-PCR enzymimmunoassay.^{25,41,183,192} Deze tests hebben een hoge inter- en intra-laboratoriumreproduceerbaarheid.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Daarmee beschouwt de commissie deze tests als klinisch valide en betrouwbaar.

Het is belangrijk de *analytische* sensitiviteit en specificiteit van een test te onderscheiden van de *klinische* sensitiviteit en specificiteit. Analytische validiteit betreft het aantonen of uitsluiten van een hrHPV-infectie, waaronder voorbijgaande infecties die klinisch irrelevant zijn. Het tweede (klinische validiteit) betreft klinisch relevante hrHPV-infecties die geleid hebben of zullen leiden tot CIN2+. Het gaat bij screening niet om het aantonen van alle hrHPV-infecties, ook onschuldige, maar om het aan het licht brengen van relevante afwijkingen (CIN2+/CIN3+).

Er zijn ongeveer dertig commerciële hrHPV-tests. Deze verschillen aanzienlijk in klinische gevoeligheid en specificiteit. Zo heeft de SPF10-PCR-test wel een grotere analytische sensitiviteit dan de GP5+/6+-PCR, maar geen grotere klinische sensitiviteit en de klinische specificiteit is lager. Toepassing van zo'n test voor screening leidt tot veel extra foutpositieven zonder een grotere bescherming tegen baarmoederhalskanker te bieden.¹⁹⁶ Hetzelfde geldt voor de onlangs door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurde Cervista. Deze test is twee tot vier keer vaker positief dan de hc2, maar heeft een veel lagere klinische specificiteit.¹⁹⁷

Zulke tests zijn voor screening niet geschikt. Het is dan ook belangrijk om richtlijnen te hebben waaraan hrHPV-tests moeten voldoen voor dat doel. De NVVP-werkgroep *Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie* heeft hiertoe in juni 2010 gedetailleerde richtlijnen opgesteld (www.pathology.nl). Deze richtlijnen zijn gebaseerd op die van een internationaal consortium.^{198,199} Verder zijn de minimale eisen omschreven waaraan een laboratorium moet voldoen om de kwaliteit van de gebruikte hrHPV-test te blijven waarborgen. Door toepassing van

deze richtlijnen kunnen kandidaat-tests worden goedgekeurd voor screening, indien goed gevalideerd en betrouwbaar, zonder noodzaak van grote longitudinale studies.

Als eisen zijn geformuleerd (www.pathology.nl):

- een sensitiviteit voor CIN2+ bij vrouwen van dertig jaar of ouder die niet kleiner is dan negentig procent van de klinische sensitiviteit van de hc2, zoals aangetoond met een zogenoemde non-inferioriteits score test.²⁰⁰ Dit garandeert een hoge negatief voorspellende waarde van de HPV-test, waardoor verlenging van het screeninginterval voor testnegatieve vrouwen mogelijk is
- een specificiteit voor CIN2+ bij vrouwen van dertig jaar of ouder die niet kleiner is dan 98 procent van de klinische specificiteit van de hc2, zoals aangetoond met een non-inferioriteits score test.²⁰⁰ Deze drempelwaarde is gekozen om het aantal foutpositieve testuitslagen en daarmee samenhangende overbodige follow-up en onnodige angst, bezorgdheid en stigmatisering te beperken
- een intra-laboratoriumreproduceerbaarheid en inter-laboratoriumovereenkomst van ten minste 87 procent. Dit verzekert een robuuste en betrouwbare uitvoering van de test in de praktijk.

De commissie vindt naleving van de richtlijnen van groot belang om een hoge klinische sensitiviteit te waarborgen en tevens de kans op foutpositieve screeningsuitslagen te minimaliseren.

HrHPV-tests die niet gericht zijn op het aantonen van DNA (maar bijvoorbeeld op mRNA) voldoen niet aan de richtlijnen omdat de negatief voorspellende waarde daarvan niet bekend is, en dus ook het optimale screeningsinterval niet. In dat geval zijn wel grote longitudinale studies nodig.

5.4 Conclusie

De commissie concludeert dat duidelijk is aangetoond dat hrHPV-screening effectiever is dan cytologie als primaire screeningsmethode. Omdat hrHPV-screening ernstige afwijkingen eerder opspoorde, hoeft de screening minder vaak plaats te hebben dan nu. Testen met een klinisch gevalideerde, betrouwbare hrHPV-test is aanzienlijk gevoeliger maar minder specifiek voor CIN2+. Een geschikte triagetest moet dit ondervangen.

De commissie verwacht op middellange termijn geen nieuwe testmethoden die wetenschappelijk voldoende uitgekristalliseerd zijn als alternatief voor een hrHPV-screeningsprogramma.

Dunnelaagcytologie vermindert het aantal niet te beoordelen uitstrijken, maar heeft geen betere testprestaties dan de gebruikelijke uitstrijk en is duurder. Door de lagere specificiteit moeten meer vrouwen onnodig vervolgonderzoek ondergaan. DLC wordt al op grote schaal in Nederland toegepast voor primair screenen. De commissie vindt dit wetenschappelijk ongegrond.

DLC maakt het mogelijk de screening deels te automatiseren. Experimenteel onderzoek wees echter uit dat computerondersteunde screening minder gevoelig is dan handmatige screening en ondanks de grotere productiviteit niet kosteneffectiever is.

Opkomstbevorderende maatregelen

Het bereiken van de doelgroep is verreweg de belangrijkste voorwaarde voor een doeltreffend screeningsprogramma. Desondanks zijn er betrekkelijk weinig ‘harde’ gegevens uit gedragswetenschappelijk onderzoek. Uit het beschikbare onderzoek blijkt dat het optreden van baarmoederhalskanker in de helft van de gevallen samenhangt met het niet deelnemen aan screening of vervolgonderzoek, ook al is er al decennialang een screeningsprogramma.^{118,119,201-205} Maatregelen om subgroepen te bereiken die minder geneigd zijn deel te nemen en daardoor een groter risico op het krijgen van baarmoederhalskanker lopen, hebben dan ook de hoogste prioriteit.¹¹⁹

Bij het nadenken over dergelijke maatregelen moet het uitgangspunt zijn dat wel of niet meedoen aan screening een vrije keus is. De eigen verantwoordelijkheid mag niet in het gedrag komen. Het is aan het individu om af te wegen of de voordelen van meedoen aan screening opwegen tegen de nadelen. Essentieel voor de vrijheid van keuze is dat potentiële deelnemers goed geïnformeerd zijn en dat de keus om wel of niet mee te doen spoort met hun houding ten aanzien van screening. Het concept van geïnformeerde besluitvorming (*informed choice*)⁶³ vormt het uitgangspunt voor de voorlichting over het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland.

6.1 Determinanten van de deelnamegraad

Sociodemografische kenmerken van vrouwen hangen duidelijk samen met deelname. De opkomst is lager dan gemiddeld bij jongere vrouwen, allochtone vrouwen, vrouwen in stedelijke gebieden of met een lage sociaal-economische status.^{54,61,67,206-209}

Onderzoek naar redenen om niet mee te doen aan screening is erkend moeilijk; de non-respons onder niet-deelneemsters is groot. Het gaat vaak om medische redenen en verder vooral om praktische barrières – geen geschikte afspraak kunnen maken, onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal – en emotionele barrières, zoals gêne, angst, eerdere negatieve ervaring, ontevredenheid over de huisarts.^{208,210-212}

Het moeten betalen van een eigen bijdrage is een belangrijke barrière, blijkt uit buitenlands onderzoek.²¹³ Toen in 2003 vrouwen in Stockholm veertien euro per uitstrijk moesten gaan bijdragen, daalde de opkomst 23 procent, om in 2005 weer op het uitgangsniveau terug te keren na intrekking van de maatregel.⁵⁷

Kennis over baarmoederhalskanker en de voor- en nadelen van screening is zowel bij deelneemsters als niet-deelneemsters betrekkelijk laag.^{211,214} Misverstanden, zoals de veronderstelling dat baarmoederhalskanker een ziekte van oudere vrouwen is en het idee bij veel allochtonen dat een uitstrijk niet nodig is als je geen klachten hebt, hangen samen met een lagere opkomst.²¹² Er niet van overtuigd zijn iets te hebben aan screening – ik heb nergens last van, ik leef gezond, ik houd het zelf wel in de gaten, ik ben niet (meer) seksueel actief, ik kom al vaak bij de dokter, het zal dus wel goed zitten – is een belangrijke reden om niet mee te doen aan bevolkingsonderzoek.²¹²

6.2 Maatregelen om de deelnamegraad te vergroten

6.2.1 *Uitnodigingsstrategie*

ZonMw heeft een samenvattende studie laten uitvoeren naar factoren die deelname bevorderen of juist remmen, en de maatregelen die worden toegepast om de opkomst te beïnvloeden.²¹⁵ De uitkomst van het onderzoek bevestigt dat vooral de uitnodigingsstrategie – door de screeningsorganisatie of de huisarts – van invloed is op de opkomst. Uitnodigen door de screeningsorganisatie houdt in dat vrouwen zelf een afspraak moeten maken met de huisarts voor het maken van de uitstrijk. Zelf het initiatief moeten nemen voor het ondergaan van een veelal als onaangenaam ervaren test vormt een extra barrière.^{211,216,217}

Huisartsen kunnen die extra barrière wegnemen door een afspraak op een bepaalde datum en tijdstip voor te stellen. Een landelijk onderzoek wees uit dat de opkomst steeg zodra een huisartspraktijk betrokken werd bij het uitnodigings-systeem.²¹⁸ De huisarts is echter slechts in de helft van de gevallen betrokken is bij het uitnodigen.

Andere maatregelen om drempels voor deelname weg te nemen zijn het instellen van een inloopsprekuren en de mogelijkheid om buiten kantooruren een uitstrijk te laten maken.²¹⁷ De effecten hiervan zijn echter niet onderzocht.

Uitnodiging door de eigen huisarts leidt tot een grotere opkomst dan bij uitnodiging door de screeningsorganisatie.²¹⁸⁻²²⁴ Dit verschil kan nog verder oplopen als de huisarts ook zelf vrouwen die niet hebben gereageerd op de uitnodiging een herinnering stuurt.^{219,220}

Is de grotere opkomst reëel of toe te schrijven aan verschillen in definiëring van de opkomst? Huisartsen zijn immers beter in staat dan de screeningsorganisatie om hun opkomstcijfer te corrigeren voor vrouwen die om medische redenen niet in aanmerking komen voor een uitstrijk (wegens zwangerschap, onder behandeling zijn van een gynaecoloog, baarmoeder operatief verwijderd). Doordat alleen al het aantal vrouwen zonder baarmoeder ruim 100.000 bedraagt²²⁵ kan er gemakkelijk een forse vertekening optreden.

Van vertekening is echter geen sprake; er zijn expliciet omschreven opkomstcijfers gehanteerd.^{218,220,221,223,226} In een landelijk onderzoek over een periode van drie jaar hadden huisartsen een vijftien procent(punt) grotere bruto-opkomst en een 20 procent grotere netto-opkomst.²¹⁸ Latere studies laten een tien tot vijftien procent grotere bruto-opkomst zien.^{221,223} Was de huisarts alleen bij de herhalingsuitnodigingen betrokken, dan was de bruto-opkomst tien procent hoger en de netto-opkomst vijftien procent hoger dan wanneer de screeningsorganisatie de uitnodigingen en herinneringen verstuurd.²¹⁸

Ook een gerandomiseerde studie in Italië wees uit dat huisartsen een duidelijk grotere opkomst bereiken dan de screeningsorganisatie.²¹⁶

Het effect van een uitnodiging door de eigen huisarts op de participatie is groter dan gemiddeld bij beperkt deelnemende subgroepen, zoals vrouwen met een jongere leeftijd, lagere sociaaleconomische status of stedelijker woonomgeving.^{219,223} Dit geldt in versterkte mate voor niet-westerse vrouwen.²²³

Het overlaten van het uitnodigen aan huisartsen heeft wel praktische nadelen. Zo is het lastig te bewerkstelligen dat zij allen de meest actuele informatieset verstrekken aan de vrouwen uit de doelgroep en zijn beleidsaanpassingen moeilijk door te voeren doordat er veel verschillende huisartsinformatiesystemen zijn. Ook worden de relevante gegevens van vrouwen die niet (meer) hoeven deel te

nemen niet altijd doorgegeven aan de screeningsorganisaties. De commissie adviseert om dit te betrekken bij de uitvoeringstoets (7.7).

6.2.2 *Wijze van uitnodigen door de huisarts*

De variatie in opkomst is groot, ook als de huisarts de uitnodiging verzorgt. Binnen één regio kan deze uiteenlopen van 60 tot 87 procent.²¹⁷ Nader onderzoek met telefonische interviews en focusgroepbijeenkomsten wees uit dat dit verschil vooral te maken heeft met de mate van vrijblijvendheid van de uitnodiging.²¹⁷ Een uitnodigingsbrief met een concrete datum en tijdstip waarop de vrouw kan komen voor een uitstrijk geeft volgens onderzoekin Nederland en elders een grotere opkomst dan een uitnodiging om zelf een afspraak te maken.^{213,216,217,227,228} Dit is ook te verwachten gezien de lagere opkomst bij een (open) uitnodiging door de screeningsorganisatie. In een Italiaanse trial bereikten huisartsen met een concrete afspraak een 13 procentpunt grotere opkomst dan huisartsen die een open uitnodiging stuurden.²¹⁶ De situatie in Italië is weliswaar anders dan hier maar het betrof een gerandomiseerde trial. De Europese richtlijnen bevelen een concrete afspraak nadrukkelijk aan.⁵⁸

Is een datumvoorstel in lijn met het uitgangspunt van zelfbeschikking? De commissie vindt van wel, mits duidelijk is dat meedoen aan screening niet verplicht is. Mede uit praktische overwegingen (buitenshuis werkende vrouwen, menstruele cyclus) is het zaak dat men gemakkelijk (e-mail, website, telefoon) een andere afspraak kan maken.

De *timing* van een herinneringsuitnodiging lijkt van belang. Snellere herinnering (na ongeveer zes weken in plaats van na zes maanden) zou een gunstig effect hebben.⁵⁹ Dit ligt voor de hand, omdat zo'n lange termijn de boodschap ondergraaft dat deelnemen aan de screening van belang is; goed onderzocht is dit echter niet.

Als controlegroep van de zogenoemde PROHTECT-studie (*protecting by offering HPV testing on cervicovaginal specimens trial*) kreeg een steekproef van de vrouwen die in 2005 of 2006 niet hadden gereageerd op de uitnodiging (plus een herinnering na zes maanden) voor het bevolkingsonderzoek in Noord-Holland en Flevoland een nieuwe uitnodiging voor een uitstrijk. Twaalf procent van deze niet-deelnemers liet alsnog een uitstrijk maken bij de huisarts.^{114,229} Veel screeningsorganisaties sturen al een tweede herinnering.

6.2.3 *Andere initiatieven*

Naast het meer betrekken van huisartsen bij het screeningsprogramma zijn er verschillende andere initiatieven genomen om de opkomst te vergroten. Een publiekscampagne bood weinig perspectief.^{230,231} Ook een geïndividualiseerde uitnodigingsbrief met op de persoon toegesneden informatie over iemands risico-profiel bevordert de opkomst niet of kan zelfs contraproductief zijn.^{232,233} In Nederland is het effect onderzocht van een informatief magazine dat dertigjarige vrouwen twee weken vóór de uitnodiging kregen toegestuurd. Het magazine bleek een positief effect te hebben op de houding, kennis en intentie om deel te nemen maar niet op de daadwerkelijke opkomst.²³⁴

Vrouwen die niet of onregelmatig meedoen aan het bevolkingsonderzoek zijn bijzonder moeilijk te bereiken.²³³ Onder vrouwen die in geen vijftien jaar een uitstrijk hadden laten maken, werden in een gerandomiseerde trial verschillende benaderingen getest; niet meer dan vijf procent deed alsnog mee.²³¹

6.3 **Thuistest**

Met een thuistest kunnen vrouwen zelf thuis een uitstrijk afnemen. Het hiervoor benodigde testmateriaal (brush, lavagemethode) kan hun per post worden aangeboden en na gebruik door hen worden teruggestuurd naar het laboratorium. De thuistest biedt vrouwen die niet naar de huisarts zijn gegaan voor een uitstrijk, alsnog de kans deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek.

6.3.1 *Testkarakteristieken*

Het laboratoriumonderzoek van thuistestmateriaal kan niet op de nu gebruikelijke manier, met cytologie, gebeuren. Want daarmee wordt de helft van de afwijkingen (CIN2+) gemist die zijn op te sporen met de gebruikelijke uitstrijk bij de huisarts.^{235,236} Een vaginale uitstrijk bevat namelijk weinig intacte epitheelcellen van de 'overgangszone', de plaats waar de baarmoedermond overgaat in de baarmoederhals en waar baarmoederhalskanker meestal ontstaat. Bij inwendig onderzoek met een eendebekspeculum kan er gericht een (cervicale) uitstrijk worden afgenomen.

Met een hrHPV-test op door vrouwen zelf afgenomen materiaal zijn echter wel goede resultaten te behalen, omdat het virus vanuit de cervix zich verspreidt in de vagina en er geen intacte cervicale cellen nodig zijn om het virus aan te tonen.

Analytische validiteit

Volgens een systematische overzichtsstudie stemmen de uitkomsten van een hrHPV-thuistest en een hrHPV-test op materiaal afgenomen door een arts (of praktijkassistente) goed met elkaar overeen en is een thuistest vrijwel even gevoelig voor hrHPV.²³⁷ De uitkomsten van andere studies bevestigen dit.^{236,238-241} In enkele andere studies leek de thuistest echter minder gevoelig.^{235,242} Dit heeft waarschijnlijk te maken met de thuistestmethode (wattenstok in plaats van brush of lavage).

Soms blijkt de hrHPV-thuistest juist vaker positief dan een hrHPV-test op (cervicaal) materiaal afgenomen door een arts.^{114,243-245} Dit komt waarschijnlijk door beperkte kruisreactiviteit van de hybrid capture 2-test (hc2) met laagrisicotypen van het virus, die in een wat hogere mate in vaginaal epitheel voorkomen.²⁴⁶ Daarnaast detecteert een thuistest ook vaginale infecties. En tot slot kan een infectie zijn geklaard in het tijdsinterval tussen de thuistest en de test bij een arts.²²⁹

Klinische validiteit

Vergeleken met de gebruikelijke test (cytologie op een cervicale uitstrijk) is de thuistest ten minste even gevoelig voor CIN2+, maar vaak minder specifiek.^{235,236,238,247-252} Verder tonen studies met brush of lavage als methode voor het afnemen van de thuistest meestal een grotere sensitiviteit voor CIN2+^{236,249,250,253} dan studies met een Dacron of katoenen wattenstok.^{238,247,248,251,252}

Er zijn geen gerandomiseerde studies met CIN2+ als eindpunt naar de testprestaties van de thuistest in vergelijking met een hrHPV-test afgenomen door een arts. Er is wel observationeel onderzoek met doorgaans een transversale opzet gedaan, maar slechts enkele studies zijn groot genoeg voor statistische analyse. Twee ervan wijzen uit dat de thuistest minder gevoelig is^{242,251} en vier dat de thuistest even gevoelig is als een hrHPV-test op cervicaal materiaal.^{236,238,254,255}

6.3.2 *Acceptatie*

De eerste studies naar acceptatie van een thuistest betroffen patiënten die naar een gynaecoloog zijn verwezen (voor colposcopie). De uitkomsten van onderzoek in zulke selecte onderzoekspopulaties – gynaecologische patiënten in een behandelingsituatie – gelden niet zonder meer voor de doelgroep van bevolkingsonderzoek, maar kunnen wel aanwijzingen geven.

Die aanwijzingen zijn overwegend gunstig. Voor vrouwen van uiteenlopende herkomst lijkt een thuisstest niet op culturele of religieuze bezwaren te stuiten.²⁵⁶ Vrouwen in zulke selecte onderzoekspopulaties die een thuisstest krijgen aangeboden, maken er vrijwel zonder uitzondering gebruik van.^{240,245,257} Slechts weinigen vinden het moeilijk om een thuisstest te doen of leveren een niet te beoordelen monster in.^{114,238,258} Gevraagd naar hun ervaringen, blijken thuisstesters doorgaans de thuisstest te prefereren boven inwendig onderzoek met een eendebekspeculum.^{238,239,258} Een thuisstest kan tegemoetkomen aan nadelen die vrouwen soms aan het bevolkingsonderzoek ervaren, zoals ongemak of gevoelens van schaamte bij het laten maken van de uitstrijk, of logistieke problemen bij het maken van een afspraak.^{215,235,244,257,259-261}

Volgens sommige andere onderzoeken geven veel vrouwen de voorkeur aan de gebruikelijke uitstrijk, niet omdat deze vrouwen bezwaar hebben tegen het doen van een thuisstest, maar omdat zij onzeker zijn over de juiste uitvoering ervan en de uitkomst niet vertrouwen.^{235,256,257,261,262} Het is niet duidelijk in hoeverre deze onzekerheid is toe te schrijven aan het type thuisstest en de verstrekte informatie over het doen van de test.

6.3.3 *Onderzoeksresultaten binnen het kader van bevolkingsonderzoek*

Onderzoek naar thuisstests binnen het kader van bevolkingsonderzoek is vrijwel geheel beperkt tot non-respondenten (hier bedoeld: niet-deelnemers aan het reguliere bevolkingsonderzoek). In Nederland is in de regio Amstelland/de Meerlanden in 2006 een gerandomiseerde studie begonnen naar de thuisstest, gekoppeld aan het bevolkingsonderzoek: PROHTECT. In een daaraan voorafgaande pilotstudy kregen 2546 non-respondenten een thuisstest toegestuurd. Het bleek dat 34 procent alsnog meedeed.²⁶³

Deze resultaten zijn bevestigd in PROHTECT1, met een lavagemethode voor het verzamelen van cervicovaginaal materiaal,¹¹⁴ en in PROHTECT2, met de Viba-brush.²²⁹ PROHTECT betreft in totaal 54 482 vrouwen die ten minste zes jaar niet hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek. De resultaten van PROHTECT1 en -2 waren grotendeels aan elkaar gelijk en een meta-analyse van de PROHTECT-uitkomsten wees uit dat bijna dertig procent van de non-respondenten gebruikmaakte van de thuisstest.²⁶⁴ Verder bleek dat autochtone non-responders vaker meededen (32 procent) dan niet-westerse allochtone non-responders (22 procent), en dat vrouwen die nooit eerder gescreend waren vaker meededen dan vrouwen die onregelmatig meededen. In de controlegroep van 545 non-respondenten bestond de interventie uit een extra herinnering voor de gebruikelijke uitstrijk bij de huisarts en was de deelnamegraad twaalf procent.

Bij negen procent van de vrouwen die de thuistest deden, was de hrHPV-test positief; zij werden verwezen naar hun huisarts voor de gebruikelijke uitstrijk.²⁶⁴ Deze tweede test (cytologie) dient voor triage, om beter te voorspellen welke vrouwen ernstige afwijkingen hebben. Bijna 90 procent van de verwezen vrouwen ging inderdaad naar de huisarts voor triage. De uitstrijk was bij dertig procent van hen afwijkend (Pap2+). In deze groep volgde 95 procent het advies op om direct de gynaecoloog te raadplegen voor nadere diagnostiek (colposcopie).

De vrouwen met een positieve hrHPV-test bij wie de uitstrijk geen cytologische afwijking liet zien dan wel geen uitstrijk was gedaan, kregen het advies na een jaar naar de huisarts te gaan voor follow-up, bestaande uit cytologie en een hrHPV-test. In deze groep volgde slechts 58 procent het advies op. Vrouwen bij wie de uitstrijk, de hrHPV-test of beide positief waren, werden verwezen voor colposcopie; slechts 55 procent volgde dit advies op.

Uiteindelijk is bij 1,4 procent van de 15.228 vrouwen die de thuistest deden een ernstige afwijking vastgesteld (bij 13 vrouwen baarmoederhalskanker en bij nog eens 205 vrouwen CIN2 of CIN3). Deze opbrengst is groter dan bij vrouwen die aan het huidige bevolkingsonderzoek meedoen; in de eerste ronde van POBASCAM werd in de controlegroep (cytologie) bij 0,7 procent CIN2+ vastgesteld en in de interventiegroep bij 1,1 procent.²⁵ Bij vrouwen die nooit eerder gescreend waren (vrouwen van dertig jaar buiten beschouwing latend) was de opbrengst van de thuistest het grootst.

In een Zweeds onderzoek kregen 2.829 non-respondenten die ten minste zes jaar niet meegedaan hadden aan het bevolkingsonderzoek, een aanvraagformulier voor een thuistest toegestuurd en drie weken later een herinnering om de thuistest aan te vragen.²⁵⁰ Vrouwen die de test hadden aangevraagd kregen na twee maanden een herinnering om de thuistest te doen. Bijna 40 procent van het totale aantal non-respondenten (1107/2829) deed de thuistest. In deze groep was de opbrengst (2,0 procent CIN2+) twee keer zo groot als in het reguliere bevolkingsonderzoek (0,9 procent). In twee andere studies werd dertig procent van de non-respondenten alsnog bereikt met een thuistest.^{115,265}

6.3.4 *Resterende vragen*

De resultaten van de thuistest zijn qua opkomst en opbrengst goed, maar het kan misschien nog beter. Zeventig procent van de non-respondenten die de thuistest aangeboden krijgen doet niet mee, en een aanzienlijk deel van de vrouwen die wel de thuistest doen en een positieve hrHPV-test hebben – van wie een kwart serieuze afwijkingen (CIN2+) heeft¹¹⁴ –, haakt vroeg of laat af. Is het vervolgtraject te vereenvoudigen? Minder uitval kan de opbrengst van de thuistest nog ver-

groten. Er is dan ook veel gelegen aan beperking van het aantal vervolgstappen, bijvoorbeeld door bij een positieve hrHPV-test direct op het thuistestmateriaal een moleculaire test te doen.²⁶⁶ Dit wordt onderzocht in een vervolgstudie van PROTECT.⁷⁰

Een mogelijk nadeel van het inzetten van een thuistest voor non-respondenten, is dat vrouwen die wel van plan zijn mee te doen, hun uitnodiging laten liggen in afwachting van de thuistest. Dit zou de gezondheidswinst en doelmatigheid van het screeningsprogramma juist kunnen benadelen. Het invoeren van zo'n 'vangnetscenario' moet dan ook zorgvuldig gebeuren en goed geëvalueerd worden.

