

**De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek
naar baarmoederhalskanker
in Nederland
na de herstructurering**

**De effecten en kosten van
het bevolkingsonderzoek
naar baarmoederhalskanker
in Nederland
na de herstructurering**

**Rapport in het kader van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar
baarmoederhalskanker (LEBA): Deel 4**

In opdracht van het College voor Zorgverzekeringen
Met medewerking van Prismant/PALGA

December 2006

M van Ballegooijen

M Rebolj

ML Essink-Bot

WJ Meering

LM Berkers

JDF Habbema

December 2006
Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus MC, Rotterdam

© 2006, Erasmus MC, Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

Auteursrecht voorbehouden.

Gehele of gedeeltelijke overneming of reproductie van de inhoud van deze uitgave, op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteursrechthebbende(n) is verboden, behoudens de beperkingen bij de wet gesteld.

Het verbod betreft ook gehele of gedeeltelijke bewerking.

Correspondentie inzake overneming, reproductie of bestelling richten aan:

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

T.a.v. Secretariaat, Kamer Ae 224, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

Tel: 010-4638460 of 010-4638464

E-mailadres: mgz@erasmusmc.nl

Inhoudelijke vragen of opmerkingen kunt u richten aan:

M.van Ballegooijen

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

Erasmus MC

m.vanballegooijen@erasmusmc.nl

Auteurs: M van Ballegooijen, M Rebolj, ML Essink-Bot, WJ Meering, LM Berkers, JDF Habbema

ISBN 90-77283-08-0

Trefwoorden: bevolkingsonderzoek, screening, uitstrijkje, evaluatie, kosten-effectiviteit

Verschijningsdatum: december 2006

Inhoudsopgave

De belangrijkste resultaten.....	6
1 Inleiding	8
1.1 De opdracht.....	8
1.2 De vraagstelling	8
1.3 Plaats binnen de landelijke evaluatie	10
1.4 Screeningsactiviteiten in en buiten het bevolkingsonderzoek	10
1.5 Leeswijzer.....	11
2 Het screeningsproces	12
2.1 Het screeningsproces: materiaal en methoden.....	12
2.2 Het proces: resultaten.....	18
3 Kosten	25
3.1 Kosten van screening	26
3.2 Kosten van diagnostiek en behandeling van CIN.....	30
3.3 De behandeling van baarmoederhalskanker	36
3.4 De kosten van palliatieve en terminale behandeling.....	42
4 De effecten en kosten, en de kosten-effectiviteit.....	43
4.1 Materiaal en methoden: het model.....	43
4.1.1 Globale beschrijving van het model	43
4.1.2 Meer gedetailleerde en tevens kwantitatieve beschrijving van het rekenmodel.....	46
4.2 Kosten-effectiviteit: resultaten.....	56
4.2.1 De impact van de veranderde screeningspraktijk: scenario 2005/1994 versus scenario 1994/1994	61
4.2.2 De impact van de veranderingen in de eenheidskosten: scenario 1994/2005 versus scenario 1994/1994	61
4.2.3 De impact van de totale veranderingen: scenario 2005/2005 versus scenario 1994/1994	62
5 Discussie en conclusies.....	63
Referenties	69
Bijlage.....	71

De belangrijkste resultaten

- Toename deelname en bereik
 - o De deelname aan het bevolkingsonderzoek is tussen 1994 en 2003 toegenomen van 40% naar 66%.
 - o De 5-jaars dekkingsgraad binnen de leeftijdsgroep 30-64 jaar is tussen 1994 en 2003 toegenomen van 69% tot 77%.
- Afname Pap 2 en aantal secundaire uitstrijkjes
 - o Het percentage bevolkingsonderzoekuitstrijkjes met een licht afwijkende uitslag, waarbij volgens de richtlijnen een herhalingsadvies wordt gegeven, is tussen 1994 en 2003 gedaald van 10% tot 2%.
 - o Het aantal secundaire (lees follow-up) uitstrijkjes is tussen 1994 en 2003 met 180.000 afgenomen.
- Verbetering opvolgen follow-up adviezen
 - o Het percentage tijdig opgevolgde adviezen voor een herhalingsuitstrijkje wegens lichte afwijkingen (Pap 2/3a1) is tussen 1994 en 2003 toegenomen van 47% naar 86%.
- Afname opportunistische screening
 - o Het percentage uitstrijkjes in de doelleeftijdsgroep met een interval dat in beide perioden te kort (< 2 jaar) was is afgenomen van 26% naar 18%.
 - o Het aandeel van uitstrijkjes die in de doelleeftijdsgroep niet bijdragen aan de dekkingsgraad is tussen 1994 en 2003 afgenomen van 115% naar 49% van het totale aantal uitstrijkjes.
 - o Het aantal uitstrijkjes bij vrouwen jonger dan de doelleeftijdsgroep is met 71% (ca. 80 uitstrijkjes per 1.000 vrouwen) afgenomen.
- Grotere gezondheidswinst
 - o Ondanks de afgenomen aantallen uitstrijkjes worden er door grotere efficiëntie evenveel levensjaren gewonnen.
 - o Door de verminderde follow-up na positieve uitstrijkjes zijn de negatieve gezondheidseffecten die aan follow-up zijn verbonden afgenomen.

- Per saldo (evenveel gewonnen levensjaren, minder negatieve effecten) is de gezondheidswinst toegenomen.
- Afname kosten
 - De geschatte totale kosten van screening zoals in 2003 uitgevoerd zijn t.o.v. 1994 met 38% gedaald.
- Verbeterde kosten-effectiviteit
 - De geschatte kosten per gewonnen levensjaar zijn tussen 1994 en 2004 afgenomen van €15.000 naar €9.000 (3% discontering).
- De sensitiviteit van het uitstrijkje
 - De gegevens tot nu toe laten geen afname in de sensitiviteit van het uitstrijkje, die optreedt door minder uitstrijkjes als positief (Pap 2) te labelen, zien. Verdere analyse hiervan is nodig.

1 Inleiding

1.1 De opdracht

De afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg (MGZ) van Erasmus MC heeft van het College voor Zorgverzekeringen (CvZ) opdracht gekregen de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker uit te voeren. Deze rapportage betreft een van de deelopdrachten, namelijk een nieuwe berekening van de effecten en kosten, en de verhouding daartussen, van dit bevolkingsonderzoek. De analyse betreft de situatie die bereikt is in 2003. Tevens worden vergelijkingen gemaakt met de situatie in 1994, d.w.z. voor de implementatie in 1996 van het door CvZ (toen Ziekenfondsraad) aangestuurde en geherstructureerde landelijke bevolkingsonderzoek. Het is het vierde rapport in een reeks, waarbij de eerdere delen een procesevaluatie betroffen. Deel 1 (januari 1997) ging over het jaar 1994 en vormt de basis voor verdere vergelijkingen.¹ Deel 2 (april 2000) betrof de verslagjaren 1996 en 1997,² en Deel 3 (oktober 2003) het verslagjaar 2001.³ Over de verslagjaren 2002 en 2003 werden kortere rapportages uitgegeven (Kengetallen 2002, Kengetallen 2003, Folder 2003).⁴