De uiteindelijke vraag is of het wenselijk is om aan de hele doelgroep de mogelijkheid van een thuistest aan te bieden, naast de keuzemogelijkheid van een uitstrijk bij de huisarts. De commissie verwacht dat veel vrouwen een thuistest de voorkeur geven, maar dit is nog alleen in een kleine studie in India onderzocht. Dit onderzoek wees uit dat het inzetten van een zelftest de deelname verhoogde (van 54 naar 72 procent).²⁴⁰ Ook de opbrengst was duidelijk groter dan met de gebruikelijke uitstrijk (voor cytologie). Er zijn echter nog vragen.

Zo is een hrHPV-thuistest in sommige studies vaker (fout)positief dan een hrHPV-test op materiaal afgenomen door een arts.^{114,245} Daar moet meer zicht op komen.

Een tweede onduidelijkheid is de opkomst. Het staat niet bij voorbaat vast dat een keuzemogelijkheid de opkomst vergroot. Experimentele screening op darmkanker in Frankrijk, Italië en Australië wees althans uit dat het aanbieden van een keus uit verschillende methoden voor screening de opkomst niet vergroot.²⁶⁷⁻²⁷⁰

Een derde punt is de triage. Anders dan bij een hrHPV-test bij de huisarts moeten vrouwen met een positieve thuistest alsnog naar de huisarts voor triage. Die extra stap betreft ongeveer vijf procent van de regelmatige deelnemers (en negen procent van de non-respondenten). Dit betekent dat 95 procent van de vrouwen die een thuistest doen niet naar de huisarts hoeft, wat ook een aanzienlijk financieel voordeel betekent.

6.4 Conclusie

De commissie stelt vast dat de huisarts slechts in de helft van de gevallen betrokken is bij het uitnodigen van vrouwen voor het bevolkingsonderzoek. Zij concludeert dat de opkomst belangrijk te vergroten is wanneer er meer huisartsen gemotiveerd worden om het uitnodigen te verzorgen. Een uitnodiging door de

eigen huisarts heeft juist het grootste effect bij beperkt deelnemende subgroepen, zoals vrouwen met een jongere leeftijd, lagere sociaaleconomische status of stedelijker woonomgeving. Dit geldt in versterkte mate voor niet-westerse vrouwen.

De commissie beveelt aan om in de uitnodigingsbrief een concrete datum en tijdstip te vermelden. Die brief moet dan wel ruime mogelijkheden bieden om zo nodig een andere afspraak te maken.

Een alternatief voor uitnodigen door de eigen huisarts is dat de screeningsorganisatie de eerste uitnodiging verstuurt en dat de huisarts rappelleert. De opkomst is dan vijf procentpunt lager dan wanneer de huisarts ook de eerste uitnodiging verzorgt.

De commissie beveelt aan om bij uitblijven van een reactie op de uitnodiging na ongeveer zes weken een schriftelijke herinnering te sturen en hier niet zes maanden mee te wachten.

De non-respons valt mogelijk belangrijk te beperken door, bijvoorbeeld na drie tot zes maanden, een thuistest aan te bieden aan non-respondenten. Het invoeren van zo'n 'vangnetscenario' moet zorgvuldig gebeuren en goed geëvalueerd worden.

Het is nog te vroeg voor het direct aanbieden van een thuistest aan alle vrouwen, als keuzemogelijkheid in plaats van een uitstrijk (voor een hrHPV-test) bij de huisarts. De commissie beveelt aan om in een proefregio deze benadering experimenteel te onderzoeken.

Het bereiken van de doelgroep is verreweg de belangrijkste voorwaarde voor een doeltreffend screeningsprogramma. De commissie beveelt aan hier meer gedragswetenschappelijk onderzoek naar te doen.

Conclusies en aanbevelingen

Dit slothoofdstuk bevat het advies van de commissie over de opzet en uitvoering van het screeningsprogramma-nieuwe-stijl.

7.1 Voorlichting

Bij de overstap op hrHPV-screening is goede voorlichting cruciaal. De kennis over baarmoederhalskanker en de voor- en nadelen van screening is pover. Tot voor kort wisten de meeste vrouwen niets over het bestaan van HPV.²⁷¹ Dit lijkt te veranderen met de komst van HPV-vaccins.²⁷² Informatie over HPV en het oorzakelijk verband met baarmoederhalskanker is nu ruim verkrijgbaar (www.bevolkingsonderzoeknaarbaarmoederhalskanker.nl).

Deelnemen aan screening veroorzaakt angst en onzekerheid, zeker bij een afwijkende uitkomst. Dit is vooral onderzocht onder deelnemers aan cytologische screening. Al een licht afwijkende uitstrijk (Pap2/3a1) kan een aanmerkelijke belasting zijn voor de betrokken vrouw, althans op korte termijn.²⁷³ Volgens een Nederlands onderzoek kan dit na zes tot vierentwintig maanden meetbaar zijn.¹³⁴ Nader (longitudoonaal) onderzoek is geboden.

Hoe ligt dit bij hrHPV-screening? Invoering van hrHPV-screening zou allereerst de opkomst kunnen verlagen. Voorafgaand aan POBASCAM werden aan de vrouwen die in aanmerking kwamen voor het bevolkingsonderzoek een schriftelijke vragenlijst en een folder met informatie over hrHPV toegestuurd. Acceptatie van hrHPV als primaire screeningsmethode leek echter geen pro-

bleem.²⁷⁴ In praktijk was de opkomst in de hrHPV-onderzoeksarm niet lager en zelfs iets hoger dan in het reguliere bevolkingsonderzoek.²⁷⁵ Dit werd ook gezien in de Finse trial.²⁹⁹

In de tweede plaats zou hrHPV-screening extra belastend kunnen zijn.²⁷³ Het besef dat het gaat om een seksueel overdraagbare infectie kan stigmatiserend werken. Dat er een (ver) verband is tussen seks en kanker zou kunnen shockeren en invloed kunnen hebben op het psychoseksuele functioneren. Er zijn geen gegevens voor de Nederlandse situatie, maar de ARTISTIC-trial bood de gelegenheid de psychische en psychoseksuele effecten van hrHPV-screening en cytologische screening goed te vergelijken.²⁷⁶ Deze trial was gekoppeld aan het lopende bevolkingonderzoek in Engeland.¹⁷⁶ De experimentele groep kreeg cytologische en hrHPV-screening en kreeg ook de uitkomsten daarvan te horen. De controlegroep onderging eveneens beide tests maar kreeg, net als de betrokken huisarts, de uitkomst van de hrHPV-test niet. Deze vergelijking op basis van randomisatie tussen vrouwen met dezelfde hrHPV-status wees uit dat hrHPV-screening niet extra belastend was in psychosociaal opzicht.²⁷⁶

De huisarts neemt in de informatievoorziening over gezondheid een strategische positie in. Voor een adequate publiekscennis is het dan ook belangrijk dat de huisarts beschikt over actuele informatie over baarmoederhalskanker en hrHPV-screening en dat de NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom⁶⁹ geactualiseerd wordt.

De commissie adviseert de NHG-Standaard te actualiseren en gebruik te maken van de ervaring met hrHPV-screening in screeningstrials en de daarbij gebruikte materialen.

7.2 Screeningsstrategie

7.2.1 HrHPV-test als primaire screeningstest

De commissie adviseert over te stappen op hrHPV-screening. Het is niet doelmatig naast een hrHPV-test cytologie te blijven gebruiken als primaire screeningstest. De commissie stelt vast dat hrHPV-screening aanzienlijk gevoeliger is dan cytologie (tabel 4). Dit betreft ook de voorstadiën van het adenocarcinoom, die met cytologie slecht op te sporen zijn. De kans op hooggradige CIN en baarmoederhalskanker is na een negatieve hrHPV-test jarenlang gering en aanzienlijk lager dan na negatieve cytologie. Met hrHPV-screening zijn nagenoeg alle vrouwen met hooggradige CIN op te sporen, zij het met een aanzienlijk lagere specificiteit dan bij cytologische screening. Een tweede (triage)test moet de nadelen

van de lagere specificiteit (foutpositieve screeningsuitkomsten, overdiagnose, overbehandeling) zoveel mogelijk voorkomen.

Een hrHPV-test heeft als praktisch voordeel boven cytologie dat het een objectieve test is die geautomatiseerd kan worden. Cytologie is een subjectieve test met soms grote variatie in resultaten,²⁷⁷ vooral tussen landen.⁷⁶

7.2.2 Triage

Als alle vrouwen met een positieve hrHPV-test (vier tot vijf procent van de deelnemers^{26,77}) naar een gynaecoloog zouden worden verwezen voor colposcopie, belast dit veel vrouwen met extra procedures die weinig opleveren. Om het aantal onnodige verwijzingen te beperken, is bij een positieve hrHPV-test een tweede test (triage) noodzakelijk om beter te voorspellen wie CIN2+ heeft. Alleen wanneer ook de triagetest positief is, volgt verwijzing. Is de triagetest negatief dan volstaat een vervolgadvis (figuur 2).

Aan welke eisen moet een triagetest voldoen? In de eerste plaats moet de screening een grote sensitiviteit behouden, want je wilt weinig ziektegevallen missen. In de tweede plaats moet de triagetest een grote specificiteit hebben om foutpositieven zoveel mogelijk te vermijden. Ten derde moet het aantal keren dat een vrouw terug moet komen voor onderzoek klein zijn. Elk extra onderzoek betekent zo'n twintig procent uitvallers.²⁵ Veel uitval kan de voordelen van hrHPV-screening tenietdoen, zoals de ARTISTIC-trial liet zien.¹⁷⁰ Ook een langere duur van onzekerheid belast de vrouw meer.²⁷⁸ Snellere zorg is vaak betere zorg.²⁷⁹

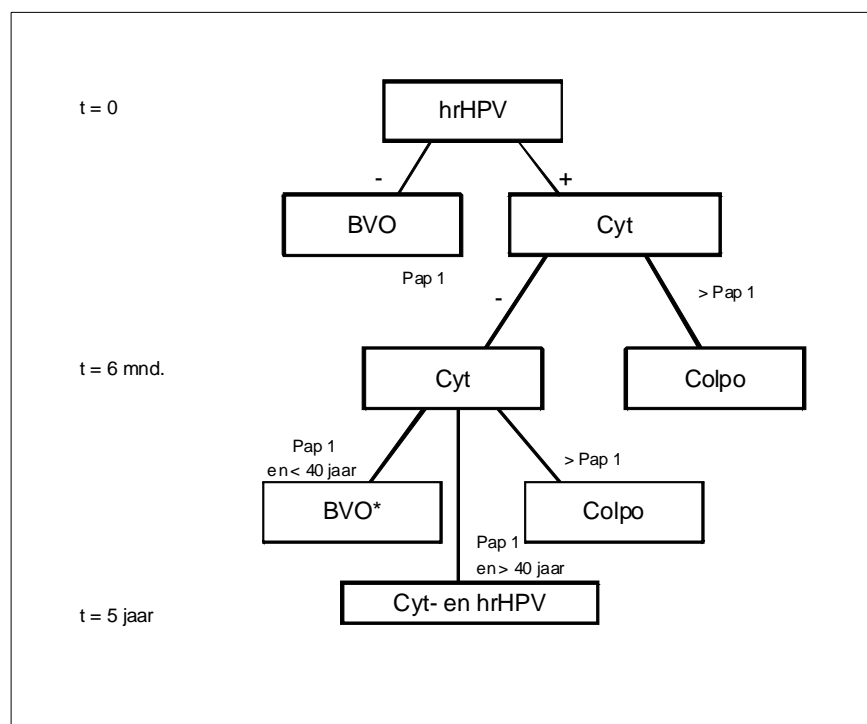
De literatuur stelt verscheidene triagestrategieën voor.^{26,89,163,181,183,266} Meestal is dat cytologische triage. Er wordt ook gedacht aan bijvoorbeeld genotypering. HPV16 en HPV18 zijn samen verantwoordelijk voor 70 procent van de plaveiselcelcarcinomen en 85 procent van de adenocarcinomen.^{35,157,280} Bovendien blijkt het risico op CIN3 of kanker sterk af te hangen van het genotype.^{32,281-283} In de Portland-studie was het tienjaarsrisico op CIN3+ vijftien procent bij HPV18, twintig procent bij HPV16, tegen amper twee procent bij andere hoogrisicotypen.³²

Op basis van de uitkomsten van VUSA-screen, een proefbevolkingsonderzoek in de provincie Utrecht, is een besliskundige analyse gedaan van vijftien triagestrategieën.¹⁸⁰ Als beste twee kwamen uit de bus: cytologie; en cytologie met bovendien HPV16/18-genotypering. Beide triagestrategieën combineren een grote sensitiviteit (negatief voorspellende waarde ten minste 98 procent voor CIN3+ binnen twee jaar) met een grote specificiteit (positief voorspellende

waarde ten minste 20 procent), terwijl vrouwen met een positieve hrHPV-test één keer hoeven terug te komen voor onderzoek (cytologie na zes maanden).

De commissie adviseert triage met alleen cytologie (figuur 2). Dit is zo te organiseren dat bij een positieve hrHPV-test de vrouw niet direct hoeft terug te komen. Dit kan met cocollectie, zoals op grote schaal toegepast is in verscheidene screeningstrials,^{25,26,284} namelijk door eerst een monster af te nemen, daarmee een conventionele uitstrijk te maken en vervolgens de brush met het restmateriaal voor een hrHPV-test te gebruiken. Een andere manier is gebruik te maken van het bij de DLC-techniek horende verzamel- en transportmedium en bij een positieve hrHPV-test op hetzelfde monster cytologie te doen.

De commissie adviseert geen toevoeging van genotypering. In de eerste plaats maakt dit triage omslachtiger zonder de vervolgstap na zes maanden overbodig te maken. HrHPV-positieve vrouwen met negatieve uitslagen van zowel cytologie als genotypering hebben namelijk een risico op CIN3+ binnen twee jaar van 2,9 procent, terwijl deze kans 0,7 procent is bij triage met alleen



Figuur 2 Primaire hrHPV-screening met cytologie-triage.
* BVO: bevolkingsonderzoek. Cyt: cytologie. Colpo: colposcopie.

cytologie en normale cytologie na zes maanden. In de tweede plaats leidt triage met genotypering tot meer onnodige verwijzingen voor colposcopie dan triage met alleen cytologie.²⁶

De follow-up met cytologie na zes maanden is nodig, omdat het risico van een vrouw met een positieve hrHPV-test en negatieve cytologie nog te hoog is om haar terug te verwijzen naar het bevolkingsonderzoekschema.^{32,285} Het vijf-jaarsrisico op CIN3+ was in POBASCAM en VUSA-screen ongeveer vijf procent.^{25,26,126} Dit risico van vijf procent is beduidend groter dan het (geaccepteerde) risico van 0,8 procent na negatieve cytologie in het huidige bevolkingsonderzoek.²⁵

Waarom geen follow-up met hrHPV na zes maanden? Omdat deze benadering niet voldoet aan de eis van een grote specificiteit, leidt tot veel onnodige verwijzingen en vrouwen langer in onzekerheid laat (bijlage D tabel 4 strategie E).²⁶

7.2.3 Welke hrHPV-test?

Bij hrHPV-screening is de keus van de test cruciaal. Er zijn ongeveer dertig commerciële hrHPV-tests. Deze verschillen aanzienlijk in klinische gevoeligheid en specificiteit. Aan welke eisen moeten hrHPV-tests voldoen voor screeningsdoel-einden? De NVVP-werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie heeft hiertoe in juni 2010 gedetailleerde richtlijnen opgesteld (www.pathology.nl, zie ook 5.3.5). De commissie vindt naleving van deze richtlijnen van groot belang om een hoge klinische sensitiviteit te waarborgen en tevens de kans op foutpositieve screeningsuitslagen te minimaliseren.

Wanneer overwogen wordt een andere test te gaan gebruiken dan de hc2 of GP5+/6+-PCR zijn de validiteit en betrouwbaarheid van de screeningsmethode in het geding. Voor zo'n cruciale wijziging moet in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (opnieuw) vergunning gevraagd worden aan de minister van VWS, met overlegging van de uitkomsten van onderzoek naar de validiteit en betrouwbaarheid van de test.

7.2.4 Aantal screeningsronden, screeningsinterval

Screening op baarmoederhalskanker is minder kosteneffectief dan screening op andere (vaker voorkomende) vormen van kanker.^{103,104} Overstappen op de hrHPV-test kan de kosteneffectiviteit echter aanzienlijk verbeteren (tabel 5).

Tabel 5 Kosteneffectiviteit van screening op baarmoederhalskanker ten opzichte van geen screening. Euro per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor kwaliteit van leven. Bron bijlagen D en E.

Screeningsprogramma	Simulatiemodel			
	ErasmusMC ^a	VUmc ^a	ErasmusMC ^b	VUmc ^b
7 ronden cytologie, huidig programma	5.900		11.300	
6 ronden hrHPV	5.400	6.500	10.200	11.000
5 ronden hrHPV	4.600	4.100	8.700	5.100

^a Disconteringsvoet 4 procent voor kosten en 1,5 procent voor effecten.

^b Disconteringsvoet 3 procent voor kosten en effecten.

De commissie concludeert dat een screeningsprogramma met vijf ronden meer gezondheidswinst oplevert dan het huidige bevolkingsonderzoek, zonder de financieel-economische kosten ervan te vergroten. Er is ook een scenario denkbaar met gelijkblijvende gezondheidswinst tegen lagere kosten, namelijk bij een programma met cytologie voor vrouwen van dertig en hrHPV in de vier volgende screeningsronden. Dan zijn de screeningskosten tweeënhalve miljoen euro lager dan bij het huidige bevolkingsonderzoek. In 7.2.6 zet de commissie uiteen waarom zij dit scenario niet aanbeveelt.

De screeningskosten kunnen zelfs lager worden dan nu in de modelberekeningen is aangenomen en de niet in de modelberekeningen opgenomen extra kosten van het aanbieden van de thuistest aan non-respondenten compenseren. De screeningskosten hangen immers sterk af van de laboratoriumkosten, en de kosten per test moeten voor Nederland nog worden vastgesteld. Bij de modelberekeningen is uitgegaan van 33 euro. Hogere kosten per test acht de commissie uitgesloten. In een groot laboratorium in Zweden is de kostprijs berekend op 20 euro per test (persoonlijke mededeling dr J Dillner). Uitgaande van jaarlijks 350.000 tot 400.000 tests kan centralisatie van het laboratoriumonderzoek de screeningskosten aanzienlijk verminderen.

Op basis van de modelberekeningen adviseert de commissie om vrouwen vijf keer screening in hun leven aan te bieden en wel in het jaar waarin zij 30, 35, 40, 50 of 60 jaar worden (tabel 5). Dit schema heeft naast de meest gunstige kosteneffectiviteit als voordeel dat vrouwen twee screeningsronden minder hoeven te ondergaan. Als naar het langere screeningsinterval op latere leeftijd wordt overgegaan adviseert de commissie wel om vrouwen van 40, 50 en 60 jaar bij wie de screening een positieve hrHPV-test toonde en een negatieve cytologie bij triage, een extra screeningsronde aan te bieden na vijf jaar. Dit is nodig om na te gaan of deze (hrHPV-positieve) vrouwen het virus hebben geklaard.

Tabel 6 geeft een overzicht van de geschatte effecten van het huidige bevolkingsonderzoek – een minimumschatting, zie paragraaf 4.2 – en de extra gezondheidswinst van de voorgestelde nieuwe opzet.

7.2.5 Leefijdsgrenzen

Uit de voorgaande paragraaf blijkt al dat de commissie adviseert de huidige leeftijdsgrenzen van de doelgroep van het screeningsprogramma te handhaven. Omdat leeftijdsgrenzen nogal eens ter discussie staan gaat zij hier nader in op de argumenten.

Ondergrens

In Nederland komen vrouwen in aanmerking voor het screeningsprogramma wanneer zij dertig jaar worden. Dat is later dan in de meeste andere landen. Van tijd tot tijd wordt tot in de Tweede Kamer bepleit deze leeftijdsgrens te verlagen,^{286,287} maar de commissie is het met de hierbij gehanteerde argumenten niet eens.

Zo zouden meisjes op jongere leeftijd seksueel actief zijn en zou het aantal gevallen van baarmoederhalskanker stijgen bij vrouwen onder de dertig jaar.²⁸⁷ In Nederland zijn de incidentie en sterfte onder jonge vrouwen echter nog steeds zeer laag.^{7,288} Ongeveer 96 procent van de nieuwe ziektegevallen en 99 procent van de sterfte aan baarmoederhalskanker treedt op bij vrouwen boven de dertig. De incidentie bereikt een piek tussen de 35 en 45 jaar (www.ikcnet.nl).

De incidentie en sterfte laten juist geen stijging zien in de leeftijdsgroep van 25-29 jaar. Het aantal nieuwe ziektegevallen schommelt rond de twintig per jaar, na correctie voor via screening ontdekte baarmoederhalskanker (de eerste uitnodiging voor de screening heeft plaats in het jaar dat een vrouw dertig wordt; zij kan dus nog negenentwintig zijn). Het aantal vrouwen dat aan baarmoederhalskanker overlijdt schommelt al decennialang tussen nul en vier per jaar (0,55 per 100.000).²⁸⁸ Dat de incidentie en sterfte niet stijgen komt niet door opportunistische screening, want daar maken vrouwen onder de dertig jaar weinig gebruik van.¹⁰⁷

Als tweede argument voor een lagere instapleeftijd wordt naar voren gebracht dat de incidentie van baarmoederhalskanker zou stijgen in de leeftijdsgroep 30-44 jaar. Opsporing van voorstadia vóór het dertigste zou die stijging ongedaan kunnen maken. De periode 2003-2007 laat inderdaad een lichte stijging zien, althans in de leeftijdsgroep 30-39 jaar, maar deze volgt op (en compenseert) een versterkte daling tussen 2000 en 2003. Deze schommelingen

Tabel 6 Effect van screeningsprogramma op incidentie en sterfte aan baarmoederhalskanker. Absolute aantallen per jaar.

	Incidentie	Sterfte
Jaarlijkse incidentie en sterfte aan baarmoederhalskanker ^a	707	221
Effect van huidig bevolkingsonderzoek ⁹⁹	-330	-175
Extra effect van voorgestelde nieuwe opzet (bijlage E tabel 2)	-75	-18

^a Gemiddelde van de jaren 2006-2009 (<http://nkr.ikcnet.nl>).

worden toegeschreven aan de herstructurering van het bevolkingsonderzoek in 1996.⁷

Bezien per vrouw bij wie baarmoederhalskanker wordt voorkomen, is het aantal te winnen levensjaren groot. Maar ook de schade die screening kan aanrichten is een belangrijke overweging. Hoe verhouden de eventuele voordelen zich tot de nadelen?

Van de vrouwen van dertig jaar doet 55 procent mee aan het bevolkingsonderzoek. Als we dit opkomstcijfer projecteren op de bijna 100.000 vrouwen van vijftientig jaar in Nederland betekent leeftijdsverlaging dat 55.000 extra vrouwen een uitstrijk laten maken. In 2008 had acht procent van de vrouwen van dertig jaar een afwijkende uitstrijk, van wie er 1,7 procent een directe verwijzing voor colposcopie kreeg. Dit zou in 4.400 gevallen een afwijkende uitstrijk betekenen en 935 keer een directe verwijzing naar een gynaecoloog voor colposcopie. Als we uitgaan van een sensitiviteit van cytologische screening van vijftig procent voor vrouwen van deze leeftijd en van bijna twintig nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker in de leeftijdsgroep 25-29 jaar, dan gaat het om ten hoogste vijf voorkomen ziektegevallen (0,50x0,55x18). Dit komt neer op 11.000 extra uitstrijken, 880 afwijkende uitstrijken en 187 colposcopieën per vermeden geval van baarmoederhalskanker. De commissie vindt deze verhoudingscijfers uit balans.

Bij overstappen op hrHPV-screening zouden de nadelen van leeftijdsverlaging nog groter zijn.²⁸⁴ Een hrHPV-test is juist bij jonge vrouwen vaak positief (tabel 1). Bij hen komen vaak voorbijgaande hrHPV-infecties voor.¹⁷⁸ De specificiteit (voor hooggradige CIN) is beduidend lager bij vrouwen onder de dertig dan daarboven.^{89,170,284} Als er afwijkingen ontstaan, geldt dat de kans op spontane regressie groot is. Daardoor is er bijzonder vaak sprake van foutpositieve screeningsuitkomsten en van overdiagnose en overbehandeling van regressieve CIN2.¹³¹ Behandeling kan meestal beperkt blijven tot lixexcisie, waarbij de kans op ernstige obstetrische complicaties, zoals perinatale sterfte of extreme vroeggeboorte, niet verhoogd is.¹³⁶

De commissie ziet geen reden om de huidige leeftijdsgrens van dertig jaar te verlagen.

Bovengrens

Voldoet de huidige bovengrens van zestig jaar? Herhaaldelijk wordt bepleit de screening te stoppen als een 50-jarige vrouw op achtereenvolgende keren een negatieve uitstrijk heeft gehad. Het argument daarvoor is dat dan de kans op CIN2+ aanzienlijk kleiner is dan voor jongere vrouwen (<50 jaar) met eenzelfde uitstrijkverleden.²⁸⁹⁻²⁹² Dit is op zich wel juist,²⁹³ maar daar staat tegenover dat hooggradige CIN bij oudere vrouwen vaker tot baarmoederhalskanker zal leiden dan bij jongere vrouwen.^{39,294} Wanneer baarmoederhalskanker als uitkomstmaat dient, blijkt het risico op kanker – na achtereenvolgende keren een negatieve uitstrijk – niet te verschillen tussen oudere en jongere vrouwen.²⁹³ Dit strookt met de bevinding dat bij vrouwen boven de vijftig nogal eens hrHPV-infecties voorkomen (tabel 1).^{295,296} Ook is vastgesteld dat de kans op het krijgen van baarmoederhalskanker voor hrHPV-positieve vrouwen boven de veertig jaar veel groter is dan voor hrHPV-positieve vrouwen onder de veertig.³⁴ Het lijkt dan ook niet logisch eerder met screening te stoppen dan op de leeftijd van zestig jaar. Dit geldt niet alleen voor cytologische screening, maar ook voor hrHPV-screening.

Zijn er argumenten om de leeftijdsgrens van zestig jaar te verhogen? Onderzoek naar het nut hiervan ontbreekt. Wel is duidelijk dat na een negatieve hrHPV-test de kans op CIN2+ sterker en langer verlaagd is dan na niet-afwijkende cytologie. Vrouwen van zestig jaar die nog nooit of sporadisch gescreend zijn, zullen baat kunnen hebben bij screening.⁹⁰ Economische analyse wijst echter uit dat een extra screeningsronde voor alle vrouwen boven de zestig jaar, ongeacht hun uitstrijkverleden, erg ondoelmatig is.¹⁰⁶ Bij intensivering van het screeningsprogramma is het namelijk kosteneffectiever om het screeningsinterval minder sterk te verlengen dan de leeftijdsgrenzen te verruimen. Dit leidt ertoe dat een hogere leeftijdsgrens dan zestig jaar pas aan de orde komt bij twee tot drie keer zo veel screeningstests als bij het voorgestelde screeningsschema. Dit betekent veel extra foutpositieve screeningsuitkomsten en vervolgonderzoek. De incrementele netto kosten per QALY lopen daardoor op tot ver boven de in Nederland gebruikte grenswaarde van 20.000 euro.

De commissie concludeert dat er geen redenen zijn om de huidige leeftijdsgrens van zestig jaar te veranderen. Vrouwen van veertig, vijftig en zestig jaar met een

positieve hrHPV-test en negatieve cytologie bij triage en na zes maanden krijgen in het geadviseerde screeningsschema een extra screening na vijf jaar.

7.2.6 *Cytologie als primaire screeningsmethode voor vrouwen van dertig?*

Handhaven van cytologie voor vrouwen van dertig jaar biedt volgens modelberekeningen geen voordelen in termen van voorkomen kanker of sterfgevallen door baarmoederhalskanker of van QALYs (gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor kwaliteit van leven). Desondanks heeft de commissie overwogen of cytologie gehandhaafd moet blijven voor vrouwen van dertig jaar. Op die leeftijd heeft namelijk 10,7 procent een positieve hrHPV-test, veel vaker dan op latere leeftijd (tabel 1).²² Cytologie heeft een grotere specificiteit dan een hrHPV-test, vooral bij jongere vrouwen. Weegt de potentiële gezondheidswinst van hrHPV-screening wel op tegen de inbreuk op de kwaliteit van leven door hrHPV-screening in deze leeftijd? De commissie heeft geprobeerd met een rekenvoorbeeld de voor- en nadelen zo veel mogelijk te kwantificeren.

Uitgaande van de ruim 90.000 vrouwen van dertig jaar in Nederland, van 50.000 deelneemsters (55 procent opkomst in 2008) en 10,7 procent positiviteit²² krijgt 3,2 procent (1.600 vrouwen) een direct verwijzingsadvies en 7,5 procent (3.750 vrouwen) een vervolgadvis (cytologie na zes maanden).²² Mede door de grote aantallen vrouwen om wie het gaat, kent de commissie een zwaar gewicht toe aan het verlies aan kwaliteit van leven.

Welke gezondheidswinst staat hiertegenover? In de leeftijdsgroep 30-34 jaar overlijden jaarlijks in Nederland gemiddeld zeven vrouwen aan baarmoederhalskanker en wordt bij zeventig andere vrouwen deze ziekte vastgesteld. Als baarmoederhalskanker in de helft van de gevallen voorkomen wordt met hrHPV-screening of althans in een zeer vroeg stadium wordt opgespoord, waarbij de vijfjaarsoverleving nog vrijwel 100 procent is, zou dit neerkomen op het verontnemen van in totaal 153 vrouwen (5350:35) per voorkomen geval van baarmoederhalskanker, namelijk 46 directe verwijzingen en 107 vrouwen met een vervolgstrijk na zes maanden. Het Amsterdamse model komt wat gunstiger uit dan deze schatting op grond van landelijke cijfers, namelijk op 26 in plaats van 46 doorverwezen vrouwen (van wie er zeven tot acht worden behandeld wegens CIN2/3) per voorkomen geval van baarmoederhalskanker. De commissie vindt deze uitkomsten aanvaardbaar. Zij overwoog hierbij het volgende.

De extra opbrengst van hrHPV-screening komt niet door overdiagnose. De screeningstrial POBASCAM laat zien dat de extra opbrengst van hrHPV-screening in de eerste ronde klinisch relevant is.²⁵ Wanneer de interventiearm (hrHPV en cytologie) wordt vergeleken met de controlegroep (alleen cytologie)

over twee screeningsronden (in de tweede ronde in beide onderzoekarmen hrHPV en cytologie) blijkt het totale aantal vrouwen met CIN3+ gelijk te zijn, maar ze worden in de interventiearm eerder gevonden. Dit betekent dat deze afwijkingen niet regressief zijn en dus klinisch relevant. Dit geldt ook voor de subgroep van vrouwen onder de 35 jaar.¹⁸⁵

Cytologische screening handhaven voor vrouwen van dertig betekent het handhaven van een relatief ongevoelige screeningstest juist wanneer de piek in de incidentie van baarmoederhalskanker begint en juist in de leeftijd waarop de sensitiviteit en het beschermend effect van cytologische screening het kleinst zijn.⁸⁸⁻⁹⁰ Ook moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een (absolute) toename in de incidentie van het adenocarcinoom bij jonge vrouwen.^{11,89,95} Dit type baarmoederhalskanker, met een slechtere prognose, is niet goed op te sporen met cytologie maar wel met de hrHPV-test.

Handhaven van cytologie veroorzaakt naar verhouding meer onrust dan hrHPV-screening bij vrouwen van dertig. Cytologische screening betekent in deze leeftijd voor acht procent een afwijkende uitkomst: voor 1,7 procent een directe verwijzing, voor 4,4 procent een vervolgadvis na 6 en 18 maanden en voor 1,9 procent een herhalingsuitstrijk na zes weken.⁶¹ Als de 1,9 procent (verontrusting door een herhalingsuitstrijk na zes weken) buiten beschouwing blijft, gaat het om 3.050 vrouwen (6,1 procent van 50.000). Uitgaande van een sensitiviteit van 35 procent en een opkomst van 55 procent kan het screeningsaanbod 19 procent van de 70 (=13) vrouwen met baarmoederhalskanker vroeg opsporen. Dit komt neer op het verontrusten van 235 vrouwen per geval van kanker (3050:13).

De commissie adviseert hrHPV-screening vanaf dertig jaar in te voeren en niet vanaf 35 jaar (na cytologie op dertig jaar). Zij beseft dat hrHPV-screening bij meer vrouwen in deze leeftijd tot ongerustheid leidt, maar de extra opbrengst van hrHPV-screening weegt hier ruimschoots tegen op.

7.2.7 *Te verwachten screeningsresultaten*

In VUSA-screen had 3,9 procent van de deelnemers een positieve hrHPV-test en niet-afwijkende cytologie.²⁶ Bij de voorgestelde hrHPV-screening met cytologische triage is dus te verwachten dat 3,9 procent van de deelnemers aan de eerste ronde het advies krijgt na zes maanden terug te komen voor een uitstrijk. In het huidige bevolkingsonderzoek is dat 2,5 procent, maar duurt de follow-up niet zes maar achttien maanden.

Een derde van de hrHPV-positieve deelneemsters met niet-afwijkende cytologie heeft na zes maanden wel afwijkende cytologie¹²⁵ en komt in aanmerking voor verwijzing naar een gynaecoloog. Verder kreeg 1,7 procent al direct een verwijsadvies.²⁶ Dit brengt het totale verwijscijfer in de eerste ronde op ongeveer 3 procent. Dat verwijscijfer is lager dan het zou zijn zonder triage (5,1 procent), maar wel veel hoger dan in het huidige bevolkingsonderzoek (1,3 procent). Wel kan bij hrHPV-screening worden volstaan met een langer screeningsinterval en dus met minder screeningsronden. Desondanks stijgt het aantal verwijzingen. Volgens Rotterdamse berekeningen (met een cohortmodel) stijgt de kans dat een vrouw ooit verwezen wordt van 3,3 naar 3,5 procent.

7.3 Behandeling

Voor de behandelingsmogelijkheden voor vrouwen met CIN of baarmoederhalskanker verwijst de commissie naar de VIKC-richtlijnen (www.oncoline.nl).

7.4 Opkomstbevorderende maatregelen

7.4.1 Uitnodigingsbeleid, follow-up

De commissie adviseert:

- meer huisartsen meer te betrekken bij het uitnodigen voor het bevolkingsonderzoek, of althans bij het rappelleren van vrouwen die niet reageren op de eerste uitnodiging
- waar mogelijk een concrete datum en tijdstip te vermelden in de uitnodigingsbrief, de herinnering en follow-up
- na het uitblijven van een reactie op de eerste uitnodiging al na ongeveer zes weken een schriftelijke herinnering te sturen (niet pas na zes maanden)
- betere bewaking van de follow-up na een afwijkende screeningsuitslag.

7.4.2 Thuistest

De commissie adviseert om de thuistest voorlopig te reserveren voor non-respondenten en deze drie tot zes maanden na de gebruikelijke herinneringsuitnodiging aan te bieden. Dit vangnetscenario vraagt zorgvuldige invoering en evaluatie. De commissie beseft dat er nog wetenschappelijk onderzoek gaande is naar de thuistest.⁷⁰ De tot dusver behaalde resultaten zijn echter van dien aard dat zij vindt de thuistest niet te kunnen onthouden aan non-respondenten. De commissie benadrukt dat het niet de bedoeling is dat vrouwen die wel van plan zijn

mee te doen aan het bevolkingsonderzoek hun uitnodiging laten liggen in afwachting van de thuistest, omdat dit een averechts effect zou kunnen hebben op de uiteindelijke deelnamegraad en opbrengst van het screeningsprogramma.

Ook al omdat het actief aanbieden van de thuistest aan non-respondenten nog niet onderzocht is, adviseert de commissie zorgvuldig te bezien hoe het bestaan van de thuistest vermeld moet worden in de uitnodigingsbrief voor het reguliere bevolkingsonderzoek. Sobere vermelding volstaat op deze plaats, onder verwijzing naar de site van het RIVM voor informatie over wat er bekend is over de voor- en nadelen van de thuistest en waarom er nog nader onderzoek hiernaar nodig is.

Het voordeel van de thuistest is dat de vrouw zelf het tijdstip van afname van vaginaal materiaal kan bepalen en niet naar de huisarts hoeft. Wel moeten de hrHPV-positieve vrouwen (negen procent) voor triage alsnog naar de huisarts.

Het staat niet vast of het voordelen biedt om de thuistest aan de gehele doelgroep (niet alleen aan non-respondenten) aan te bieden, als keuzemogelijkheid in plaats van een hrHPV-test bij de huisarts. De commissie adviseert om in een proefregio te onderzoeken of deze benadering toegevoegde waarde heeft, in termen van opkomst, opbrengst en kosteneffectiviteit, vergeleken met het door haar geadviseerde screeningsprogramma.

7.5 Kwaliteitsborging

De commissie gaat ervan uit dat de richtlijnen van de betrokken beroepsgroepen voor de kwaliteitsborging van screening op baarmoederhalskanker geactualiseerd worden.^{65,69} Binnenkort verschijnt een actualisering van de Europese richtlijnen.⁵⁸

Uitnodigingsstelsel

Het uitnodigen door de huisarts heeft als voordelen dat de opkomst hoger is en de doelgroep beter geselecteerd kan worden. Wanneer de screeningsorganisaties uitnodigen is beter te garanderen dat de vrouw de juiste informatie ontvangt. Ook beleidsaanpassingen zijn eenvoudiger door te voeren. De commissie adviseert dan ook dat screeningsorganisaties en huisartsen hierover contractueel afspraken maken. Zij adviseert het uitnodigingsproces opnieuw te bezien zodanig dat de voordelen van beide partijen beter tot hun recht komen.

Screeningstest

De sensitiviteit en specificiteit van een hrHPV-test worden bepaald door verschillende momenten in het proces van monsterverwerking.²⁹⁷ De eerste stap is de kwaliteit van de afgenomen uitstrijk. De tweede stap is dat het afgenomen materiaal naar het laboratorium vervoerd wordt en daar vervolgens verschillende behandelingen ondergaat die van invloed kunnen zijn op de testuitslag.

De variatie in HPV16-detectie tussen laboratoria kan een factor duizend bedragen. De variatie in HPV18-detectie is zelfs nog groter.²⁹⁸ Er moeten zodanige waarborgen zijn dat variatie – door laboratoriumgebonden factoren of testuitvoering – zoveel mogelijk uitgesloten kan worden. Commerciële bepalingen zijn geen garantie voor betrouwbare resultaten. Naast de gebruikelijke interne kwaliteitsstappen, zoals het gebruik van internationaal gekwalificeerde positieve en negatieve runcontroles, zijn aanvullende maatregelen nodig. Slechts een beperkt aantal laboratoria kan betrouwbare testresultaten waarborgen.

De commissie adviseert uitsluitend klinisch gevalideerde, betrouwbare tests te gebruiken voor de screening en in de zorg en het aantal laboratoria te beperken tot maximaal één per screeningsregio. In de eerste plaats noopt een stringent kwaliteitsbeleid hiertoe. Afbreuk aan de testkwaliteit kan de extra gezondheidswinst van het voorgestelde screeningsprogramma tenietdoen. In de tweede plaats beperkt centralisatie de laboratoriumkosten (schaalvoordelen kunnen oplopen tot enkele miljoenen euro's).

7.6 Toekomstbestendige infrastructuur voor het screeningsprogramma

Aangetoond is dat hrHPV-screening niet alleen voorstadia van kanker (CIN2/3) eerder opspoort dan cytologie, maar ook daadwerkelijk beter beschermt tegen baarmoederhalskanker en sterfte daaraan. Op middellange termijn verwacht de commissie geen nieuwe testmethoden die wetenschappelijk voldoende uitgekristalliseerd zijn als alternatief voor hrHPV als primaire screeningsmethode.

7.7 Uitvoeringstoets

Na een advies van de Gezondheidsraad over een screeningsprogramma is het gebruikelijk dat de minister een uitvoeringstoets laat verrichten door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM, voorafgaand aan de definitieve besluitvorming. De commissie adviseert daarbij de volgende punten te betrekken, naast haar eerdere aanbevelingen:

- het optimale uitnodigingsschema bij de overgang op hrHPV-screening (met andere screeningsintervallen)
- de wenselijkheid van een referentielaboratorium, accreditatie van laboratoria en gecodeerde kwaliteitsrondzendingen
- de ontwikkeling van een ketenrichtlijn voor de kwaliteit van het screeningsprogramma
- herinrichting van het primaire screeningsproces en de follow-up
- bij de monitoring en evaluatie de opportunistische screening te betrekken, die zou kunnen toenemen bij verlenging van het screeningsinterval, waardoor de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma ongunstiger wordt
- koppeling van de registratie van meisjes die gevaccineerd zijn met de screeningsregisters.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr 2008/08.
 - 2 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
 - 3 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr 2008/05.
 - 4 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11-S25.
 - 5 Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364(9430): 249-256.
 - 6 Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1708-1715.
 - 7 de Kok IMCM, van der Aa MA, van Ballegooijen M, Siesling S, Karim-Kos HE, van Kemenade FJ e.a. Trends in cervical cancer in the Netherlands until 2007: has the bottom been reached? *Int J Cancer* 128[9], 2174-2181. 1-5-2011.
 - 8 Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *Br J Cancer* 2003; 89(5): 834-839.
 - 9 Siesling S, Visser O, Luth TK, Karim-Kos HE, van de Poll-Franse LV, Aben KK e.a. Volwassen kankerpatiënten overleven langer in Nederland; 5-Jaaroverleving 12% toegenomen tussen 1989-1993 en 2004-2008. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A3169.
 - 10 Poos MJJC, Smit JM, Groen J, Kommer GJ, Slobbe LCJ. Kosten van ziekten in Nederland 2005: zorg voor euro's -8. 2008. Bilthoven RIVM/CBS.
-

- 11 Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113(6): 1005-1009.
- 12 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV e.a. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19.
- 13 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomavirus. Geneva: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; 2007: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90.
- 14 International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005: volume 10.
- 15 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
- 16 Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S52-S61.
- 17 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chernes S, O'Reilly S e.a. Detection of genital HPV types in fingertip samples from newly sexually active female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(7): 1682-1685.
- 18 Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjänen S e.a. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17(1): 15-19.
- 19 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK e.a. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2645-2654.
- 20 Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J e.a. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 811-816.
- 21 Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM e.a. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 804-810.
- 22 Coupé VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008; 98(3): 646-651.
- 23 Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Dyba T, Tarkkanen J, Nieminen P. Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organised screening population in Finland. *Int J Cancer* 2008; 123(6): 1344-1349.
- 24 Iftner T, Eberle S, Ifner A, Holz B, Banik N, Quint W e.a. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age
-

- groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J Med Virol* 2010; 82(11): 1928-1939.
- 25 Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S e.a. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.
- 26 Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade F, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L e.a. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA testing in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2011; Mar 11 [Epub ahead of print]
- 27 Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME e.a. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 315-324.
- 28 Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE e.a. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 513-517.
- 29 Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L e.a. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1419-1424.
- 30 The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6): 1383-1392.
- 31 Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M e.a. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569.
- 32 Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR e.a. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1072-1079.
- 33 Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(7): 475-487.
- 34 Powell NG, Hibbitts SJ, Boyde AM, Newcombe RG, Tristram AJ, Fiander AN. The risk of cervical cancer associated with specific types of human papillomavirus: A case-control study in a UK population. *Int J Cancer* 2011; 128(7): 1676-1682.
- 35 de Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B e.a. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-1056.
- 36 Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
-

- 37 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1108-1124.
- 38 Morrison BJ, Coldman AJ, Boyes DA, Anderson GH. Forty years of repeated screening: the significance of carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1996; 74(5): 814-819.
- 39 McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW e.a. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 425-434.
- 40 Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD e.a. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358(9295): 1782-1783.
- 41 de Sanjosé S, Bosch FX, Tafur LA, Nascimento CM, Izarzugaza I, Izquierdo A e.a. Clearance of HPV infection in middle aged men and women after 9 years' follow up. *Sex Transm Infect* 2003; 79(4): 348.
- 42 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-265.
- 43 Snijders PJF. HPV ontsporing: een baarmoederhalszaak. Oratie . 2007. Amsterdam Vrije Universiteit. Internet: <http://hdl.handle.net/1871/10837>.
- 44 Bos AB, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, van Marle ME, Habbema JD, Lynge E. Non-progression of cervical intraepithelial neoplasia estimated from population-screening data. *Br J Cancer* 1997; 75(1): 124-130.
- 45 Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Ponten J e.a. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355(9222): 2194-2198.
- 46 van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Duration of preclinical cervical cancer and reduction in incidence of invasive cancer following negative pap smears. *Int J Epidemiol* 1995; 24(2): 300-307.
- 47 van Veen WA, Meijman FJ. Ten geleide. L'histoire se repète? *Huisarts en wetenschap* 1984; 27: 370-372.
- 48 Evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van cervixcarcinoom (EVAC). Eindrapportage van de evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van cervixcarcinoom (EVAC). Leiden: Bureau EVAC (NIPG); 1988.
- 49 Collette HJA. Epidemiologische aspecten van het cervixcarcinoom [Proefschrift]. Apeldoorn: Boeijsing; 1976.
- 50 Gezondheidsraad. Vroegdiagnostiek van kanker. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1974: publicatiennr. 1974/05.
- 51 Population screening for cervical cancer in The Netherlands. A report by the Evaluation Committee. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4): 775-781.
-

- 52 Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker; leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteits analyse. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 1993.
- 53 Bos AB, van BM, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Women who participate in spontaneous screening are not at higher risk for cervical cancer than women who attend programme screening. *Eur J Cancer* 2002; 38(6): 827-831.
- 54 Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbema JD. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1998; 34(10): 1598-1601.
- 55 Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004; 101(5 Suppl): 1201-1213.
- 56 Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Med Screen* 2006; 13(1): 41-46.
- 57 Arbyn M, Rebolj M, de Kok I, Fender M, Becker N, O'Reilly M e.a. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2671-2678.
- 58 Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N e.a. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - summary document. *Annals of Oncology* 2010; 21: 448-458.
- 59 Berkers LM, van Ballegooijen M, Kemenade van F, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst TJ e.a. Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkinggraad, minder herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1288-1294.
- 60 Rebolj M, van Ballegooijen M, van Kemenade F, Looman C, Boer R, Habbema JD. No increased risk for cervical cancer after a broader definition of a negative Pap smear. *Int J Cancer* 2008; 123(11): 2632-2635.
- 61 van Ballegooijen M, de Kok IMCM. Kritische kengetallen 2004-2008: een eerste commentaar. Rotterdam: Erasmus MC; 2009.
- 62 van Agt HME, Fracheboud J, Rebolj M, Korfage IJ, de Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam; 2008.
- 63 Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4(2): 99-108.
- 64 Bulk S, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ. The Dutch CISOE-A framework for cytology reporting increases efficacy of screening upon standardisation since 1996. *J Clin Pathol* 2004; 57(4): 388-393.
- 65 Commissie cytologie. Praktijkrichtlijn versie 2.0. Voor kwaliteitsborging van cytopathologisch onderzoek van de baarmoederhals. Eindhoven/Amsterdam: Nederlandse Vereniging voor Pathologie; 2006.
-

- 66 Commissie Cytologie van de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie. Praktijkrichtlijn versie 3.1. Voor kwaliteitsborging van cytopathologisch onderzoek van de baarmoederhals. Amsterdam: Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP); 2011.
- 67 Landelijk Evaluatieteam voor bevolkingsonderzoek naar Baarmoederhalskanker. LEBA-rapportage 2009. internet. www.bevolkingsonderzoeknaarkanker.nl/baarmoederhalskanker/evaluatie/analyse
- 68 Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, Massuger LFAG, Vedder JEM, Beijers-Broos A e.a. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(16): 1757-1764.
- 69 Boomsma LJ, Buis PAJ, Colette C, Janssen PGH. NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom. *Huisarts en wetenschap* 2009; 52: 182-191.
- 70 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: thuishest voor niet-deelnemers aan de screening op baarmoederhalskanker (2). Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. 2010/04WBO.
- 71 Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *OJ L (Official Journal of the European Union)* 2004; 327: 34-38.
- 72 Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lyng E, Philip J e.a. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 4: S1-38.
- 73 von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M e.a. Cancer screening in the European Union: report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening, first report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- 74 Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M e.a. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2649-2658.
- 75 Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2685-2708.
- 76 Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilato P e.a. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2659-2670.
- 77 Bulkman 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.
- 78 Hakama M, Miller AB, Day NE, (editors). Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.
- 79 van der Graaf Y, Klinkhamer PJ, Vooijs GP. Effect of population screening for cancer of the uterine cervix in Nijmegen, The Netherlands. *Prev Med* 1986; 15(6): 582-590.
- 80 Läära E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247-1249.
- 81 Coldman A, Phillips N, Kan L, Maticic J, Benedet L, Towers L. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative Pap smears. *J Med Screen* 2003; 10(4): 196-200.
-

- 82 Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Läära E, Knekt P e.a. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 8): 2105-2109.
- 83 van den Akker-van Marle M.E., van Ballegooijen M, Habbema JD. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1054-1057.
- 84 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.
- 85 Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Yokoi N, Naruke T. Population-based case-control study on cancer screening. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 57-62.
- 86 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.
- 87 van der Graaf Y, Zielhuis GA, Peer PG, Vooijs PG. The effectiveness of cervical screening: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(1): 21-26.
- 88 Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1784-1786.
- 89 Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S e.a. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1095-1101.
- 90 Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: b2968.
- 91 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 885-891.
- 92 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(7188): 904-908.
- 93 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. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam; 1993.
- 94 Kennisnetwerk integrale kankercentra. www.IKCnet.nl. internet
- 95 van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, de Hullu JA, van Ham MA, van Dijck JA, Siebers AG e.a. Significant decrease of adenocarcinoma in situ not reflected in cervical adenocarcinoma incidence in the Netherlands 1989-2003. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 165-167.
-

- 96 Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakej MP, Lawrence G e.a. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(9): 2191-2199.
- 97 Sigurdsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(3): 343-349.
- 98 Gunnell AS, Ylitalo N, Sandin S, Sparen P, Adami HO, Ripatti S. A longitudinal Swedish study on screening for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: evidence of effectiveness and overtreatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12): 2641-2648.
- 99 Mackenbach JP. Successen van preventie, 1970-2010. Erasmus Publishing; 2011.
- 100 Rutten-van Mólken PMH, van Busschbach JJ, Rutten FFH. Van kosten tot effecten. Een handleiding voor evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2001.
- 101 van Ballegooijen M, de Kok IMCM, Habbema JDF. Ongelijke discontering van zorgkosten en -effecten: verwarrend. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1970
- 102 Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2006: 25001605. Internet: www.cvz.nl.
- 103 Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R e.a. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(2): 211-218.
- 104 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.
- 105 van Ballegooijen M, Rebolj M, Meerding WJ, van den Akker-van Marle ME, Berkens LM, Habbema JDF. 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: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC ; 2003.
- 106 de Kok IMCM, van Rosmalen J, Habbema JDF, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening in the Netherlands: comparison of different policies [Proefschrift]. Rotterdam: Erasmus MC; 2009.
- 107 Rebolj M, Bais AG, van Ballegooijen M, Boer R, Meerding WJ, Helmerhorst TJ e.a. Human papillomavirus triage of women with persistent borderline or mildly dyskaryotic smears: Comparison of costs and side effects of three alternative strategies. *Int J Cancer* 2007; 121(7): 1529-1535.
- 108 van Ballegooijen M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Berkens LM, Habbema JDF. De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. Rotterdam: Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC Rotterdam; 2006: Deel 4.
- 109 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.
-

- 110 van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Patnick J, Lyng E, Arbyn M, Anttila A e.a. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000; 36(17): 2177-2188.
- 111 Visser O, Busquet EH, van Leeuwen FE, Aaronson NK, Ory FG. Incidentie van baarmoederhalskanker naar geboorteland bij vrouwen in Noord-Holland in 1988-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(2): 70-74.
- 112 Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(5): 687-691.
- 113 Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005; 104(1): 61-70.
- 114 Gök M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM e.a. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1040.
- 115 Stenvall H, Wikstrom I, Wilander E. High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(3): 243-245.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 van Kemenade FJ, Casparie MK. Bij een derde van de vrouwen met baarmoederhalskanker is geen uitstrijkje gemaakt. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A661.
- 119 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(10): 2372-2375.
- 120 Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W e.a. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 622-629.
- 121 Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007; 45(2-3): 93-106.
- 122 Gök M, Rozendaal L, Berkhof J, Visser O, Meijer CJLM, van Kemenade FJ. Cytology history preceding cervical cancer diagnosis: a regional analysis of 286 cases. *British Journal of Cancer* 2011; 1-8.
- 123 van der Aa MA, Schutter EM, Looijen-Salamon M, Martens JE, Siesling S. Differences in screening history, tumour characteristics and survival between women with screen-detected versus not screen-detected cervical cancer in the east of The Netherlands, 1992-2001. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2): 204-209.
-

- 124 Siebers AG, Massuger LF, Bulten J. Referral compliance, outcome and predictors of CIN after repeated borderline cervical smears in the Netherlands. *Cytopathology* 2007; 18(2): 96-104.
- 125 Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH e.a. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 361-367.
- 126 Bulkman 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.
- 127 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD e.a. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810-819.
- 128 Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A e.a. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.
- 129 Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B e.a. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003; 88(10): 1570-1577.
- 130 Mitchell HS, Giles GG. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Aust* 1996; 164(5): 270-273.
- 131 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A e.a. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 249-257.
- 132 Kreuger FA, Beerman H. The screening history of women with cervical cancer in the Rotterdam area. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(7): 641-645.
- 133 Bekkers RL, van der Donck M, Klaver FM, van Minnen A., Massuger LF. Variables influencing anxiety of patients with abnormal cervical smears referred for colposcopy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002; 23(4): 257-261.
- 134 Korfage IJ, van Ballegooijen M, Huveneers H, Essink-Bot ML. Anxiety and borderline PAP smear results. *Eur J Cancer* 2010; 46(1): 134-141.
- 135 Bais AG, Helmerhorst TJM. HPV-test verbetert follow-up na behandeling cervicaal intra-epitheliaal neoplasma. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: 2477-2481.
- 136 Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P e.a. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
- 137 Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S63-S70.
- 138 Watts G. Commentary: Liquid automation refreshes Dr Papanicolaou. *BMJ* 2007; 335(7609): 35-36.
-

- 139 Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 167-177.
- 140 Denton KJ. Liquid based cytology in cervical cancer screening. *BMJ* 2007; 335(7609): 1-2.
- 141 Bulten J, Salet R, Seifert-Bock I. PAP 2; rondzending van cervixpreparaten. *VAP Visie* 2009;(5): 56-61.
- 142 Sawaya GF. Evidence-based medicine versus liquid-based cytology. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 2-3.
- 143 Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla PP, Naldoni C e.a. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335(7609): 28 Published online 2007 May 21. doi: 10.1136/bmj.39196.740995.BE.
- 144 Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P e.a. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9505): 122-132.
- 145 Siebers AG, Klinkhamer PJ, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LF, Bulten J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112(6): 1327-1334.
- 146 Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3): 572-576.
- 147 Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. *Cancer* 2007; 111(5): 285-291.
- 148 Confortini M, Bergeron C, Desai M, Negri G, Dalla PP, Montanari G e.a. Accuracy of liquid-based cytology: comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (the New Technologies for Cervical Cancer Screening Study) and an external group of experts. *Cancer Cytopathol* 2010; 118(4): 203-208.
- 149 Davey E, D'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A e.a. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ* 2007; 335(7609): 31 Epub 2007 Jun 29.
- 150 Davey E, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, D'Assuncao J, Richards A e.a. Cervical cytology reading times: a comparison between ThinPrep Imager and conventional methods. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(9): 550-554.
- 151 Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Malila N, Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer* 2011; 128(5): 1204-1212.
- 152 National Institute for Health Research. A comparison of automated technology and manual cervical screening (MAVARIC). 2009. Internet: <http://www.hta.ac.uk/project/1462.asp>.
-

- 153 Kitchener H, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R e.a. MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2011; 15(3): 1-176.
- 154 Nederlandse Vereniging Voor Pathologie. NVVP validatietest bij introductie computer assisted screening (COS) in BVO BMHK. Amsterdam: VUmc; 2009.
- 155 Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S78-S89.
- 156 Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH e.a. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K29-K41.
- 157 Castellsagué X, Diaz M, deSanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S e.a. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 303-315.
- 158 Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K e.a. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-1597.
- 159 Arbyn M, Cuzick J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. *Cancer Letters* 2009; 278(1): 1-2.
- 160 Zhao FH, Lin MJ, Chen F, Hu SY, Zhang R, Belinson JL e.a. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1160-1171.
- 161 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.
- 162 Salmeron J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernandez M, Hernandez P, Leyva A e.a. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control* 2003; 14(6): 505-512.
- 163 Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D e.a. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362(9399): 1871-1876.
- 164 Elfgrén K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K e.a. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.
- 165 Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S e.a. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119(3): 615-623.
- 166 Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A e.a. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.
-

- 167 Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M e.a. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-571.
- 168 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA e.a. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.
- 169 Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K e.a. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10: 111.
- 170 Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B e.a. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682.
- 171 Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ, Naucler P. Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 935-936.
- 172 Sasieni P, Castle PE, Cuzick J. Further analysis of the ARTISTIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(9): 841-842.
- 173 Arbyn M, Steben M. Highlights of the 26th international papillomavirus conference and workshops. *Future Oncol* 2010; 6(11): 1711-1724.
- 174 Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C e.a. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
- 175 Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F e.a. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-774.
- 176 Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A e.a. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening 1500. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-110.
- 177 Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 214-215.
- 178 Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM e.a. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288(14): 1749-1757.
- 179 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla PP, Del Mistro A, De Marco L e.a. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-555.
- 180 Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Verheijen RH, Bulk S e.a. Comparison of HPV and cytology triage algorithms for women with borderline or mild dyskaryosis in population-based cervical screening (VUSA-screen study). *Int J Cancer* 2010; 126(9): 2175-2181.
-

- 181 Kulasingam SL, Rajan R, St PY, Atwood CV, Myers ER, Franco EL. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. *BMC Med* 2009; 7: 69.
- 182 Berkhof J, Coupé VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ e.a. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer* 2010; 48(3): 797-801.
- 183 Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K e.a. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99.
- 184 Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM e.a. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1385-1394.
- 185 Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, Kemenade FJ, Bulkman N, Heideman DAM e.a. Human Papilloma virus testing for the detection of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (POBASCAM): 10 years follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* (submitted) 2011;
- 186 Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D e.a. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer* 2010; 102(9): 1405-1410.
- 187 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.
- 188 Terry G, Ho L, Londesborough P, Cuzick J, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A. Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol* 2001; 65(1): 155-162.
- 189 Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J e.a. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.
- 190 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.
- 191 Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K e.a. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008; 122(10): 2294-2300.
- 192 Snijders P, van den Brule AJ, Jacobs MV, Pol RP, Meijer CJLM. HPV DNA detection and typing in cervical scrapes by general primer GP5+/6+ PCR. In: Davy CE, Doorbar J, editors. *Methods in Molecular Medicine; Human papillomaviruses-methods and protocols*. Totowa, VS: Humana Press; 2005: 101-114.
- 193 Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Dillner J, Forslund O, Johansson B e.a. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999; 52(7): 498-503.
-

- 194 Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(2): 238-245.
- 195 Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R e.a. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(5): 716-721.
- 196 Hesselink AT, van Ham MA, Heideman DA, Groothuisink ZM, Rozendaal L, Berkhof J e.a. Comparison of GP5+/6+-PCR and SPF10-line blot assays for detection of high-risk human papillomavirus in samples from women with normal cytology results who develop grade 3 cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3215-3221.
- 197 Kinney W, Stoler MH, Castle PE. Special commentary: patient safety and the next generation of HPV DNA tests. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(2): 193-199.
- 198 Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G e.a. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 516-520.
- 199 Meijer CJ, Berkhof H, Heideman DA, Hesselink AT, Snijders PJ. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 3: S1-S4.
- 200 Tang NS, Tang ML, Chan IS. On tests of equivalence via non-unity relative risk for matched-pair design. *Stat Med* 2003; 22(8): 1217-1233.
- 201 Kenter GG, Schoonderwaldt EM, Koelma IA, Hermans JH, Fleuren GJ. Toch een cervixcarcinoom; intervalcarcinoom of mislukte screening? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1199-1200.
- 202 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.
- 203 Holmquist ND. Revisiting the effect of the Pap test on cervical cancer. *Am J Public Health* 2000; 90(4): 620-623.
- 204 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.
- 205 Reedijk AMJ, Damhuis RAM, Westenend PJ. Screening op baarmoederhalskanker zeer effectief. *TSG* 2005; 83: 66-67.
- 206 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.
- 207 van Leeuwen AW, de Nooijer P, Hop WCJ. Screening for cervical carcinoma. *Cancer* 2005; 105(5): 270-276.
- 208 Waller J, Bartoszek M, Marlow L, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. *J Med Screen* 2009; 16(4): 199-204.
- 209 Moser K, Patnick J, Beral V. Inequalities in reported use of breast and cervical screening in Great Britain: analysis of cross sectional survey data. *BMJ* 2009; 338: b2025.
- 210 Orbell S. Cognition and affect after cervical screening: the role of previous test outcome and personal obligation in future uptake expectations. *Soc Sci Med* 1996; 43(8): 1237-1243.
-

- 211 Knops-Dullens T, de Vries N, de Vries H. Reasons for non-attendance in cervical cancer screening programmes: an application of the Integrated Model for Behavioural Change. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(5): 436-445.
- 212 Lale N, Öry F, Detmar S. Factoren die geassocieerd zijn met het niet deelnemen van Turkse vrouwen aan screening op baarmoederhalskanker. *TSG* 2003; 81: 184-188.
- 213 Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4(14): i-133.
- 214 Fish J. Cervical screening in lesbian and bisexual women: a review of the worldwide literature using systematic methods. *NHS Cervical Screening Programme*; 2009. ISBN: 978-1-85-721-396-6.
- 215 Knops-Dullens R, van de Ven G, Tacken M, Braspenning J. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Kennissynthese over het verbeteren van de uitnodigingsstrategie. Nijmegen: IQ. Scientific Institute for Quality of Healthcare; 2009.
- 216 Segnan N, Senore C, Giordano L, Ponti A, Ronco G. Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori* 1998; 84(3): 348-353.
- 217 Kuiper D, Holwerda A, Dijkstra GJ. Non-respons bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken, sectie Toegepast Onderzoek. 2005.
- 218 Braspenning J, Tacken M, Penders A, Van den Hoogen H, De Bakker D. Opkomst bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, 1997 - 1999. *Tijdschr Soc Gezondheidszorg* 2001; 79(6): 341-345.
- 219 Palm I, Kant A. General practice-based call system for cervical cancer screening: Attendance rate, participation of women with higher risk and quality assurance [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen; 1997.
- 220 Hermens RP, Tacken MA, Hulscher ME, Braspenning JC, Grol RP. Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands. *Prev Med* 2000; 30(1): 35-42.
- 221 Tacken M. Opkomst baarmoederhalskankerscreening: huisartsen organiseren het goed. *Huisarts & Wetenschap* 2002; 45(03): 109.
- 222 Berkers LM, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle M.E., Meerdling WJ. De effecten en kosten van verschillende wijzen van uitnodigen bij het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Erasmus MC, editor. Rotterdam: 2004.
- 223 de Nooijer DP, de Waart FG, van Leeuwen AW, Spijker WW. Opkomst bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker hoger na uitnodiging door de huisarts, in het bijzonder voor groepen met doorgaans lage participatiegraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(42): 2339-2343.
- 224 Tacken MA, Braspenning JC, Hermens RP, Spreeuwenberg PM, van den Hoogen HJ, de Bakker DH e.a. Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization. *Eur J Public Health* 2007; 17(2): 178-185.
-

- 225 Bosman JM, Lako CJ, Sturmans F, Willems JHBM. Het toenemend aantal hysterectomieën in Nederland: de invloed op incidentie van en mortaliteit door cervixcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1983; 127(21): 900-905.
- 226 Palm BTHM, Kant AC, Wentink E. Een nieuw uitnodigingssysteem voor het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. Een regionaal implementatieproject. *Huisarts en wetenschap* 1997; 40(3): 98-101.
- 227 Austoker J. Cancer prevention in primary care. Screening for cervical cancer. *BMJ* 1994; 309(6949): 241-248.
- 228 Olde Reuver of Briel A. De opkomst bij cervixscreening: de twijfelaars over de streep. *Huisarts & Wetenschap* 2004; 47: 150.
- 229 Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DAM, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM e.a. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* (submitted).
- 230 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.
- 231 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.
- 232 Jibaja-Weiss ML, Volk RJ, Kingery P, Smith QW, Holcomb JD. Tailored messages for breast and cervical cancer screening of low-income and minority women using medical records data. *Patient Educ Couns* 2003; 50(2): 123-132.
- 233 Jensen H, Svanholm H, Stovring H, Bro F. A primary healthcare-based intervention to improve a Danish cervical cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63(7): 510-515.
- 234 Damen N, Temminghoff M. Effectmeting landelijk magazine. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 235 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.
- 236 Brink AA, Meijer CJ, Wiegierinck MA, Nieboer TE, Kruitwagen RF, van Kemenade F e.a. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2518-2523.
- 237 Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 530-535.
-

- 238 Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J e.a. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; 14(1): 34-42.
- 239 De Alba I, Anton-Culver H, Hubbell FA, Ziogas FA, Hess JR, Bracho A e.a. Self-sampling for human papillomavirus in a community setting: feasibility in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2163-2168.
- 240 Sowjanya AP, Paul P, Vedantham H, Ramakrishna G, Vidyadhari D, Vijayaraghavan K e.a. Suitability of self-collected vaginal samples for cervical cancer screening in periurban villages in Andhra Pradesh, India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5): 1373-1378.
- 241 Tamalet C, Richet H, Carcopino X, Henry M, Leretraite L, Heid P e.a. Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HBV 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. *Journal of Medical Virology* 2010; 82: 1431-1437.
- 242 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.
- 243 Karwalajtys T, Howard M, Sellors JW, Kaczorowski J. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older women. *Sex Transm Infect* 2006; 82(4): 337-339.
- 244 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.
- 245 Khanna N, Mishra SI, Tian G, Tan MT, Arnold S, Lee C e.a. Human papillomavirus detection in self-collected vaginal specimens and matched clinician-collected cervical specimens. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(3): 615-622.
- 246 Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R e.a. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(11): 1394-1399.
- 247 Chang CC, Tseng CJ, Liu WW, Jain S, Horng SG, Soong YK e.a. Clinical evaluation of a new model of self-obtained method for the assessment of genital human papilloma virus infection in an underserved population. *Chang Gung Med J* 2002; 25(10): 664-671.
- 248 Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L e.a. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2): 439-444.
- 249 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.
-

- 250 Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009; 101(5): 871-874.
- 251 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.
- 252 Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, Hughes JP, Myers ER, Mao C e.a. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2010; 14(3): 185-195.
- 253 Bhatla N, Dar L, Patro AR, Kumar P, Kriplani A, Gulati A e.a. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol* 2009; 33(6): 446-450.
- 254 Holanda F, Jr., Castelo A, Veras TM, de Almeida FM, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(2): 179-184.
- 255 Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH e.a. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 929-936.
- 256 Howard M, Lytwyn A, Lohfeld L, Redwood-Campbell L, Fowler N, Karwalajtys T. Barriers to acceptance of self-sampling for human papillomavirus across ethnolinguistic groups of women. *Can J Public Health* 2009; 100(5): 365-369.
- 257 Jones HE, Wiegierinck MA, Nieboer TE, Mol BW, Westhoff CL. Women in the Netherlands prefer self-sampling with a novel lavaging device to clinician collection of specimens for cervical cancer screening. *Sex Transm Dis* 2008; 35(11): 916-917.
- 258 Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N e.a. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(10): 817-828.
- 259 Holzmann M, van de Peppel R. Behoeftepeiling bvo baarmoederhalskanker. Hoorn: I&O Research BV; 2009: 2009-1617.
- 260 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.
- 261 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.
- 262 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.
- 263 Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F e.a. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1505-1510.
-

- 264 Gök M, Heideman DAM, Kemenade van F, Vries ALM, Berkhof J, Rozendaal L e.a. Uptake of self-sampling among non-attendees of the cervical screening program in relation to ethnicity, age and screening history. *Lancet Oncol* (submitted).
- 265 Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Self-sampling versus reminder letter: Effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2681-2687.
- 266 Hesselink AT, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Coupé VM, Overmeer RM, Rijkaart D e.a. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL genes: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA positive women. *Clin Cancer Res* 2011 Mar 9 [Epub ahead of print] 2011;
- 267 Denis B, Gendre I, Aman F, Ribstein F, Maurin P, Perrin P. Colorectal cancer screening with the addition of flexible sigmoidoscopy to guaiac-based faecal occult blood testing: A French population-based controlled study (Wintzenheim trial). *Eur J Cancer* 2009; In Press.
- 268 Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1145-1151.
- 269 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A e.a. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5): 347-357.
- 270 The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 184(11): 546-550.
- 271 Nohr B, Munk C, Tryggvadottir L, Sparén P, Tran TN, Nygard M e.a. Awareness of human papillomavirus in a cohort of nearly 70,000 women from four Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(10): 1048-1054.
- 272 Donders GG, Bellen G, Declercq A, Berger J, Van Den Bosch T, Riphagen I e.a. Change in knowledge of women about cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination due to introduction of HPV vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145(1): 93-95.
- 273 Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005; 92(6): 990-994.
- 274 Zielinski GD, Rozendaal L, Meijer CJLM, Boeke AJP. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker: HPV-test geen belemmering voor deelname. *Medisch Contact* 2000; 55: 430-431.
- 275 Bulkman NW, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, van Kemenade FJ e.a. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.
- 276 Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 743-748.
-

- 277 Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg. Regionale verschillen in de uitslagen van het
bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 2003. Rotterdam: ErasmusMC Rotterdam; 2005.
- 278 McCaffery K, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Lewicka M, Clarke J e.a. Psychosocial outcomes of
three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open
randomised trial. *BMJ* 2010; 1-13.
- 279 Henselmans I, Sanderman R, Smink A, Ranchor AV, de Vries H. Onderzoek. Wachten in de
mammazorg en emotioneel welbevinden. Snellere zorg is betere zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;
154(6): 251-258.
- 280 Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R e.a. Human papillomavirus type
distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J
Cancer* 2007; 121(3): 621-632.
- 281 Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC e.a. The
carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1): 76-
84.
- 282 Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial
neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl
Cancer Inst* 2010; 102(19): 1478-1488.
- 283 Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG e.a. HPV type-specific risks of high-
grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007;
97(1): 129-132.
- 284 Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P e.a. Age-specific
evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized
setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.
- 285 Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, Van den Brule A., Svare E e.a. The absolute risk of
cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over
a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10630-10636.
- 286 van Veen WA. Bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom voorlopig niet uitbreiden naar jongere al
dan niet zwangere vrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(47): 2307-2310.
- 287 Tweede Kamer. Antwoorden op de vragen van het Kamerlid Koser Kaya (D66) over het verlagen van
de leeftijdsgrens voor een uitstrijkje (5 maart 2007). 2006-2007, Aanhangsel van de Handelingen
919. Den Haag: SDU.
- 288 van der Aa MA, de Kok IMCM, Siesling S, van Ballegooijen M, Coebergh JWW. Geen basis voor
verlaging onderste leeftijdsgrens van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr
Geneesk* 2009; 153: 754-758.
- 289 Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *BMJ*
1993; 306(6883): 967-971.
- 290 Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergstrom R e.a. Low efficiency of
cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer* 1995; 63(6): 804-
809.
-

- 291 Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC. The case for stopping cervical screening at age 50. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(5): 586-589.
- 292 Armaroli P, Gallo F, Bellomi A, Ciatto S, Consonni D, Davi D e.a. Do women \geq 50 years of age need as much screening as women $<$ 50 years after they have had negative screening results? *Br J Cancer* 2008; 99(2): 239-244.
- 293 Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R e.a. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. *BMJ* 2009; 338: b1354.
- 294 van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991; 64(3): 559-565.
- 295 Grainge MJ, Seth R, Guo L, Neal KR, Coupland C, Vryenhoef P e.a. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(11): 1680-1685.
- 296 Baay MF, Smits E, Tjalma WA, Lardon F, Weyler J, Van RP e.a. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004; 108(2): 258-261.
- 297 Quint WG, ter Harmsel WA, van Doorn LJ. Vaccinatie tegen humaan papillomavirus ter preventie van baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(25): 1380-1384.
- 298 Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM, Ferguson M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays-an update. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S193-S200.
- 299 Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J e.a. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Afkortingen, begrippen
-
- D Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse Erasmus MC
-
- E Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse VUmc

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 20 maart 2007 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies over preventie van baarmoederhalskanker. De minister schreef (brief PG/ZP-2.746.254):

Hierbij verzoek ik u mij te adviseren over de preventie van baarmoederhalskanker in het licht van nieuwe technieken en ontwikkelingen. Het betreft zowel nieuwe technieken binnen het bevolkingsonderzoek zoals dunnelaagcytologie en screening op Humaan PapillomaVirus (HPV) als het beschikbaar komen van preventieve vaccins tegen dit virus. Deze laatste ontwikkeling vormt de directe aanleiding voor deze adviesaanvraag. Het HPV is een virus dat seksueel overdraagbaar is en dat mensen ongemerkt bij zich kunnen dragen. Besmetting met bepaalde typen van dit virus kan leiden tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker.

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 600 vrouwen baarmoederhalskanker geconstateerd. In Nederland is in de jaren '90 een landelijk screeningsprogramma op baarmoederhalskanker (het uitstrijkje) gestart voor vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar. In ons land is de sterfte aan baarmoederhalskanker sinds de start van dit programma met 33% gedaald. Desondanks overlijden ongeveer 200-250 vrouwen per jaar aan de gevolgen van deze ziekte. Uit onderzoek is gebleken dat de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek vooral afhangt van het bereiken van de doelgroep. Over het geheel genomen wordt 77% van de doelgroep eens in de vijf jaar bereikt. Het beleid is er daarom op gericht om de opkomst in het bevolkingsonderzoek te vergroten.

De nieuwe technieken binnen het bevolkingsonderzoek zijn globaal besproken in uw Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2006. Op dit moment loopt proefbevolkingsonderzoek waarin de effectiviteit van toevoegen van screening op hr-HPV met de conventionele screening wordt vergeleken. De resultaten van dit onderzoek worden in 2007 verwacht.

In november 2006 is een HPV-vaccin op de markt gekomen. De fabrikant geeft aan dat het vaccin beschermt tegen voorstadia van baarmoederhalskanker en tegen genitale wratten. Het vaccin is geregistreerd voor de Nederlandse markt voor toepassing bij meisjes/vrouwen en jongens/mannen vanaf 9 jaar.

Vanwege de resultaten van HPV-vaccinatie en gelet op de bovenbeschreven ontwikkelingen verzoek ik u mij op basis van de stand van de wetenschap te adviseren over de eventuele opname van HPV-vaccinatie in een landelijk vaccinatieprogramma cq. het Rijksvaccinatie-programma als onderdeel van een geïntegreerde aanpak van en optimalisatie van de preventie van baarmoederhalskanker in Nederland.

Ik verzoek u om de volgende aandachtspunten en vraagpunten te betrekken in uw advisering:

- de relatie tussen eventuele vaccinatie en het lopende screeningsprogramma op baarmoederhalskanker vanuit oogpunt van doelmatigheid, effectiviteit en kosteneffectiviteit, op de korte en lange termijn;
- de effectiviteit van HPV-vaccins en veiligheid van HPV-vaccins;
- de doelgroep voor eventuele vaccinatie waarbij onderscheid wordt gemaakt naar het nut van vaccinatie voor meisjes/vrouwen en jongens/mannen in verschillende leeftijdscategorieën;
- de noodzaak van een inhaalslag om mensen die bij de invoering buiten de doelgroep vallen alsnog te vaccineren;
- de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie en daarbij de resultaten van de kosteneffectiviteitsstudie van het RIVM naar de vaccinatie tegen HPV te betrekken;
- een onderscheid te maken in de kosteneffectiviteit voor het voorkomen van baarmoederhalskanker en het voorkomen van genitale wratten;
- aspecten van voorlichting vanwege het feit dat het gaat om vaccinatie tegen een seksueel overdraagbare infectieziekte.

Uiteraard verwacht ik dat u bij uw advisering ook internationale ontwikkelingen op het terrein van de preventie van baarmoederhalskanker in beschouwing neemt. Ik verzoek u het advies eind 2007 uit te brengen.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g.
dr. A. Klink

De commissie

-
- prof. dr. J. van der Noordaa, *voorzitter*
emeritus hoogleraar virologie, Universiteit van Amsterdam
 - dr. A. C. Ansink
gynaecoloog / oncoloog, Integraal Kankercentrum Nederland
 - dr. M. van Ballegooijen, *adviseur*
arts-epidemioloog, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. I.D. de Beaufort
hoogleraar gezondheidsethiek, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. P.J.E. Bindels
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. J.T. van Dissel
hoogleraar interne geneeskunde/infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. P.G.H. Janssen, *adviseur*
huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
 - prof. dr. G.G. Kenter
hoogleraar oncologische gynaecologie, Centrum Gynaecologische Oncologie Amsterdam (CGOA)
-

- prof. dr. M.E.E. Kretzschmar, *adviseur*
theoretisch epidemioloog, RIVM, Universiteit Utrecht
- prof. dr. C.J.L.M. Meijer, *adviseur*
emeritus hoogleraar pathologie, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam
- dr. H.E. de Melker
epidemioloog, Centrum voor Infectieziektebestrijding, Bilthoven
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. W.G.V. Quint, *adviseur*
moleculair bioloog, DDL Diagnostisch Laboratorium, Voorburg
- prof. dr. E.A.M. Sanders
hoogleraar immunologie en infecties, Universiteit Utrecht
- W.A. van Veen, *adviseur*
arts, Delft
- dr. N. van der Veen, *waarnemer*
Centrum voor Bevolkingsonderzoek, RIVM, Bilthoven
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen
- prof. dr. H.J.C. de Vries
dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
medisch immunoloog, Gezondheidsraad, Den Haag.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-

schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Afkortingen, begrippen

Adenocarcinoom

Baarmoederhalskanker met een bepaald weefseltype (ongeveer twintig procent van alle gevallen).

Analytisch

Zie sensitiviteit en specificiteit.

ASC-US

Atypical cells of undetermined significance. Cytologische diagnose volgens het in de VS gebruikelijke Bethesda systeem, overeenkomend met Pap2.

Bruto opkomst

Het opkomstpercentage berekend op het totaal aantal vrouwen in de op te roepen geboortecohorten.

Cervicaal materiaal

Schraapsel van celmateriaal van de overgangszone waar de baarmoedermond overgaat in de baarmoederhals (cervix uteri).

CIN

Cervicale intra-epitheliale neoplasie. Nog goedaardig voorstadium van baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Men onderscheidt : lichte (CIN1), matige (CIN2) en ernstige afwijkingen (CIN3).

Colposcopie

Inwendig onderzoek van de schede –vagina (Latijn), kolpos (Grieks) – en de baarmoedermond met een binoculaire kijker die vijf- tot tienmaal vergroot.

Cytologie

Microscopisch celonderzoek.

Discontering

Zowel kosten als effecten van een screeningsprogramma kunnen op verschillende momenten in de tijd plaatshebben. Over het algemeen is het prettiger om baten eerder in de tijd te hebben en investeringen later in de tijd te moeten plegen. Deze tijdsvoorkeur maakt dat kosten en effecten worden gediscoteerd bij een tijdshorizon van meer dan een jaar.

Disconteringsvoet

Percentage waartegen kosten en effecten gediscoteerd worden.

Dominantie

Een interventie wordt qua kosteneffectiviteit gedomineerd door alternatieve strategieën wanneer andere strategieën of combinaties daarvan bij dezelfde kosten effectiever zijn of bij dezelfde effectiviteit meer kosten.

Dysplasie

Term voor cellen die al wel autonome groei vertonen, maar nog geen invasieve groei.

Dekkingsgraad

De 5-jaarsdekkingsgraad wordt berekend over een periode van vijf jaar, overeenkomend met het huidige screeningsinterval. De teller van dit verhoudingsgetal omvat vrouwen uit de doelgroep van het bevolkingsonderzoek (vrouwen tussen de 30 en 60 jaar) die in de voorafgaande vijf jaar aan de screening hebben deelgenomen, een uitstrijk op medische indicatie hebben laten maken of onder controle van een gynaecoloog waren. De noemer omvat de doelgroep minus het aantal vrouwen bij wie de baarmoeder is verwijderd.

Excisie

Uitsnijding.

Foutnegatief

De screeningstest heeft een negatief resultaat, terwijl de ziekte wel aanwezig is. Als de test veel foutnegatieve uitkomsten heeft, betekent dit dat de test weinig gevoelig is (een lage sensitiviteit heeft). In het geval van hrHPV-screening beschouwt men een test foutnegatief als

bij weefselonderzoek na een negatieve hrHPV-test hooggradige CIN of baarmoederhalskanker wordt vastgesteld.

Foutpositief

De test heeft een positieve uitkomst, terwijl de ziekte afwezig is. Als de test veel foutpositieve uitkomsten heeft, betekent dit dat de test weinig specifiek is (een lage specificiteit heeft). In het geval van hrHPV-screening beschouwt men een test foutpositief als bij weefselonderzoek na een positieve test geen hooggradige CIN of baarmoederhalskanker wordt vastgesteld.

Gebruikelijke uitstrijk

Uitstrijk van cervicaal materiaal, afgenomen bij de huisarts, voor cytologisch onderzoek.

Gevoeligheid

Zie sensitiviteit.

Gevoeligheidsanalyse

Nagaan in hoeverre de uitkomsten van een kosteneffectiviteitsanalyse gevoelig zijn voor wijziging in belangrijke aannamen en schattingen.

hc2

Hybrid capture 2-test, een klinisch gevalideerde hrHPV-test.

Histologisch onderzoek

Weefselonderzoek.

hrHPV-test

Test op de hoogrisicotypen van het Humaan Papillomavirus.

Incidentie

De frequentie waarmee een bepaalde ziekte optreedt.

Intervalkanker

Kanker die na een negatieve (of foutpositieve) screeningstest wordt vastgesteld vóór de volgende screeningsronde.

Invasieve groei

Groei waarbij kwaadaardige nieuwvormingen in de weefsels binnendringen.

KEA

Kosteneffectiviteitsanalyse.

LSIL

Low grade squamous intraepithelial lesions. Cytologische diagnose volgens het in de VS gebruikelijke Bethesda systeem, overeenkomend met Pap3a.

Meta-analyse

Kwantitatieve samenvatting van de uitkomsten van vergelijkbare studies om betrouwbaarder uitspraak te kunnen doen over de uitkomst dan mogelijk is op basis van afzonderlijke studies.

Netto opkomst

Opkomstcijfer gecorrigeerd voor medische redenen om van screening af te zien.

NVW

Negatief voorspellende waarde. De kans dat iemand met een negatieve test inderdaad de aandoening niet heeft waarop getest werd, oftewel het percentage terecht negatieve uitslagen onder alle testnegatieven.

Opportunistische screening

Screening buiten het bevolkingsonderzoek om, wanneer de gelegenheid zich voordoet.

Overgangszone

Zone waar het plaveiselepitheel van de baarmoedermond overgaat in het cilinderepitheel van de baarmoederhals. De plaats waar baarmoederhalskanker meestal ontstaat.

Pap-klasse

Uitslag van de cytologische beoordeling van een uitstrijk van de baarmoedermond volgens de Pap-classificatie. Zo genoemd naar Papanicolaou.

Plaveiselcelcarcinoom

Baarmoederhalskanker met een bepaald weefseltype (ongeveer tachtig procent van alle gevallen).

POBASCAM

Population-based screening Amsterdam-trial.

Prevalentie

De frequentie waarmee een bepaalde ziekte of afwijking op een bepaald tijdstip aanwezig is.

Progressie

Voortgaande verandering in een kwaadaardig gezwel.

PVW

Positief voorspellende waarde. De kans dat iemand met een positieve test inderdaad de aandoening heeft waarop getest werd, oftewel het percentage terecht positieve uitslagen onder alle testpositieven.

Sensitiviteit (gevoeligheid)

De frequentie waarmee een test een positieve uitkomst heeft als een bepaalde ziekte (of risicofactor) ook werkelijk aanwezig is, oftewel het aantal terecht positieve testuitslagen gedeeld door het totale aantal personen met de betrokken ziekte (terecht positieven plus foutnegatieven). Een gevoelige test heeft weinig foutnegatieve uitkomsten. Het is belangrijk de analytische sensitiviteit van een test te onderscheiden van de klinische sensitiviteit. Het eerste betreft in dit geval het aantonen van een hrHPV-infectie, het tweede betreft klinisch relevante hrHPV-infecties die geleid hebben of zullen leiden tot CIN2+. Het gaat bij screening uiteindelijk niet om het aantonen van een hrHPV-infectie op zich maar om het voorkómen van kanker door tijdig vrouwen met CIN2 of CIN3 op te sporen en te behandelen.

Specificiteit

De frequentie waarmee een test een negatieve uitkomst heeft als een bepaalde ziekte (of risicofactor) ook werkelijk afwezig is. Het is belangrijk de analytische specificiteit van een test te onderscheiden van de klinische specificiteit. Het eerste betreft in dit geval het uitsluiten van een hrHPV-infectie, het tweede betreft klinisch relevante hrHPV-infecties die geleid hebben of zullen leiden tot CIN2+. Het gaat bij screening uiteindelijk niet om een hrHPV-infectie op zich maar om CIN2 of CIN3.

Stadium

Uitbreidheid van een kankerproces. Hierbij worden over het algemeen drie kenmerken (TNM) betrokken: de grootte van de tumor (T); uitzaaiingen in nabijgelegen lymfeklieren (N); en uitzaaiingen (metastasen) op afstand in andere organen (M).

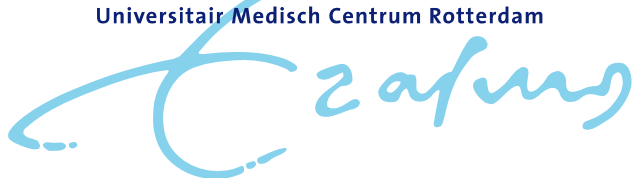
Triage

Schifting, rangschikking, bijvoorbeeld van oorlogslachtoffers naar de ernst van hun verwondingen. Hier selectie van personen met een positieve hrHPV-screeningsuitslag naar de mogelijke ernst van de afwijking. Dit gebeurt met een tweede test (i.c. cytologie) om beter te beoordelen wie in aanmerking komt voor diagnostiek.

Verwijscijfer

Het percentage deelnemers dat direct of na een vervolgadvis verwezen wordt voor colposcopie.

Modellering en kosteneffectiviteitsanalyse Erasmus MC



**KOSTENEFFECTIVITEIT VAN SCREENING OP
BAARMOEDERHALSKANKER IN NEDERLAND**

Mei 2011, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum, Afdeling Maatschappelijke
Gezondheidszorg, Rotterdam, Nederland

dr. Joost van Rosmalen

dr. Inge M.C.M. de Kok

prof. dr. J. Dik F. Habbema

dr. Marjolein van Ballegooijen

Correspondentie:

Joost van Rosmalen

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: +31-10-7038465 , Fax: +31-10-7038475

Email: j.vanrosmalen@erasmusmc.nl

INLEIDING

De sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland heeft de laatste decennia een dalend verloop laten zien; tegenwoordig is de mortaliteit 1,4 sterfgevallen per 100.000 vrouwjaren (World Standardised Rate (WSR) 2006) (1). Deze daling in de mortaliteit is voornamelijk tot stand gekomen door een goed functionerend nationaal screeningsprogramma (bevolkingsonderzoek). Een belangrijke ontwikkeling voor de preventie van baarmoederhalskanker is de introductie van de HPV DNA test; deze test heeft een hogere sensitiviteit maar een lagere specificiteit voor het detecteren van hooggradige cervicale neoplasie dan conventionele cytologie. In de laatste jaren zijn nieuwe longitudinale data over deze test gepubliceerd (2, 3), waardoor een herziening van het huidige bevolkingsonderzoek nodig is om de kosteneffectiviteit van baarmoederhalskankerpreventie te verbeteren. Een andere relevante ontwikkeling is dunnelaagcytologie (liquid-based cytology (LBC)); dit alternatief voor conventionele cytologie wordt momenteel reeds toegepast in Nederland. Een derde ontwikkeling is de introductie van een profylactisch vaccin dat bescherming biedt tegen het ontstaan van infecties met HPV-types 16 en 18. Nederlandse vrouwen die na 1992 geboren zijn, worden uitgenodigd voor HPV-vaccinatie. In dit rapport worden de effecten van HPV-vaccinatie niet meegewogen, aangezien we onze analyse beperken tot ongevaccineerde vrouwen die geboren zijn voor 1993.

In het huidige bevolkingsonderzoek wordt een vrouw 7 keer gedurende haar leven uitgenodigd voor screening (4). Eerdere kosteneffectiviteitsanalyses voor screening op baarmoederhalskanker in Nederland hebben aangetoond dat het optimale screeningsprogramma bestaat uit 7 screeningsronden, uitgaande van een

kosteneffectiviteitsgrens van €20,000 per gewonnen levensjaar (lifeyears gained, LYG) (5). In de huidige analyse gebruiken we een kosteneffectiviteitsgrens van €20,000 per voor kwaliteit gecorrigeerd gewonnen levensjaar (quality adjusted life year (QALY) gained). We zoeken echter ook naar programma's die qua gezondheidswinst en kosten betere resultaten opleveren dan het huidige Nederlandse bevolkingsonderzoek. We hanteren de volgende onderzoeksvragen: 1) Wat zijn efficiënte screeningsprogramma's voor een ongevaccineerde bevolking, op basis van de incrementele kosteneffectiviteitsratio's (IKER)? Hierbij maken we een vergelijking tussen cytologie en de HPV-test als primaire test, met diverse triageschema's die in de literatuur worden aangeraden.; 2) Welke screeningsstrategie (cytologie of de HPV-test) en screeningsleeftijden leveren de optimale resultaten op basis van een kosteneffectiviteitsgrens van €20,000 per gewonnen QALY?; 3) Welke screeningsprogramma's zijn het meest kosteneffectief als programma's buiten beschouwing gelaten worden die minder gezondheidswinst opleveren dan het huidige bevolkingsonderzoek of die leiden tot hogere kosten dan het huidige bevolkingsonderzoek?

MATERIALEN EN METHODEN

In onze analyse hebben we 9 verschillende screeningsstrategieën beschouwd. Deze strategieën zijn als volgt: A) cytologie als primaire test met cytologietriage voor uitstrijkjes met Pap2/3a1 als resultaat (dit is het huidige bevolkingsonderzoek), B) de HPV-test als primaire test met cytologietriage bij een positieve HPV-test (4 strategieën), of C) cytologie als primaire test met triage met de HPV-test voor uitstrijkjes met Pap2/3a1 als resultaat (4 strategieën) (zie Figuur 1). Voor alle screeningsstrategieën zijn zowel conventionele als dunnelaagcytologie beschouwd. Ten slotte zijn voor elk screeningsprogramma het aantal screeningsronden, het leeftijdsinterval tussen screeningsronden en de leeftijd van de eerste screening gevarieerd.

Het model

De kosten en de gezondheidseffecten van de verschillende screeningsprogramma's zijn geschat door middel van het MISCAN-microsimulatiemodel (6). In MISCAN wordt een grote populatie vrouwen gesimuleerd. Deze gesimuleerde populatie bestaat uit individuele levensgeschiedenissen waarin sommige vrouwen geïnfecteerd raken met HPV en vervolgens cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) ontwikkelen. Een klein deel van de gesimuleerde populatie krijgt baarmoederhalskanker en kan aan de ziekte overlijden. Op basis van deze simulatie wordt de leeftijdsspecifieke incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker geschat. Vervolgens wordt het

screeningsprogramma toegepast op de gesimuleerde populatie, hetgeen leidt tot veranderingen in de levensgeschiedenissen. Het geschatte effect van screening bestaat uit de hierdoor gedetecteerde en/of voorkomen aantallen ziektegevallen en de daaraan gerelateerde kosten en veranderingen in de kwaliteit van leven.

Modelaanname: demografie, epidemiologie, and natuurlijk beloop

In het model wordt de vrouwelijke Nederlandse bevolking gesimuleerd op basis van demografische gegevens (7) en gegevens over de aantallen hysterectomieën (8). De leeftijdsverdeling van het ontstaan van pre-invasieve neoplasie die doorgroeit naar kanker, is geschat op basis van de leeftijdsverdeling van de baarmoederhalskankersterfte uit de periode voor georganiseerde screening. De leeftijdsverdeling van de baarmoederhalskankersterfte is hierbij gecorrigeerd voor cohorteffecten op basis van de resultaten van een leeftijd-periode-cohort-analyse (9). De leeftijdsverdeling van het ontstaan van pre-invasieve neoplasie die niet doorgroeit naar kanker is geschat op basis van de geobserveerde detectiepercentages van cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) in Nederland; deze data zijn afkomstig van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief [PALGA] in de periode 1997 – 2001. De leeftijdsverdeling van het ontstaan van HPV-infecties die niet doorgroeien naar CIN, is geschat op basis van de geobserveerde HPV-prevalentie (10).

De ziekte is onderverdeeld in 7 opeenvolgende stadia: infectie met een oncogeen HPV-type (infecties met niet-oncogene HPV-types worden niet gesimuleerd in het model), 3 pre-invasieve stadia (CIN I, II en III), en drie invasieve stadia (FIGO

IA, FIGO IB en FIGO II+). De pre-invasieve stadia en het FIGO 1A stadium kunnen alleen door screening gedetecteerd worden, aangezien deze stadia asymptomatisch zijn. De stadia FIGO IB en FIGO II+ kunnen ook klinisch (op basis van symptomen) gedetecteerd worden. De ziekte is meestal niet progressief; in het model verdwijnen de meeste HPV-infecties zonder ooit te leiden tot CIN of kanker en pre-invasieve CIN-laesies kunnen vanzelf genezen. In de pre-invasieve stadia (CIN I, II en III) kan een oncogeen HPV-type aanwezig zijn, maar dat is niet noodzakelijk; CIN III kan echter alleen ontstaan indien een oncogeen HPV-type aanwezig is. Als er geen sprake is van infectie met een oncogeen HPV-type, zal de laesie altijd vanzelf verdwijnen. In het model wordt aangenomen dat alle vrouwen in de invasieve stadia geïnfecteerd zijn met een oncogeen HPV-type. Een vrouw kan meerdere HPV-infecties en CIN-laesies ontwikkelen gedurende haar leven, en het is mogelijk dat er meerdere HPV-infecties en CIN-laesies tegelijkertijd aanwezig zijn. Weibull kansverdelingen zijn gebruikt om de variatie in de duur van de verschillende ziektestadia te modelleren. De aangenomen overleving na de diagnose van kanker hangt af van de leeftijd en het stadium waarin de kanker gedetecteerd is; deze aannames zijn gebaseerd op de geobserveerde overleving en op de geobserveerde verhouding tussen mortaliteit en incidentie uit de periode voor georganiseerde screening in Nederland (9).

We gebruiken een populatiemodel waarin de levensgeschiedenissen van 8 miljoen vrouwen met geboortjaar tussen 1939 en 1993 gesimuleerd worden. Vrouwen die voor 1939 geboren zijn, zijn te oud om na 2009 gescreend te worden. Vrouwen die na 1992 geboren zijn, worden uitgenodigd voor HPV-vaccinatie; omdat gevaccineerde vrouwen naar verwachting een lager risico op baarmoederhalskanker hebben, zal in de toekomst het screeningsprogramma moeten worden aangepast voor

de gevaccineerde cohorten. De gesimuleerde screeningsprogramma's beginnen in het jaar 2009 en gaan door totdat alle vrouwen in het model hun gesimuleerde screeningsprogramma voltooid hebben. De historische opkomst bij screening (de opkomst voor 2009) heeft invloed op de effectiviteit van het screeningsprogramma na 2009. Daarom is de opkomst bij screening voor 2009 ook meegenomen in het model; hiervoor zijn gegevens van PALGA gebruikt.

In het model is de kans dat een vrouw gedurende haar leven een HPV-infectie krijgt die, bij afwezigheid van screening, zou doorgroeien naar baarmoederhalskanker gelijk aan 0,0106 voor vrouwen geboren tussen 1939 en 1948 en 0,0148 voor vrouwen geboren vanaf 1949. De gesimuleerde incidentie van baarmoederhalskanker voor vrouwen jonger dan 70 jaar, gecorrigeerd voor het effect van screening, is in 2009 gelijk aan 6,9 per 100,000 levensjaren; de gesimuleerde sterfte aan baarmoederhalskanker is 2,5 per 100,000 levensjaren.

Aannames voor screening, vaccinatie en behandeling

In onze analyses hebben we de screeningsleeftijden gevarieerd; momenteel worden vrouwen 7 keer in hun leven gescreend, van leeftijd 30 tot en met 60 met een interval van 5 jaar. We hebben alle screeningsprogramma's geanalyseerd die A) een startleeftijd hebben van 25, 27, 30, of 32 jaar, B) bestaan uit niet minder dan 3 en niet meer dan 10 screeningsronden en C) geen screeningsronden hebben voor vrouwen ouder dan 70 jaar. Voor alle 8 screeningsstrategieën in Figuur 1 hebben we alle hierboven beschreven screeningsprogramma's gesimuleerd, met zowel conventionele als dunnelaagcytologie. Hiervoor zijn in totaal 2736 screeningsprogramma's gesimuleerd. We hebben aangenomen dat 10% van de vrouwelijke bevolking nooit

opkomt bij screening (dit is het hoog-risico stratum) en dat deze groep een 3 keer zo hoog achtergrondrisico op baarmoederhalskanker heeft als de potentiële opkomers (het laag-risico stratum, bestaande uit de overige 90% van de vrouwelijke bevolking) (11). Het aangenomen opkomstpercentage van de potentiële opkomers was 80% voor de primaire screenings, zodat de totale opkomst 72% was. In de basisanalyse is de aangenomen opkomst bij triagetesten en bij doorverwijzingen naar de gynaecoloog gelijk aan 100%.

We hebben aangenomen dat de testeigenschappen (sensitiviteit en specificiteit) van cytologie niet verschillen tussen conventionele cytologie en dunnelaagcytologie. De sensitiviteit van de HPV-test is geschat op 94% (12) en de sensitiviteit van de cytologie (de kans op Pap 2 of hoger) is voor de verschillende ziektestadia geschat op 40% voor CIN I, 50% voor CIN II en 75% voor CIN III+ (12). Voor de HPV-test is een perfecte specificiteit (100%) aangenomen en de specificiteit van de cytologie is geschat op 98,5%, op basis van het geobserveerde percentage fout-positieve uitstrijkjes is het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Omdat diverse screeningsstrategieën, inclusief de momenteel in Nederland gebruikte screeningsstrategie, een onderscheid maken tussen Pap 2/3a1 en Pap 3a2+ uitstrijkjes, dient ook de kans op een uitslag hoger dan Pap 3a1 gespecificeerd te worden. De aangenomen kans op een uitslag hoger dan Pap 3a1 is 4% voor CIN I, 19% voor CIN II, 47% voor CIN III en 49% voor baarmoederhalskanker. Er is aangenomen dat de detectie en de behandeling (met eventuele herbehandeling) van pre-invasieve laesies altijd tot genezing leiden. In het model leidt detectie door screening van baarmoederhalskanker tot een prognoseverbetering. Voor door screening ontdekte kankers, daalt de kans dat de vrouw hieraan overlijdt, vergeleken met de situatie

waarin deze kanker door symptomen zou zijn ontdekt, met 80% (voor stadium FIGO 1A), 60% (FIGO 1B), of 20% (FIGO 2+).

Aannames voor kosten en kwaliteit van leven

De aannames voor de kosten en de effecten voor de kwaliteit van leven zijn getoond in Tabel 2. De kosten van screening bestaan uit de kosten van de uitnodigingen, de tijds- en reiskosten van de vrouw, de kosten van het afnemen van het uitstrijkje, de laboratoriumkosten en de kosten van de registratie in PALGA. We hebben aangenomen dat de laboratoriumkosten voor dunnelaagcytologie €12 hoger dan voor conventionele cytologie. De kosten van de diagnose en behandeling van gedetecteerde pre-invasieve laesies, de kosten van de primaire behandeling van baarmoederhalskanker en de kosten van de palliatieve zorg voor vrouwen die aan baarmoederhalskanker overlijden, zijn gebaseerd op Nederlandse kostenstudies (13). In het model wordt een klein verlies van de kwaliteit van leven aangenomen voor het ondergaan van screening en voor het bijwonen van triage-uitstrijkjes na een positief resultaat bij de primaire test. We hebben een groter verlies van de kwaliteit van leven aangenomen voor het ondergaan van behandeling en voor het hebben van baarmoederhalskanker in een terminaal stadium. De effecten voor de kwaliteit van leven zijn gebaseerd op nationaal en internationaal gepubliceerde data (9, 14, 15).

Analyses

De geschatte kosten en effecten van screening worden berekend voor de periode vanaf 2009 totdat alle gesimuleerde vrouwen overleden zijn. De totale kosten bestaan uit de kosten van de uitnodigingen, de primaire en triagescreenings, de behandeling van pre-

invasieve en invasieve laesies en de palliatieve zorg. Om de netto kosten van screening te bepalen, vergelijken we de totale kosten die ontstaan als het nieuwe screeningsprogramma in 2009 ingevoerd wordt, met de totale kosten als er niet meer gescreend zou worden na 2009. De geschatte effecten worden gepresenteerd aan de hand van de aantallen door screening gewonnen levensjaren en QALYs. De aantallen gewonnen levensjaren en QALYs zijn berekend als het verschil in het totaal aantal geleefde jaren / totaal aantal QALYs van de gesimuleerde populatie tussen de situatie met het nieuwe screeningsprogramma na 2009 en de situatie dat er geen screening plaatsvindt na 2009. De kosteneffectiviteitsberekeningen gaan uit van het maatschappelijke perspectief. Om toekomstige kosten en effecten voor de kwaliteit van leven om te rekenen naar het heden, zijn de kosten en effecten (levensjaren en kwaliteit van leven) gediscoteerd naar het jaar 2009 met 4% per jaar voor de kosten en 1,5% per jaar voor de effecten. Ook worden alle resultaten gepresenteerd met een identiek disconteerpercentage van 3% per jaar voor zowel kosten als effecten.

Sensitiviteitsanalyses

Naast de hierboven beschreven basisanalyse, zijn er diverse sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. In de sensitiviteitsanalyses zijn de volgende aannames gevarieerd: de effectiviteitsmaatstaf voor de gezondheidseffecten (gewonnen levensjaren in plaats van gewonnen QALYs), het verlies aan kwaliteit van leven dat ontstaat door de triage (geen verlies van kwaliteit van leven, een twee keer zo hoog verlies en een drie keer zo hoog verlies), de opkomst bij de triagetesten (van de vrouwen die uitgenodigd zijn voor een triagetest komt slechts 90% op, in plaats van 100%), de laboratoriumkosten

van de HPV-test (€20 en €45 in plaats van €33,23) en het achtergrondrisico op baarmoederhalskanker in de potentiële opkomers (twee keer zo hoog).

Ten slotte hebben we onderzocht wat het effect is van een variabel tijdsinterval tussen opeenvolgende screeningsronden. Voor elk gesimuleerd screeningsprogramma met een vast interval, hebben we ook alle programma's gesimuleerd waarin het interval tussen opeenvolgende screenings precies 1 keer verandert gedurende het programma. Hierbij varieerden we het tijdsinterval van 3 tot en met 10 jaar, zowel voor als na de verandering van het interval. Voor deze extra analyse zijn alleen strategieën C, D, E en I gesimuleerd.

RESULTATEN

De gesimuleerde screeningsprogramma's laat een brede spreiding van voorspelde gewonnen QALY's en kosten zien. De programma's waarvan de kosten hoger waren en die minder effectief waren dan andere programma's werden uitgesloten als zijnde niet efficiënt. Ook zijn programma's met hogere kosten en minder effecten dan combinaties van andere programma's uitgesloten. Wat overblijft zijn de efficiënte programma's. Wanneer deze door lijnen worden verbonden in het kosteneffectiviteitsvlak, ontstaat de zogenaamde efficiënte grens. Voor het basismodel zijn deze programma's en hun resultaten weergegeven in Tabel 3. Deze tabel presenteert de verwachte toekomstige effecten en kosten (vanaf 2009) per 100.000 gesimuleerde vrouwen geboren tussen 1939 en 1992, gedurende de rest van hun leven. Tabel 3A presenteert deze resultaten verdisconteerd met 3% per jaar voor zowel effecten als kosten, en in Tabel 3B zijn de effecten met 1,5% en de kosten met 4% verdisconteerd. In de Tabellen 4-8 zijn de resultaten op dezelfde wijze weergegeven.

De resultaten in Tabel 3 betreffen de vrouwen uit geboortejaren die met ingang van 2009 mogelijk (afhankelijk van de stopleeftijd van screening) nog worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek en die te vroeg zijn geboren om in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma een HPV-vaccinatie aangeboden te krijgen. Deze vrouwen betreffen een mix van vrouwen die nog maar 1 screeningsronde te gaan hebben en jongere vrouwen die nog een heel screeningsprogramma krijgen aangeboden. Als gevolg daarvan kunnen de aantallen kankers in de tabellen niet (ook niet die met 0% discontering) worden vergeleken met geobserveerde incidenties in de landelijke kankerregistratie.

De meeste efficiënte programma's betreffen strategieën met primair HPV-screening (strategieën C, D en E, zie Figuur 1 en Tabel 3). De leeftijdsrange van deze programma's varieert van 32-42 jaar bij 3 screeningsrondes per vrouw in haar leven tot 25-70 jaar bij 10 screeningsrondes. Deze resultaten zijn vrijwel identiek voor de twee wijzen van disconteren (vergelijk Tabel 3A met 3B).

De incrementele kosten per gewonnen QALY (incrementele kosteneffectiviteitsratio, IKER) wanneer opeenvolgende (met toenemende effectiviteit) efficiënte programma's met elkaar worden vergeleken, verschillen sterk afhankelijk van de gehanteerde disconteringspercentages. Met 3% discontering voor zowel kosten als effecten neemt de IKER toe van €4.707 voor een programma met 3 screeningsrondes naar €90.021 voor een programma met 10 screeningsrondes (Tabel 3A). Met 1,5% discontering voor effecten en 4% voor de kosten nemen de overeenkomstige bedragen toe van €2,646 naar €40,597.

Bij een kosteneffectiviteitsdrempel van €20.000 per gewonnen QALY en een discontering van 3% per jaar, is drie keer screenen op de leeftijden 32, 40 en 48 de optimale strategie; dit betreft de strategie met primair HPV-screening en (maximaal) 3 maal cytologie als triage (strategie C in Figuur 1). Met 1,5%/4% discontering en dezelfde kosteneffectiviteitsdrempel wordt dit 5 keer screenen op leeftijden 30, 38, 46, 54 en 62, ook met primaire HPV-screening (strategie E). In het algemeen heeft de wijze van disconteren weinig invloed op de keuze van de tests (primair en in de triage). Bij beide manieren van disconteren is primaire HPV-screening met cytologytrialoge te verkiezen (strategieën C, D en E), waarbij de verschillen in triageschema zeer vergelijkbare effecten en kosten opleveren. Meer gedetailleerde effecten van de screeningsprogramma's zijn zonder discontering gepresenteerd in

Tabel 4A en 4B, respectievelijk voor de efficiënte schema's uit Tabel 3A (3%/3% discontering) en uit Tabel 3B (1,5%/4% discontering).

Sensitiviteitsanalyses

In Tabel 5A (3%/3% discontering) and 5B (1,5%/4% discontering) zijn de resultaten van de sensitiviteitsanalyses getoond. We beperken ons tot het tonen van de resultaten voor de efficiënte schema's met de meest gunstige effecten die nog een IKER van maximaal €20.000 per gewonnen QALY opleveren. In de meeste sensitiviteitsanalyses blijft primaire HPV-screening kosteneffectiever dan primaire cytologiescreening. Dit verandert pas in het voordeel van primaire cytologie wanneer het verlies aan utiliteit (een maat voor de kwaliteit van leven) ten gevolge van het zich bevinden in een periode van triage minstens drie keer zo hoog is als in de basisberekeningen, of wanneer de laboratoriumkosten per HPV-test €45 of meer zijn (de laboratoriumkosten waren €33 in de basisberekeningen). De optimale screeningsintensiteit (aantal screeningrondes per vrouw in haar leven) is niet erg gevoelig voor de beschouwde alternatieve aannames. Alleen wanneer het risico voor baarmoederhalskanker bij vrouwen die deelnemen aan screening 2 maal zo hoog zou zijn als in de basisberekeningen zou er vaker gescreend kunnen/moeten worden (4 keer in plaats van 3 keer bij 3%/3% discontering). Dit is van belang, omdat een dergelijke hogere achtergrondincidentie zou overeenkomen met de alternatieve aanname dat er geen risicoverschil is tussen de 10% niet-opkomers en de 90% potentiële opkomers in de populatie (in de basisberekeningen is een drie keer zo hoog risico in niet-opkomers aangenomen).

De resultaten met variabele intervallen tussen screeningsrondes zijn gepresenteerd in de Tabellen 6A en 6B. Voor bijna alle efficiënte programma's met een vast interval is er een programma met variabele intervallen dat kosteneffectiever is. De kosten per gewonnen QALY ten opzichte van geen screening van deze laatste programma's kunnen tot 8% lager zijn. Efficiënte programma's met variabele intervallen hebben over het algemeen een korter interval tussen de eerste rondes dan tussen de latere rondes in een vrouwenleven. We hebben ons hierbij beperkt tot programma's die hoogstens 1 maal tijdens de leeftijdsrange kunnen veranderen in de lengte van het screeningsinterval.

Ten slotte hebben we een strategie beschouwd die cytologie als primaire test gebruikt voor de jongste uitnodigingsleeftijd en de HPV-test voor de overige leeftijden. We hebben deze extra analyse gedaan voor de twee strategieën die in de analyses tot nu toe de beste uitkomsten lieten zien; dit resulteerde in de volgende vier screeningsprogramma's:

- 1) Strategie I (cytologie met HPV-triage) op leeftijd 30 en strategie D (primair HPV) op leeftijden 35, 40, 50 en 60, met een extra triage cytologietest op leeftijd 45 and 55 voor vrouwen die op leeftijd 40 respectievelijk 50 een positieve HPV-test hadden met negatieve cytologische triage.
- 2) Strategie D (primair HPV-test) op de leeftijden 30, 35, 40, 50 en 60 jaar met een extra triage cytologie op leeftijd 45 en 55 jaar voor de vrouwen die op leeftijd 40 respectievelijk 50 een positieve HPV-test hadden met een negatieve triage.

- 3) Strategie I (cytologie met HPV-triage) op leeftijd 30 en strategie D (primair HPV-test) op leeftijden 35, 40, 45, 55 en 65, met een extra triagecytologie op leeftijd 50 en 60 voor vrouwen die op leeftijd 45 respectievelijk 55 een positieve HPV-test hadden met een negatieve cytologietriage.
- 4) Strategie D (primair HPV-test) op leeftijden 30, 35, 40, 45, 55 en 65, met een extra triagecytologie op leeftijden 50 en 60 voor vrouwen die op leeftijd 45 respectievelijk 55 een positieve HPV-test hadden met een negatieve cytologietriage.

De kosteneffectiviteitsresultaten van deze vier programma's en het huidige bevolkingsonderzoek worden in Tabel 7A (3%/3% discontering) en 7B (1,5%/4% discontering) getoond. De twee programma's met cytologie op leeftijd 30 presteren beter dan de programma's met een HPV-test op leeftijd 30. Met 3% discontering en €20.000 per QALY als kosteneffectiviteitsgrens presteert het minder intensieve programma 1 optimaal. Wanneer met 1,5%/4% wordt verdisconteerd is dit programma 3. Tabel 8 laat de verwachte consequenties van bovenstaande programma's in meer detail en zonder discontering zien.

We gebruikten aparte cohortmodellen om de effecten op de mortaliteit van baarmoederhalskanker door te rekenen voor een geboortjaar dat het hele programma doorloopt (met realistische opkomst). Deze analyse laat zien dat, vergeleken met het huidige programma, programma 1 (cytologie in de eerste ronde en vervolgens 4 rondes HPV) naar verwachting 2% mortaliteitsreductie zal bewerkstelligen, waar dit voor de programma's 2, 3 en 4 respectievelijk 4% (vijf rondes HPV), 10% (1 ronde cytologie en 5 rondes HPV) en 11% (6 rondes HPV) is.

CONCLUSIE

De resultaten van onze analyses hebben laten zien dat primaire HPV-screening met cytologietriage de meest kosteneffectieve screeningsstrategie is, wanneer we de basisaanname doen van €3 laboratoriumkosten per HPV-test. Dunnelaagcytologie was niet kosteneffectief als primaire screeningstest. Op basis van een kosteneffectiviteitsgrens van €20.000 per QALY en een disconteringsvoet van 3%, bestaat het optimale programma in het basisscenario uit HPV-testen op de leeftijden 32, 40 en 48 jaar, met drie cytologie triagetesten na een positieve primaire HPV-test. Met ongelijke disconteringsvoeten (van 1,5% voor gezondheidseffecten en 4% voor kosten) bestaat het optimale programma uit HPV-testen op de leeftijden 30, 38, 46, 54 en 62 jaar, met een combinatie van cytologie- en HPV-triage.

Sensitiviteitsanalyses hebben laten zien dat bepaalde aannames in het model de keuze van de optimale screeningsstrategie kunnen beïnvloeden. Bij hogere laboratoriumkosten voor de HPV-test dan in de basisanalyse of bij een groter verlies in kwaliteit van leven als gevolg van triage, kan primaire cytologie kosteneffectiever worden dan primaire HPV-screening. Bij laboratoriumkosten voor de HPV-test van €45 of meer, of bij een verlies aan kwaliteit van leven van 7 levensdagen in plaats van 2 levensdagen per jaar doorgebracht in triage, wordt primaire cytologiescreening kosteneffectiever dan primaire HPV-screening. De optimale intensiteit van het screeningsprogramma is afhankelijk van de hoogte van het risico op baarmoederhalskanker in deelnemers aan het screeningsprogramma en van het gehanteerde disconteringspercentage.

Een laatste analyse van vier extra screeningsprogramma's liet zien dat een combinatie van primaire cytologiescreening (op leeftijd 30) en primaire HPV-screening (na leeftijd 30) met een variabel interval tussen de screeningsrondes een betere kosteneffectiviteit kan hebben dan de programma's die geanalyseerd zijn in het basismodel.

Samengevat:

- De kosten en kosteneffectiviteit van HPV-screening hangen sterk af van de kosten per HPV-test. De kosten per HPV-test moeten voor de Nederlandse situatie nog worden vastgesteld. In een groot laboratorium in Zweden wordt de test tegen een all-in kostprijs van €20 uitgevoerd. In kosteneffectiviteitsanalyses wordt vaak met €30 tot €33 gerekend.
- Zolang de kosten per HPV-test onder de ca. €40 blijven en voor een vrouw een jaar "in triage zitten" niet zo erg is dat men er een week levensduur voor zou willen inruilen, en men niet op te jonge leeftijd met de HPV-test screent (zie hieronder), is primaire HPV-screening kosteneffectiever dan cytologische screening.
- Het is kosteneffectiever om op oudere leeftijd met langere intervallen te screenen dan om over de hele leeftijdsrange met gelijk interval te screenen.
- Omdat op leeftijd 30 jaar 8% van de vrouwen HPV-positief is en de HPV-test dus weinig specifiek is, moet men zich afvragen of op leeftijd 30 met de HPV-test gescreend moet worden. Een flink deel van de extra gewonnen levensjaren door screenen met de gevoeligere HPV-test wordt op die leeftijd tenietgedaan door verlies in kwaliteit van leven door alle

triage. Hoewel het erop lijkt dat men niet meer kwaad doet dan goed (afhankelijk van hoe zwaar men het in triage zijn weegt), is het netto effect wel beperkt. Dan hangt het sterk van de kosten van de HPV-test af of het nog kosteneffectief is. Bij €33 laboratoriumkosten per HPV-test is dit niet het geval.

- Uitgaande van €33 per HPV-test wordt er met 5 screeningsrondes gedurende het leven ongeveer dezelfde gezondheidswinst behaald als met het huidige bevolkingsonderzoek, maar tegen lagere kosten. Met 6 rondes word meer gezondheidswinst bereikt met ongeveer dezelfde kosten. Bij hogere dan wel lagere kosten per HPV-test pakt dit uiteraard naar rato anders uit.

- De screeningsleeftijden en primaire testen van de schema's waartussen het dan gaat zijn:

- 30 (cytologie) 35 (HPV) 40 (HPV) 50 (HPV) 60 (HPV)
- 30 (cytologie) 35 (HPV) 40 (HPV) 45 (HPV) 55 (HPV) 65 (HPV)

In beide schema's wordt bij de 10-jarige intervallen vrouwen die HPV-positief zijn maar in de triage cytologisch negatief zijn, na 5 jaar een extra screening aangeboden.

REFERENTIES

1. Netherlands Cancer Registry. Incidence and mortality figures cervical cancer. In: www.ikcnet.nl; 2006.
2. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
3. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.
4. College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen; March 2006.
5. van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Oortmarsen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):193-204.
6. Habbema JD, van Oortmarsen GJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput Methods Programs Biomed* 1985;20(1):79-93.
7. CBS (netherlands Central Bureau of Statistics). Death by cause of death, age and sex 1950-1992. In. Voorburg; 1994.
8. SIG (Information Centre for Health Care). Hospital Diagnosis Statistics 1963-1985. Utrecht: SIG; 1985.

9. van Ballegooijen M. Effects and costs of cervical cancer screening. Rotterdam: Erasmus University; 1998.
10. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000;87(2):221-7.
11. van Oortmarsen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991;64(3):559-65.
12. Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst T, Snijders PJ, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in the netherlands. *Int J Cancer* 2010.
13. van Ballegooijen M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Berkers LM, Habbema JDF. De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. Rotterdam: Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2006.
14. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604-15.
15. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *Jama* 2002;287(18):2372-81.

TABELLEN EN FIGUREN

Tabel 1. Aannames voor screening

	Parameter	Waarde
HPV-screening	Deelname in laag-risico stratum (potentiële opkomers)	80%
	Deelname in hoog-risico stratum (niet-opkomers)	0%
	Sensitiviteit voor een hoog-risico HPV-infectie	94%
	Specificiteit voor een hoog-risico HPV-infectie*	100%
Cytologiescreening (conventionele and dunne laag)	Deelname in laag-risico stratum (potentiële opkomers)	80%
	Deelname in hoog-risico stratum (niet-opkomers)	0%
	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN I	40%
	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN II	50%
	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN III+	75%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN I	4%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN II	19%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN III+	47%
	Specificiteit voor minstens CIN I	98,5%

* Fout-positieve resultaten na een HPV-test zijn gemodelleerd als HPV-infecties met een korte duur.

Tabel 2. Aannames in het basismodel over de kosten, de hoeveelheid en de duur van utiliteitsverlies voor verschillende gebeurtenissen en gezondheidsstadia (kosten geïndexeerd naar 2009)

Soort test	Categorie	Kosten (€)	Verlies aan kwaliteit van leven	
			Hoeveelheid	Duur
	Uitnodiging	4,65	0	-
Primaire cytologie	Laboratoriumkosten, primaire test	21,36*	0,006	2 weken
	Organisatie	11,02		
	Huisartskosten, primaire test	11,54		
	Tijd- en reiskosten	5,90		
	Programmakosten	2,04		
Herhalings-cytologie	Huisartskosten, herhalingstest	21,79	0,006	Tijd sinds de laatste test ¹
	Laboratoriumkosten, herhalingstest	26,04*		
	Tijd- en reiskosten	5,90		
Primaire HPV-test	Laboratoriumkosten, primaire test	33,23	0,006	2 weken
	Organisatie	11,02		
	Huisartskosten, primaire test	11,54		
	Tijd- en reiskosten	5,90		
	Programmakosten	2,04		
Herhalings-HPV test	Huisartskosten, herhalingstest	21,79	0,006	Tijd sinds de laatste test
	Laboratoriumkosten, herhalingstest	33,23		
	Tijd- en reiskosten	5,90		
Diagnostiek en behandeling pre-invasieve stadia	Fout positief	279	0,005	0,5 jaar
	CIN I	869	0,03	0,5 jaar
	CIN II	1.287	0,07	1 jaar
	CIN III	1.507	0,07	1 jaar
Diagnostiek en behandeling kanker	FIGO 1A	4.935	0,062	5 jaar
	FIGO 1B	11.703	0,062	5 jaar
	FIGO 2+ (ontdekt door screening)	11.535	0,28	5 jaar
	FIGO 2+ (klinisch ontdekt)	10.773	0,28	5 jaar
	Terminale zorg	26.209	0,712	1 maand

* Voor dunnelaagcytologie zijn de kosten €33,09 voor een primaire test en €37,77 voor een herhalingstest

¹ De tijd sinds de laatste test kan 2 weken (als een vrouw is uitgenodigd voor een herhalingstest direct na een positieve primaire test), 6 maanden of 12 maanden zijn.

Tabel 3A. Efficiënte strategieën, gegeven door het aantal screeningsronden, het screeningsinterval en de leeftijdsgrenzen, die het maximum aantal gewonnen quality adjusted life years (QALYs) (verdisconteerd met 3%) ten opzichte van de kosten (verdisconteerd met 3%) genereren. Voor elke strategie is de verandering in kosten en effecten per 100.000 vrouwen (verdisconteerd met 3% voor zowel kosten als effecten), de kosteneffectiviteitsratio (KER) en de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) gegeven.

Strategie* (type primaire test)	Aantal screeningsronden	Interval (jaren)	Leeftijdsgrenzen	Co-collectie	Type cytologische test	Levensjaren gewonnen	QALYs gewonnen	Netto kosten (x €1000)	Gemiddelde kosten per gewonnen QALY (€)	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (€)
I (cytologie)	3	5	32-42	Nee	Conventioneel	469	494	2.327	4.707	4.707
I (cytologie)	3	6	32-44	Nee	Conventioneel	482	508	2.392	4.708	4.736
C (HPV-test)	3	7	32-46	Ja	Conventioneel	577	585	3.377	5.772	12.802
C (HPV-test)	3	8	32-48	Ja	Conventioneel	582	591	3.460	5.854	13.758
E (HPV-test)	4	8	30-54	Ja	Conventioneel	652	662	5.119	7.732	23.379
D (HPV-test)	5	6	30-54	Ja	Conventioneel	679	697	6.195	8.894	31.186
D (HPV-test)	6	6	30-60	Ja	Conventioneel	725	740	7.971	10.770	40.847
D (HPV-test)	7	6	30-66	Ja	Conventioneel	760	773	9.665	12.503	51.413
D (HPV-test)	8	5	30-65	Ja	Conventioneel	790	797	11.227	14.090	65.630
D (HPV-test)	9	5	25-65	Ja	Conventioneel	807	806	12.060	14.956	87.058
D (HPV-test)	10	5	25-70	Ja	Conventioneel	827	824	13.666	16.581	90.021
A (huidige programma)	7	5	30-60	Nee	Conventioneel	682	677	7.649	11.302	
F (huidige programma)	7	5	30-60	Nee	Conventioneel	668	673	7.551	11.224	

* Zie Figuur 1

Tabel 3B. Efficiënte strategieën, gegeven door het aantal screeningsronden, het screeningsinterval en de leeftijdsgrenzen, die het maximum aantal gewonnen quality adjusted life years (QALYs) (verdisconteerd met 1,5%) ten opzichte van de kosten (verdisconteerd met 4%) genereren. Voor elke strategie is de verandering in kosten en effecten per 100.000 vrouwen (verdiconteerd met 4% voor kosten en 1,5% voor effecten), de kosteneffectiviteitsratio (KER) en de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) gegeven.

Strategie* (type primaire test)	Aantal screeningsronden	Interval (jaren)	Leeftijdsgrenzen	Co-collectie	Type cytologische test	Levensjaren gewonnen	QALYs gewonnen	Netto kosten (x €1000)	Gemiddelde kosten per gewonnen QALY (€)	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (€)
I (cytologie)	3	6	32-44	Nee	Conventioneel	847	892	2.361	2.646	2.646
C (HPV-test)	3	7	32-46	Ja	Conventioneel	1.012	1.040	3.290	3.163	6.275
C (HPV-test)	3	8	32-48	Ja	Conventioneel	1.021	1.050	3.356	3.196	6.726
C (HPV-test)	4	8	30-54	Ja	Conventioneel	1.136	1.162	4.701	4.044	11.974
C (HPV-test)	4	8	32-56	Ja	Conventioneel	1.150	1.178	4.888	4.151	12.318
C (HPV-test)	5	7	30-58	Ja	Conventioneel	1.225	1.246	6.164	4.948	18.698
E (HPV-test)	5	8	30-62	Ja	Conventioneel	1.229	1.259	6.423	5.101	19.274
C (HPV-test)	6	7	30-65	Ja	Conventioneel	1.296	1.315	7.639	5.809	21.836
D (HPV-test)	7	6	30-66	Ja	Conventioneel	1.320	1.360	8.833	6.493	26.379
D (HPV-test)	8	5	30-65	Ja	Conventioneel	1.367	1.400	10.247	7.320	35.620
D (HPV-test)	9	5	25-65	Ja	Conventioneel	1.395	1.421	11.055	7.779	38.084
D (HPV-test)	10	5	25-70	Ja	Conventioneel	1.431	1.454	12.402	8.528	40.597
A (huidige programma)	7	5	30-60	Nee	Conventioneel	1.187	1.202	7.079	5.889	
F (huidige programma)	7	5	30-60	Nee	Conventioneel	1.164	1.191	6.990	5.869	

* Zie Figuur 1

Tabel 4A Niet verdisconteerde consequenties per 100.000 gesimuleerde vrouwen, voor de efficiënte strategieën uit Tabel 3A.

Strategie* (type primaire test)	Aantal screeningsrondes	Leeftijds range	Primaire uitstrijkjes	Positieve primaire uitstrijkjes	Triage- uitstrijkjes	Fout- positieve verwijzingen (<CINI)	Screen- detected CIN 2 en CIN 3	Gevallen van bmh- kanker**	Sterf- gevallen bmh- kanker	Verloren levens- jaren	Verloren QALY's
I (cytologie)	3	32-42	68,266	1,842	1,463	81	504	341	168	5,113	5,508
I (cytologie)	3	32-44	71,422	1,910	1,524	82	512	339	165	5,067	5,460
C (HPV-test)	3	32-46	74,573	4,111	10,870	142	620	314	152	4,765	5,172
C (HPV-test)	3	32-48	77,618	4,139	10,937	143	628	314	150	4,750	5,156
E (HPV-test)	4	30-54	111,139	4,937	9,180	1,603	724	295	138	4,534	4,931
D (HPV-test)	5	30-54	138,706	5,881	10,964	140	749	289	136	4,465	4,851
D (HPV-test)	6	30-60	182,681	6,811	12,731	163	827	274	125	4,325	4,710
D (HPV-test)	7	30-66	228,634	7,414	13,850	177	908	259	114	4,218	4,601
D (HPV-test)	8	30-65	259,385	8,350	15,667	203	939	252	112	4,143	4,534
D (HPV-test)	9	25-65	269,889	10,130	19,148	253	974	247	111	4,092	4,490
D (HPV-test)	10	25-70	315,511	10,704	20,213	266	1,046	235	103	4,026	4,426
A (huidige programma)	7	30-60	213,352	4,725	7,558	212	816	286	131	4,457	4,877
F (huidige programma)	7	30-60	213,297	4,750	4,588	115	782	291	132	4,496	4,902

* Zie Figuur 1.

** bmkanker = baarmoederhalskanker

Tabel 4B Niet verdisconteerde consequenties en effecten per 100.000 gesimuleerde vrouwen, voor de efficiënte strategieën uit Tabel 3B.

Strategie* (type primaire test)	Aantal screeningsrondes	Leeftijds range	Primaire uitstrijkjes	Positieve primaire uitstrijkjes	Triage- uitstrijkjes	Fout- positieve verwijzingen (<CINI)	Screen- detected CIN 2 en CIN 3	Gevallen van bmh- kanker**	Sterf- gevallen bmh- kanker	Verloren levens- jaren	Verloren QALY's
I (cytologie)	3	32-44	71,422	1,910	1,524	82	512	339	165	5,067	5,460
C (HPV -test)	3	32-46	74,573	4,111	10,870	142	620	314	152	4,765	5,172
C (HPV -test)	3	32-48	77,618	4,139	10,937	143	628	314	150	4,750	5,156
C (HPV -test)	4	30-54	110,925	4,945	13,130	171	722	295	138	4,543	4,949
C (HPV -test)	4	32-56	118,775	5,123	13,625	181	727	293	135	4,519	4,923
C (HPV -test)	5	30-58	147,755	5,900	15,764	207	801	279	128	4,385	4,794
E (HPV -test)	5	30-62	156,199	5,886	10,972	1,913	823	276	124	4,375	4,772
C (HPV -test)	6	30-65	193,628	6,526	17,409	228	894	263	116	4,257	4,666
D (HPV -test)	7	30-66	228,634	7,414	13,850	177	908	259	114	4,218	4,601
D (HPV -test)	8	30-65	259,385	8,350	15,667	203	939	252	112	4,143	4,534
D (HPV -test)	9	25-65	269,889	10,130	19,148	253	974	247	111	4,092	4,490
D (HPV -test)	10	25-70	315,511	10,704	20,213	266	1,046	235	103	4,026	4,426
A (huidige programma)	7	30-60	213,352	4,725	7,558	212	816	286	131	4,457	4,877
F (huidige programma)	7	30-60	213,297	4,750	4,588	115	782	291	132	4,496	4,902

** bmkanker = baarmoederhalskanker

* Zie Figuur 1.

Tabel 5A. Sensitiviteitsanalyses: resultaten voor efficiënte screeningsprogramma's met een incrementele kosteneffectiviteitsratio net onder het €20.000 per QALY criterium, voor verschillende situaties en aannames. Alle resultaten zijn per 100.000 gesimuleerde vrouwen, verdisconteerd met 3% voor kosten en effecten.

	Strategie* (type primaire test)	Aantal screenings rondes	Interval (jaren)	Leeftijd range	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALY's	Netto kosten (x1000 euro's)	Gemiddelde netto kosten per gewonnen QALY (euro's)**	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (euro's)**
Basismodel	C (HPV-test)	3	8	32-48	582	591	3,460	5,854	13,758
Gewonnen levensjaren	C (HPV-test)	3	8	32-48	582	582	3,460	5,941	14,958
Geen utiliteitsverlies t.g.v. triage	C (HPV-test)	3	8	32-48	582	614	3,460	5,639	13,858
Twee maal hoger utiliteitsverlies t.g.v. triage	D (HPV-test)	3	8	32-48	558	572	3,339	5,839	14,917
Drie maal hoger utiliteitsverlies t.g.v. triage	I (cytologie)	4	5	32-47	552	577	3,548	6,153	18,821
Lagere kosten HPV-test (20 euro in plaats van 33,23)	C (HPV-test)	4	8	30-54	652	662	4,045	6,110	19,638
Hogere kosten HPV-test (45 euro in plaats van 33,23)	I (cytologie)	4	5	32-47	552	577	3,566	6,177	18,842
Lagere opkomst bij triage (90% in plaats van 100%)	C (HPV-test)	3	8	32-48	574	585	3,439	5,882	16,190
Dunnelaagcytologie	C (HPV-test)	3	8	32-48	582	590	3,586	6,074	13,661
Twee maal hoger achtergrondrisico baarmoederhalskanker	C (HPV-test)	6	7	30-65	1,471	1,562	6,202	3,970	17,721

* Zie Figuur 1.

** Voor de analyse met gewonnen levensjaren zijn de gemiddelde netto kosten en incrementele kosten gegeven per gewonnen levensjaar.

Tabel 5B. Sensitiviteitsanalyses: resultaten voor efficiënte screeningsprogramma's met een incrementele kosteneffectiviteitsratio net onder het €20.000 per QALY criterium, voor verschillende situaties en aannames. Alle resultaten zijn per 100.000 gesimuleerde vrouwen, verdisconteerd met 1,5% voor effecten en 4% voor kosten.

	Strategie* (type primaire test)	Aantal screeningsronden	Interval (jaren)	Leefijd range	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALY's	Netto kosten (x 1000 euro's)	Gemiddelde netto kosten per gewonnen QALY (euro's)**	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (euro's)**
Basismodel	E (HPV-test)	5	8	30-62	1.229	1.259	6.423	5.101	19.274
Gewonnen levensjaren	C (HPV-test)	5	7	30-58	1.225	1.225	6.164	5.032	17.118
Geen utiliteitsverlies t.g.v. triage	C (HPV-test)	5	7	30-58	1.225	1.283	6.164	4.805	17.418
Twee maal hoger utiliteitsverlies t.g.v. triage	D (HPV-test)	5	6	30-54	1.183	1.212	5.835	4.813	16.282
Drie maal hoger utiliteitsverlies t.g.v. triage	D (HPV-test)	5	6	30-54	1.183	1.199	5.835	4.865	16.619
Lagere kosten HPV-test (20 euro in plaats van 33,23)	C (HPV-test)	6	7	30-65	1.296	1.315	6.152	4.679	17.947
Hogere kosten HPV-test (45 euro in plaats van 33,23)	I (cytologie)	7	5	30-60	1.204	1.248	6.966	5.581	19.615
Lagere opkomst bij triage (90% in plaats van 100%)	C (HPV-test)	5	7	30-58	1.211	1.235	6.128	4.961	17.850
Dunnelaagcytologie	E (HPV-test)	5	8	30-62	1.229	1.258	6.482	5.152	18.251
Twee maal hoger achtergrondrisico baarmoederhalskanker	C (HPV-test)	8	6	27-69	2.750	2.897	8.455	2.918	13.868

* Zie Figuur 1.

** Voor de analyse met gewonnen levensjaren zijn de gemiddelde netto kosten en incrementele kosten gegeven per gewonnen levensjaar.

Tabel 6A. Efficiënte screeningsprogramma's met een variabel tijdsinterval voor strategieën C, D, E, and I, bij een disconteringspercentage van 3%. In de gesimuleerde screeningsprogramma's verandert het screeningsinterval maximaal 1 keer. Voor elk programma zijn de netto kosten en effecten per 100.000 vrouwen (verdisconteerd met 3% per jaar), de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio en de incrementele kosteneffectiviteitsratio gepresenteerd.

Strategie* (primaire test)	Screeningsleeftijden	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALYs	Netto kosten (x 1000 euro)	Gemiddelde netto kosten per gewonnen QALY (euro)	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (euro)
I (cytologie)	32, 38, 43	482	508	2.368	4.661	4.661
C (HPV-test)	32, 39, 48	582	590	3.420	5.792	12.765
D (HPV-test)	30, 36, 42, 52	627	648	4.548	7.014	19.474
D (HPV-test)	32, 37, 42, 52	632	654	4.676	7.152	23.689
C (HPV-test)	32, 39, 46, 56	664	670	5.079	7.586	25.524
D (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 55	685	704	5.993	8.511	26.404
D (HPV-test)	30, 35, 40, 48, 56	688	707	6.083	8.599	28.306
D (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 55, 65	736	755	7.666	10.158	33.422
D (HPV-test)	30, 34, 38, 42, 46, 56, 66	766	780	9.046	11.595	54.269
D (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 53, 61, 69	770	785	9.325	11.879	57.527
D (HPV-test)	30, 34, 38, 42, 46, 54, 62, 70	793	804	10.700	13.309	72.390
D (HPV-test)	27, 31, 35, 39, 43, 47, 54, 61, 68	817	819	11.934	14.570	81.841
D (HPV-test)	27, 30, 33, 36, 39, 45, 51, 57, 63, 69	835	831	13.194	15.883	108.335
D (HPV-test)	30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 55, 62, 69	832	831	13.657	16.433	1.271.440
A (huidige programma)	30, 35, 40, 45, 50, 55, 60	726	734	11.497	15.667	
F (huidige programma)	30, 35, 40, 45, 50, 55, 60	604	621	5.663	9.112	

* Zie Figuur 1.

Tabel 6B. Efficiënte screeningsprogramma's met een variabel tijdsinterval voor strategieën C, D, E, and I, bij een disconteringspercentage van 4% voor de kosten en 1,5% voor de effecten. In de gesimuleerde screeningsprogramma's verandert het screeningsinterval maximaal 1 keer. Voor elk programma zijn de netto kosten en effecten per 100.000 vrouwen (verdisconteerd met 4% per jaar voor de kosten en 1,5% per jaar voor de effecten), de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio en de incrementele kosteneffectiviteitsratio gepresenteerd.

Strategie* (primaire test)	Screeningsleeftijden	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALYs	Netto kosten (x 1000 euro)	Gemiddelde netto kosten per gewonnen QALY (euro)	Incrementele netto kosten per gewonnen QALY (euro)
I (cytologie)	32, 38, 43	846	891	2.341	2.627	2.627
C (HPV-test)	32, 39, 48	1.020	1.049	3.322	3.167	6.218
C (HPV-test)	32, 39, 46, 56	1.160	1.188	4.806	4.044	10.654
C (HPV-test)	30, 35, 40, 50, 60	1.233	1.257	5.947	4.731	16.622
C (HPV-test)	32, 37, 42, 51, 62	1.246	1.269	6.157	4.850	16.754
D (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 55, 65	1.279	1.325	7.112	5.367	17.199
E (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 55, 65	1.314	1.345	7.517	5.590	20.723
D (HPV-test)	30, 35, 40, 45, 53, 61, 69	1.336	1.380	8.543	6.191	29.023
D (HPV-test)	30, 34, 38, 42, 46, 54, 62, 70	1.375	1.414	9.794	6.925	36.325
D (HPV-test)	27, 31, 35, 39, 43, 47, 54, 61, 68	1.414	1.443	10.961	7.596	40.741
D (HPV-test)	27, 30, 33, 36, 39, 45, 51, 57, 63, 69	1.443	1.466	12.083	8.242	48.653
A (huidige programma)	30, 35, 40, 45, 50, 55, 60	1.262	1.294	10.441	8.071	
F (huidige programma)	30, 35, 40, 45, 50, 55, 60	1.051	1.090	5.462	5.010	

* Zie Figuur 1.

Tabel 7A Kosteneffectiviteit van screeningsprogramma's met een variabel interval tussen screeningsronden en waarin verschillende strategieën gecombineerd worden. De resultaten zijn gepresenteerd per 100.000 gesimuleerde vrouwen, met 3% discontering voor kosten en effecten.

Screeningsprogramma	Netto kosten	Gewonnen levensjaren QALYs	Gewonnen QALYs	IKER (euro's per QALY)
Huidige programma (strategie A)	7.648.877	682	677	Gedomineerd
1) Primair HPV-screening op leeftijden 35, 40, 50 en 60, primair cytologie op leeftijd 30	5.900.973	682	704	8.384
2) Primair HPV-screening op leeftijden 30, 35, 40, 50, 60	6.184.403	691	708	Gedomineerd
3) Primair HPV-screening op leeftijden 35, 40, 45, 55, 65, primair cytologie op leeftijd 30	7.428.950	732	752	31.586
4) Primair HPV-screening op leeftijden 30, 35, 40, 45, 55, 65	7.713.787	741	757	59.114

Tabel 7B Kosteneffectiviteit van screeningsprogramma's met een variabel interval tussen screeningsronden en waarin verschillende strategieën gecombineerd worden. De resultaten zijn gepresenteerd per 100.000 gesimuleerde vrouwen, met 4% discontering voor kosten en 1,5% voor effecten.

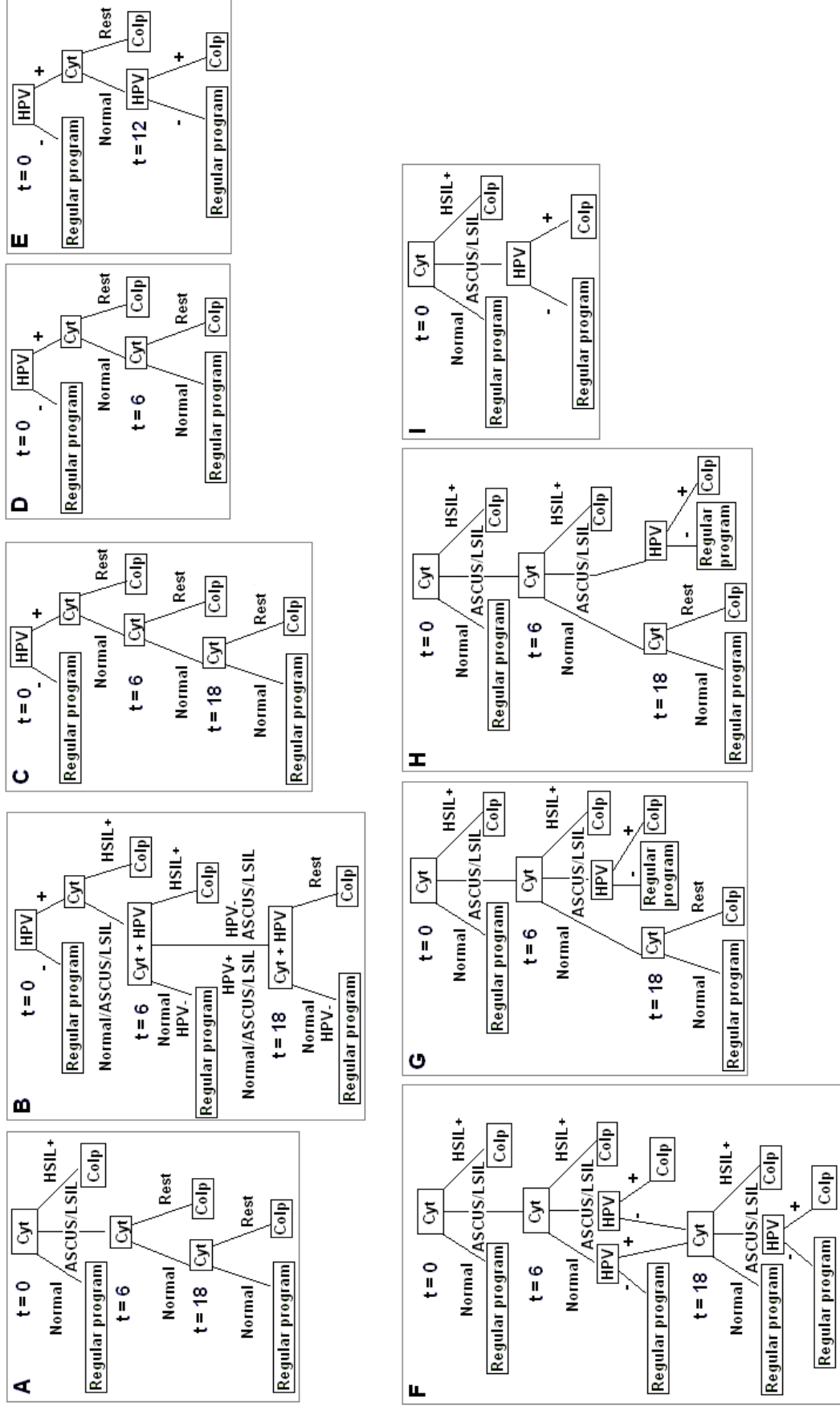
Screeningsprogramma	Netto kosten	Gewonnen levensjaren QALYs	Gewonnen QALYs	IKER (euro's per QALY)
Huidige programma (strategie A)	7.078.539	1.187	1.202	Gedomineerd
1) Primair HPV-screening op leeftijden 35, 40, 50 en 60, primair cytologie op leeftijd 30	5.536.968	1.191	1.239	4.468
2) Primair HPV-screening op leeftijden 30, 35, 40, 50, 60	5.807.633	1.206	1.249	Gedomineerd
3) Primair HPV-screening op leeftijden 35, 40, 45, 55, 65, primair cytologie op leeftijd 30	6.886.128	1.273	1.321	16.621
4) Primair HPV-screening op leeftijden 30, 35, 40, 45, 55, 65	7.157.686	1.287	1.331	26.778

Tabel 8 Onverdisconteerde effecten van de screeningsprogramma's in Tabel 7

Screeningsprogramma	Primaire testen	Positieve primaire testen	Triage-testen	Fout-positieve verwijzingen	Aantal CIN II of CIN III laesies	Aantal gevallen bmhk	Aantal sterfgevallen bmhk	Verloren levensjaren	Verloren QALYs	Screeningskosten (inclusief triage), x1000€	Totale kosten, x1000€
Huidige programma	213.352	4.725	7.558	212	816	286	131	4.457	420	12.851	20.803
1 (5 rnd 30 cyt)	141.942	4.490	9.285	144	789	282	130	4.442	378	10.281	18.068
2 (5 rnd alle HPV)	141.974	5.893	12.490	160	805	279	130	4.419	382	10.606	18.398
3 (6 rnd 30 cyt)	179.375	5.103	10.473	160	868	266	120	4.303	375	12.993	20.473
4 (6 rnd alle HPV)	179.425	6.501	13.671	175	882	264	120	4.279	380	13.319	20.806

5 rnd is 5 screeningsronden; 30 cyt = cytologie op leeftijd 30 en HPV-screening op alle andere leeftijden; alle HPV is HPV-screening op alle leeftijden; bmhk = baarmoederhalskanker

Figuur 1. Screeningsstrategieën in de kosteneffectiviteitsanalyse



Modellering en kosteneffectiviteitsanalyse VUmc

HPV DNA screening –
kosteneffectiviteitsanalyses op basis van
VUmc simulatiemodel
16 september 2010

VUMC

Johannes Berkhof, Veerle Coupé en Chris Meijer

Inhoudsopgave

1. INTRODUCTIE	3
2. METHODEN	4
2.1 Beschrijving model en aannames	4
2.2 Baseline en follow-up resultaten van de POBASCAM trial	6
2.3 Aannames over kosten en utiliteiten	6
2.4 Screening strategieën	8
2.5 Analyses	9
2.6 Sensitiviteitsanalyses	10
3.RESULTATEN	10
3.1 Gezondheidseffecten	10
3.2 Kosten	10
3.3 Kosteneffectiviteit	11
3.4 Sensitiviteitsanalyses	11
4.CONCLUSIES	13

1. INTRODUCTIE

In Nederland wordt bij ongeveer 700 vrouwen per jaar baarmoederhalskanker vastgesteld (Nederlandse Kanker Registratie, www.ikcnet.nl). Baarmoederhalskanker komt voor bij vrouwen van alle leeftijden, maar het meest bij vrouwen boven de 30 jaar. Op dit moment worden in Nederland vrouwen tussen de 30 en 60 jaar om de vijf jaar gescreend op baarmoederhalskanker. Dit gebeurt door middel van celonderzoek van een uitstrijkje (cytologisch onderzoek). Met deze screening kan baarmoederhalskanker en de voorloperafwijking daarvan, de zogenaamde hooggradige CIN (Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie) al in een vroeg, behandelbaar stadium preventief worden opgespoord voordat er klachten zijn. Afhankelijk van de gevonden celafwijkingen zijn vervolgonderzoek en behandeling mogelijk, waardoor de screening bijdraagt aan een reductie van morbiditeit en mortaliteit van baarmoederhalskanker.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een persisterende infectie met bepaalde hoog-risico typen van het humaan papilloma virus (hrHPV), dat seksueel overdraagbaar is. Vrijwel iedere vrouw die baarmoederhalskanker krijgt heeft een (persisterende) HPV infectie [1;2]. Het DNA van hrHPV is aantoonbaar in uitstrijkjes van vrouwen met hoog-gradige CIN of carcinoom. Er zijn op het moment meerdere HPV DNA testen beschikbaar die alle relevante hrHPV typen aantonen. Voor gebruik in de kliniek en bij screening dienen deze testen klinisch gevalideerd te zijn, dat wil zeggen dat zij hoofdzakelijk HPV infecties aantonen die met hooggradige cervix afwijkingen geassocieerd zijn en slechts een beperkt aantal voorbijgaande HPV infecties [3]. De klinisch gevalideerde testen vertonen weinig heterogeniteit tussen de verschillende laboratoria. Met deze HPV testen worden nagenoeg alle hoog-gradige CIN en carcinomen gedetecteerd. Om na te gaan of HPV DNA screening een kosteneffectief alternatief is voor cytologische screening hebben we een simulatiemodel gebouwd op basis van de uitkomsten van de POBASCAM trial [4;5]. Kosteneffectiviteitsanalyses waarin is onderzocht met hoeveel jaar het screeningsinterval kan worden verlengd zijn reeds gepubliceerd [6]. De belangrijkste conclusie van dit onderzoek is dat HPV DNA screening met cytologische triage voor HPV-positieve vrouwen kosteneffectief kan worden ingevoerd als het screeningsinterval 5, 6 of 7.5 jaar is. Dit correspondeert met respectievelijk 7, 6 en 5 screeningsrondes. In dit rapport zijn de reeds gepubliceerde screeningsstrategieën

aangevuld met screeningsstrategieën waarin vrouwen onder de 40 of 45 jaar frequenter worden gescreend dan oudere vrouwen en strategieën waarin cytologie alleen door HPV DNA wordt vervangen in vrouwen vanaf 35 jaar.

2. METHODEN

2.1 Beschrijving model en aannames

Door het VUMC is een Markov-keten model ontwikkeld waarmee het natuurlijk beloop van baarmoederhalskanker en diverse vormen van (vroeg-)diagnostiek van baarmoederhalskanker gesimuleerd kunnen worden. Diverse ziektestadia in het model zijn onder andere het besmet zijn met (hoog-risico) HPV, de drie stadia van het voorstadium van baarmoederhalskanker, CIN 1 t/m CIN 3, twee stadia van baarmoederhalskanker (FIGO-stadium 1 en 2+), het behandeld zijn voor baarmoederhalskanker, sterfte aan baarmoederhalskanker en sterfte door andere doodsoorzaken. Het ontwikkelen van een HPV infectie en de progressie naar diverse (voor-)stadia van baarmoederhalskanker worden beschreven door een matrix met halfjaarlijkse overgangskansen. Voorspellingen worden vervolgens verkregen door middel van micro-simulatie van een cohort van vrouwen vanaf leeftijd 10 tot 100 jaar, waarbij mogelijke overgangen tussen de gezondheidstoestanden bepaald worden door deze halfjaarlijkse overgangskansen.

De volgende aannames zijn in het model gemaakt.

1. Infectie met (hoog-risico) HPV is een noodzakelijke voorwaarde voor de ontwikkeling van CIN3.
2. CIN1/2 kan ook ontstaan zonder een voorafgaande (hoog-risico) HPV infectie [7;8]
3. Spontane klaring van een HPV infectie en regressie van niet-invasieve laesies (CIN1-CIN3) is mogelijk en in het model zijn deze regressieparameters niet afhankelijk van de leeftijd van de vrouw [9].
4. De mate van (half-jaarlijkse) progressie van een HPV infectie naar CIN3 is leeftijdsafhankelijk tot aan 30 jaar; boven de 30 jaar is de progressie een factor 2.5 hoger dan op jonge leeftijd [10]. De aanname van leeftijdsafhankelijke progressie en leeftijdsafhankelijke regressie onder de

30 jaar wordt nog steeds bediscussieerd in de literatuur [11]. Voor het model is het belangrijk dat de HPV prevalentie en CIN3 prevalentie op 30 jaar goed voorspeld worden omdat dit het eerste moment is waarop vrouwen uitgenodigd worden voor screening.

5. Vanaf 30 jaar zijn de progressie- en regressieparameters in het model leeftijdsonafhankelijk. Deze aanname is gebaseerd op de POBASCAM trial [12]. In deze screeningstrial worden vrouwen in de interventie-arm gescreend op HPV DNA en cytologie in twee opeenvolgende screeningsronden. Vrouwen in de controle-arm worden in de baseline ronde alleen op cytologie gescreend en in de volgende ronde op HPV DNA en cytologie. In de POBASCAM studie vonden we 31 CIN3 laesies over 2 screeningsronden in vrouwen van 30 jaar in de interventie-arm en 32 CIN3 lesies in vrouwen van 30 jaar in de controle-arm. Bij oudere vrouwen vonden we respectievelijk 61 versus 65 CIN3 laesies over twee ronden. Dit geeft aan dat HPV DNA screening niet leidt tot overdetectie van CIN3 noch bij jongere noch bij oudere vrouwen hetgeen te verwachten is bij regressieve CIN3.
6. De kans om van CIN3 door te groeien tot baarmoederhalskanker neemt toe met de duur van de aanwezigheid van CIN3 [13]. Deze toenemende kans op kanker hebben we ingebouwd door een model te maken waarin CIN3 zich tot kanker ontwikkelt via de toestanden CIN3 (II) en CIN3 (III). Voor laesies in de toestand CIN3 (III) is regressie niet langer mogelijk.
7. Na klaring van een infectie en regressie van een laesie heeft iemand dezelfde kans op (her)infectie als iemand die nog geen HPV infectie heeft gehad. Met andere woorden, klaring van een HPV infectie leidt niet tot type-specifieke natuurlijke immuniteit tegen herinfectie.
8. De gemiddelde duur van HPV+ tot CIN3 is gezet op 3 jaar en de gemiddelde duur van CIN3 tot kanker op 15 jaar.

Tabel 1 geeft een overzicht van de parameters in het model en de data die gebruikt zijn om de parameters te schatten. Een belangrijke databron is de POBASCAM studie [14;15]. In deze studie wordt conventionele cytologie gebruikt en de GP5+6+ PCR als HPV DNA test. De HPV klaringspercentages alsmede de progressiepercentages in het model zijn direct gebaseerd op de POBASCAM data [16;17]. De leeftijdsspecifieke incidentie van HPV infectie in het model is zodanig dat de leeftijdsspecifieke HPV

prevalentie in het model en in de POBASCAM studie gelijk zijn. Het model geeft nauwkeurige voorspellingen van de leeftijdsspecifieke CIN2/3 detectie cijfers in de POBASCAM studie (5-jaars cohorten, cytologie arm, goodness-of-fit $\chi^2(7)= 10.632$, $p=0.16$). Het model geeft ook een acceptabele voorspelling van de leeftijdsspecifieke kanker incidentie zoals die in Nederland geobserveerd is in 1999-2003 (Berkhof et al. Int J Cancer 2010, Figuur 1).

2.2 Baseline en follow-up resultaten van de POBASCAM trial

Om te testen of het model de resultaten van de POBASCAM trial kan reproduceren, hebben we de POBASCAM interventie en controle arm in ons model ingeprogrammeerd. De CIN3+ rate ratios (interventie versus controle arm) zoals voorspeld door het model waren 1.29 voor de baseline meting en 0.66 bij de eerstvolgende screeningsronde. De CIN3+ rate ratios zoals geobserveerd in de POBASCAM studie zijn 1.70 (95% CI 1.15-2.51) en 0.45 (95%CI 0.28-0.72).

2.3 Aannames over kosten en utiliteiten

De kosten per eenheid zorggebruik zijn gepresenteerd in Tabel 1. Alle kosten zijn geïndexeerd op het jaar 2007. De kosten van screening, diagnose en behandeling zijn eerder berekend en met de consumentenprijsindex op 2007 geïndexeerd [18-20].

De utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op internationaal gepubliceerde waarden [21;22].

De utiliteit van een gezonde vrouw is gelijk aan 1 en van een overleden vrouw gelijk aan 0. De tussenliggende utiliteiten zijn gepresenteerd in Tabel 1. De utiliteiten van een abnormaal uitstrijkje en de detectie en behandeling van laesies gelden voor de periode van een half jaar. Daarna wordt de utiliteit op 1 gesteld indien er geen sprake is van kanker. Voor vrouwen met kanker blijft de utiliteit op een waarde lager dan 1 staan gedurende 5 jaar. Bijvoorbeeld voor vrouwen die gedetecteerd worden met FIGO2+ wordt de utiliteit het eerste half jaar op 0,55 gezet, waarna de utiliteit op 0,85 wordt gezet.

Tabel 1. Modelparameters, eigenschappen van de screening testen, utiliteiten en kosten.

Parameters voor natuurlijk beloop	Overgangskans (1 cyclus = 6 maanden)	Referenties
Progressie van		[23-37]
Gezond naar HPV infectie*	0.003-0.1	
HPV infectie direct naar CIN3*	0.002-0.010	
HPV infectie naar CIN1*	0.02-0.10	
CIN1 naar CIN2	0.5/3	
CIN2 naar CIN3	0.5/3	
CIN3 naar CIN3 (II)	0.4/2	
CIN3 (II) naar CIN3 (III)	0.5/14	
CIN3 (III) naar kanker FIGO1	1/14	
Kanker FIGO1 naar FIGO2+	0.6/12	
Gezond naar HPV-negatieve lesie	0.003	
Regressie van		
HPV infectie naar Gezond	0.36	
CIN1 naar Gezond	0.5/3	
CIN2 naar Gezond	0.5/3	
CIN3 naar Gezond	0.6/2	
CIN3 (II) naar Gezond	0.5/14	
CIN3 (III) naar Gezond	0	
HPV-negatieve lesie naar Gezond	0.6	
Klinische manifestatie van		
Pre-kanker (CIN3 (II en III))	0	
Kanker FIGO1	0.033	
Kanker FIGO2+	0.3	
Eigenschappen van de screening testen	Parameter waarden	Referenties
Vrouwen die weigeren aan screening deel te nemen	10%	[24;26;38;39]
Deelname per screeningsronde onder niet weigeraars	80%	
Deelname aan follow-up	90%	
Proportie abnormale cytologie in		
CIN0, HPV-	0.02	
CIN0, HPV-, 6 maande na abnormale cytologie	0.10	
CIN0, HPV+	0.15	
CIN1	0.40	
CIN2	0.50	
CIN3	0.75	
Proportie HPV-positieve testuitslagen bij		
vrouwen met een HPV infectie	94%	
vrouwen zonder een HPV infectie	0%	
Sensitiviteit van colposcopie + biopsie	100%	
Utiliteiten	Utiliteiten (duur)	
Positieve resultaat op een screening test	0.97 (1 maand)	[40-42]
CIN1 behandeling	0.97 (6 maand)	
CIN2/3 behandeling	0.93 (6 maand)	
Behandeling residuele CIN2/3	0.93 (6 maand)	
Detectie FIGO 1	0.65 (6 maand)	
Detectie FIGO 2+	0.55 (6 maand)	
Follow-up FIGO1	0.97 (4.5 jaar)	
Follow-up FIGO2+	0.85 (4.5 jaar)	
Kosten	Kosten (€) (index 2007)	
Screening		[39;43;44]
Laboratorium kosten: eerste cytologische test	21.00 / uitstrijk	
herhalings cytologie	25.60 / uitstrijk	
HPV test (GP5+/6+ PCR)	32.50 / uitstrijk	
Huisartsen kosten: eerste test	11.30 / bezoek	
herhaalttest	21.20 / bezoek	

Regionale organisatie kosten	10.80 / bezoek
Kosten van uitnodiging en evaluatie	5.90 / uitnodiging
Diagnose, behandeling, follow-up	
CIN0	344
CIN1	1474
CIN2	1707
CIN3	1856
FIGO stadium 1	9192
FIGO stadium 2+	10830
Palliatieve zorg	43525 ≤ 50 jaar
	31024 50 – 70 jaar
	13206 ≥ 70 jaar

* Het gerapporteerde interval geeft de variatie over de leeftijd weer.

2.4 Screening strategieën

We hebben de volgende screenings-strategieën geëvalueerd:

I. Huidige beleid: Cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar. Vrouwen met Pap3a2+ worden meteen doorverwezen voor colposcopie/biopt. Vrouwen met Pap2/3a1 worden herhaald met cytologie op 6 en 18 maanden en doorverwezen als de 6/18 maandenuitslag Pap2+ is.

II. Cytologie als primaire screening test en HPV triage; screeningsleeftijden zijn 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar. Vrouwen met Pap3a2+ worden meteen doorverwezen voor colposcopie/biopt. Vrouwen met Pap2/3a1 worden getrieed met een HPV DNA toets.

III. HPV DNA als primaire screeningstest op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar. HPV-positieve uitslagen worden op cytologie beoordeeld. Vrouwen met HPV+ en Pap2+ worden meteen doorverwezen voor colposcopie/biopt. Vrouwen met HPV+ en Pap1 worden met cytologie herhaald op 6 maanden en doorverwezen als de herhaaluitslag Pap2+ is.

IV. HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 55 en 65 jaar. HPV-positieve uitslagen worden op cytologie beoordeeld. Vrouwen met HPV+ en Pap2+ worden meteen doorverwezen voor colposcopie/biopt. Vrouwen met HPV+ en Pap1 worden met cytologie herhaald

op 6 maanden en doorverwezen als de herhaaluitslag Pap2+ is. Als de herhaaluitslag Pap 1 is, wordt screening herhaald na 5 jaar (ook als de vrouw 45 of 55 jaar is).

V. HPV DNA op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar. HPV-positieve uitslagen worden op cytologie beoordeeld. Vrouwen met HPV+ en Pap2+ worden meteen doorverwezen voor colposcopie/biopt. Vrouwen met HPV+ en Pap1 worden met cytologie herhaald op 6 maanden en doorverwezen als de herhaaluitslag Pap2+ is. Als de herhaaluitslag Pap 1 is, wordt screening herhaald na 5 jaar (ook als de vrouw 40 of 50 jaar is).

VI. Strategie II (Cytologie als primaire screening test en HPV triage): op leeftijd 30 jaar en strategie III (HPV DNA op 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar) vanaf 35 jaar.

VII. Strategie II (Cytologie als primaire screening test en HPV triage) op leeftijd 30 jaar en strategie IV (HPV DNA op 35, 40, 45, 55 en 65 jaar).vanaf 35 jaar.

VIII. Strategie II (Cytologie als primaire screening test en HPV triage) op leeftijd 30 jaar en strategie V (HPV DNA op 35, 40, 50 en 60 jaar) vanaf 35 jaar.

2.5 Analyses

In de analyses worden simulatie-cohorten van 20.000.000 vrouwen gevolgd vanaf 10 tot 100-jarige leeftijd. Gezondheidsuitkomsten en kosten zijn geteld vanaf 30-jarige leeftijd. De uitkomsten worden vertaald naar uitkomsten voor een cohort van 100.000 vrouwen. Omdat er ongeveer 100.000 meisjes per jaar worden geboren, zijn de gepresenteerde uitkomsten ruwe voorspellingen voor de jaarlijkse gezondheidsuitkomsten en kosten. De gezondheidsuitkomsten zijn het aantal baarmoederhalskanker gevallen, het aantal sterfgevallen aan baarmoederhalskanker, het aantal gedetecteerde CIN2+ laesies, het aantal colposcopieën, kosten, het aantal QALYs (quality adjusted life years oftewel voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) en de kosten-effectiviteitsratio (CER) van een nieuwe strategie in vergelijking met het huidige beleid (5-jaarlijkse cytologie). De CER is de ratio van het verschil in kosten en het verschil in QALYs. Om de CER te berekenen hebben we QALYs en kosten verdisconteerd volgens de Nederlandse richtlijnen (4% voor kosten en 1.5% voor effecten). Een strategie is kosten-effectief wanneer de CER niet boven de Nederlandse

drempelwaarde van €20000/QALY uitkomt. We hebben ook een incrementele analyse uitgevoerd. Een strategie werd slechts geïncludeerd in de incrementele analyse wanneer de uitkomsten in termen van QALYs niet slechter waren dan die van 5-jaarlijkse cytologische screening. Geïncludeerde strategieën werden eerst geordend naar oplopende kosten. Vervolgens werden de zogenaamde “niet gedomineerde” strategieën geselecteerd. Niet gedomineerd betekent dat er geen gewogen combinatie van andere strategieën bestaat waarvoor geldt dat gelijke gezondheid (QALYs) behaald kan worden tegen lagere kosten. In de incrementele analyse hebben we de incrementele CERs (ICERs) berekend door van twee naast elkaar gelegen niet gedomineerde strategieën de ratio te nemen van de verschillen in kosten en in QALYs..

2.6 Sensitiviteitsanalyses

Om de robuustheid van verschillende belangrijke aannames uit de basisanalyse nader te onderzoeken, hebben wij sensitiviteitsanalyses uitgevoerd door een basisparameter te vervangen:

1. Jaarlijkse verdiscontering van 3% voor effecten en 3% voor kosten in plaats van 1.5% voor effecten en 4% voor kosten.
2. (Niet voor kwaliteit gecorrigeerde) levensjaren (LY) in plaats van QALY.
3. Prijs HPV toets (basisprijs van 33 euro plus/min 10 euro)
4. Duur van CIN3 tot kanker verlaagd van 15 jaar (basismodel) naar 10 jaar. De CIN3-progressiekansen zijn gelijktijdig verlaagd zodat het aangepaste model een gelijk aantal kankergevallen voorspelt als het basismodel.

3. RESULTATEN

3.1 Gezondheidseffecten

De resultaten staan in Tabel 2. Het gebruik van de HPV test als triage-instrument (strategie II) voor Pap2/3a1 levert een geringe gezondheidswinst op maar leidt ook slechts tot een geringe stijging in het aantal colposcopie-en. Het gebruik van HPV screening kan een aanzienlijke gezondheidswinst opleveren (daling in aantal kankergevallen 7 tot 19%). Cytologie vervangen door HPV DNA op leeftijden 30-60

jaar zonder verlenging screeningsinterval leidt tot een aanzienlijke stijging in het aantal colposcopieën (47%). Deze stijging kan enigszins worden gepareerd door het screeningsinterval te verlengen bij oudere vrouwen (strategieën IV en V) of door HPV screening in te voeren vanaf 35 jaar (strategieën VI tot VIII). Het aantal gevonden CIN2/3 per doorverwijzing in de HPV DNA strategieën III tot VIII is 6 tot 10% lager dan het huidige aantal CIN2/3 per doorverwijzing. De efficiëntie van screening neemt dus niet noemenswaardig af als cytologie wordt vervangen door HPV screening.

3.2 Kosten

De totale kosten voor een cohort van 100,000 vrouwen stijgen met ongeveer 6 miljoen euro als cytologie door HPV wordt vervangen zonder verlenging van het screeningsinterval. Als de screeningsleeftijd wordt verlengd voor oudere vrouwen kunnen de extra kosten sterk worden teruggebracht. Het model voorspelt dat als screening alleen plaatsvindt op 30, 35, 40, 50 en 60 jarige leeftijd, HPV screening kostenneutraal kan worden ingevoerd. Wanneer HPV screening uitgesteld wordt tot 35-jarige leeftijd in combinatie met cytology op 30 jaar vallen de totale kosten ongeveer 1 miljoen euro lager uit dan wanneer al vanaf 30-jarige leeftijd op HPV DNA wordt gescreend.

3.3 Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsresultaten zijn te vinden in Tabel 4 (discontering 1.5% en 4%). Elke strategie is kosteneffectief ten opzichte van het huidige beleid (CER < €20,000 / QALY). Uit de incrementele analyse komt dat (in volgorde van oplopende kosten) alleen strategie VIII (cyt op 30 jaar, HPV op 35, 40, 50 en 60 jaar), strategie V (HPV op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar), strategie IV (HPV op 30, 35, 40, 45, 55 en 65 jaar) en strategie III (HPV op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar) niet gedomineerd worden. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de gedomineerde strategieën ook goede voorspellingen laten zien ten opzichte van het huidige beleid (strategie I) en vaak dicht bij de niet-gedomineerde strategieën liggen.

3.4 Sensitiviteitsanalyses

Na het veranderen van de disconteringscijfers in 3% voor effecten en 3% voor kosten blijven de CER schattingen onder de drempelwaarde van €20,000/QALY . In de

incrementele analyse hebben alleen strategie VIII (cyt op 30 jaar, HPV op 35, 40, 50 en 60 jaar) en strategie V (HPV op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar) een ICER onder €20,000/QALY. Echter, als de drempelwaarde wordt verhoogd tot éénmaal de GDP per capita (= €36,000/QALY), dan ligt ook strategie III (HPV op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar) dicht bij de drempelwaarde.

Het vervangen van QALYs door LYs heeft een miniem effect op de CER van maximaal €200/QALY. Na verhogen van de HPV prijs met €10 euro blijven de CER waarden (bij 4 en 1.5% discontering) onder 15,000€ / QALY. Strategie II en VIII zijn ongeveer €400,000 duurder dan het huidige beleid. Strategie III-VII zijn in dat geval €10.5mln, €6.4mln, €2.6mln, €8.6mln en €4.3mln duurder dan het huidige beleid.

Als de HPV prijs wordt verlaagd met €10, vallen alle CER waarden onder €4000 / QALY. In dat geval is strategie III €2.0mln duurder en strategie IV €1.3mln euro duurder dan het huidige beleid. De overige strategieën zijn goedkoper dan het huidige beleid.

Als de duur van CIN3 tot kanker wordt verlaagd van 15 tot 10 jaar, neemt de reductie in het aantal kankergevallen licht af (0 tot 3%). De reductie in aantal kankergevallen ten opzichte van het huidige beleid is dan 2% voor strategie II, 17% voor strategie III, 16% voor strategie IV, 10% voor strategie V, 12% voor strategie VI, 11% voor strategie VII en 6% voor strategie VIII. De invloed van de duur van CIN3 tot kanker op de CER waarden is gering en alle CER waarden blijven onder de €10,000 / QALY.

4. CONCLUSIES

- HPV DNA screening kan kosten-effectief worden ingevoerd en kan, afhankelijk van de keuze van de strategie, aanzienlijke gezondheidswinst opleveren.
- Strategieën met acceptabele ICERs en de grootste gezondheidswinst zijn HPV DNA screening met dezelfde frequentie als het huidige programma en HPV DNA screening met gereduceerde frequentie voor oudere vrouwen.
- Het invoeren van HPV DNA screening op 35-jarige leeftijd in plaats van 30-jarige leeftijd levert een kostenbesparing op van ongeveer 1 miljoen euro en 14% minder stijging in het aantal colposcopieën, maar ook 5% minder daling in het aantal kankergevallen.
- HPV DNA screening met dezelfde frequentie als het huidige programma leidt tot de grootste toename in colposcopieën (47%) en kosten.
- Een goede balans tussen colposcopie-percentages, kosten en gezondheidswinst wordt bereikt voor de HPV DNA screenings-strategieën met gereduceerde screeningsfrequentie in oudere vrouwen.

Tabel 2. Gezondheidsuitkomsten voor een cohort van 100,000 vrouwen.

	#Kankers	#Sterfgevallen	#CIN2/3	#doorverwijzingen	#CIN2/3 per doorverwijzing
I: Huidige beleid (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jr, herhaalcyto na Pap2/3a1)	603 (ref)	171 (ref)	3356 (ref)	6269 (ref)	54%
II: HPV DNA triage (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar, HPV na Pap2/3a1)	589 (-2%)	169 (-2%)	3372 (+0%)	6989 (+11%)	48%
III: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar.	489 (-19%)	139 (-19%)	4046 (+21%)	9210 (+47%)	44%
IV: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 55 en 65 jaar.	487 (-19%)	138 (-19%)	4045 (+21%)	8884 (+42%)	46%
V: HPV DNA op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar.	528 (-12%)	153 (-11%)	3799 (+13%)	8223 (+31%)	46%
VI: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar	524 (-13%)	148 (-13%)	3820 (+14%)	8348 (+33%)	46%
VII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 55 en 65 jaar	522 (-13%)	146 (-15%)	3806 (+13%)	8007 (+28%)	48%
VIII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 50 en 60 jaar.	562 (-7%)	158 (-8%)	3546 (+6%)	7342 (+17%)	48%

Tabel 3. Kosten voor een cohort van 100,000 vrouwen.

	Screeningskosten (€)	Diagnose- en behandelingskosten (€)	Totale kosten (€)
I: Huidige beleid (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jr, herhaalcyto na Pap2/3a1)	22.6mln	18.4mln	41.0mln
II: HPV DNA triage (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar, HPV na Pap2/3a1)	22.2mln	18.9mln	41.1mln
III: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar.	27.9mln	19.4mln	47.3mln
IV: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 55 en 65 jaar.	24.4mln	19.3mln	43.7mln
V: HPV DNA op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar.	21.3mln	19.2mln	40.5mln
VI: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar	26.7mln	19.2mln	45.9mln
VII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 55 en 65 jaar	23.3mln	19.0mln	42.3mln
VIII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 50 en 60 jaar.	20.1mln	18.9mln	39.0mln

Tabel 4. Kosteneffectiviteit.

	Discontering: 4% voor kosten en 1.5% voor effecten				Discontering: 3% voor kosten en 3% voor effecten			
	Δ Kosten	Δ QALY	CER (t.o.v. huidige beleid)	ICER	Δ Kosten	Δ QALY	CER (t.o.v. huidige beleid)	ICER
I: Huidige beleid (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jr, herhaalcyto na Pap2/3a1)	Ref	Ref	Ref	Gedomineerd	Ref	Ref	Ref	Gedomineerd
II: HPV DNA triage (cytologie op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar, HPV na Pap2/3a1)	3.50	0.00078	4514	Gedomineerd	3.10	0.00052	5948	Gedomineerd
III: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar.	48.88	0.0058	8414	17610	51.48	0.0035	14754	36850
IV: HPV DNA op 30, 35, 40, 45, 55 en 65 jaar.	31.15	0.0048	6487	16944	30.27	0.0029	10615	Gedomineerd
V: HPV DNA op 30, 35, 40, 50 en 60 jaar.	16.00	0.0039	4093	12053	12.28	0.0024	5062	19262
VI: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 50, 55 en 60 jaar	33.18	0.0036	9256	Gedomineerd	36.31	0.0021	17332	Gedomineerd
VII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 45, 55 en 65 jaar	14.69	0.0033	4456	Gedomineerd	14.30	0.0019	7369	Gedomineerd
VIII: Cytologie op 30 jaar, HPV DNA op 35, 40, 50 en 60 jaar.	-1.07	0.0025	<0	<0	-4.37	0.0016	<0	<0

Conflicterend belang

De auteurs hebben onafhankelijke subsidie verkregen van GSK voor onderzoek naar HPV vaccinatie. De laatste auteur heeft incidenteel QIAGEN geadviseerd.

Reference List

- [1] Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 Jun 7;87(11):796-802.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 Sep;189(1):12-9.
- [3] Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009 Feb 1;124(3):516-20.
- [4] Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007 Jul 15;121(2):361-7.
- [5] Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. 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 May 20;110(1):94-101.
- [6] Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer* 2010 Jan 28.
- [7] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
- [8] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 Sep;189(1):12-9.
- [9] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001 Nov 24;358(9295):1782-3.
- [10] Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007 May 7;96(9):1419-24.
- [11] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3:

- critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010 Mar 3;102(5):315-24.
- [12] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.
- [13] Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncology* 2008;9(5):404-6.
- [14] Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. 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 May 20;110(1):94-101.
- [15] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.
- [16] Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jul;15(7):1268-73.
- [17] Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007 May 7;96(9):1419-24.
- [18] Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, et al. 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):1759-68.
- [19] van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Tjokrowardoyo AJ, van Oortmarssen GJ. Care and costs for advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(10):1703-8.
- [20] van Ballegooijen M, Rebolj M., Essink-Bot M.L., Meerding W.J., Berkers L.M., Habbema J.D.F. De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. Erasmus MC, Rotterdam 2006.
- [21] Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004 Apr;103(4):619-31.
- [22] Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2372-81.

- [23] Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. 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 May 20;110(1):94-101.
- [24] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.
- [25] Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008 Feb 12;98(3):646-51.
- [26] Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007 Jul 15;121(2):361-7.
- [27] Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999 Jul 3;354(9172):20-5.
- [28] Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, et al. 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 Aug;53(8):606-11.
- [29] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr;12(2):186-92.
- [30] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):425-34.
- [31] Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van Den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001 Mar 23;84(6):796-801.
- [32] Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007 May 7;96(9):1419-24.
- [33] Ketting BW. Surgical treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix University of Amsterdam; 1981.
- [34] Herbert A, Singh N, Smith JA. Adenocarcinoma of the uterine cervix compared with squamous cell carcinoma: a 12-year study in Southampton and South-west Hampshire. *Cytopathology* 2001 Feb;12(1):26-36.
- [35] Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jan 1;95(1):46-52.

- [36] van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991 Sep;64(3):559-65.
- [37] Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992 Oct 29;327(18):1272-8.
- [38] Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer* 2007 Feb 15;120(4):806-12.
- [39] van Ballegooijen M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Berkers LM, Habbema D. De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. 2006. Rotterdam, Erasmus MC.
Ref Type: Generic
- [40] Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004 Apr 21;96(8):604-15.
- [41] Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2372-81.
- [42] Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005 Mar 28;92(6):990-4.
- [43] Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006 Apr 1;118(7):1759-68.
- [44] van Ballegooijen M, Boer R, van Oortmarssen GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JThN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteitsanalyse. Rotterdam, the Netherlands, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1993.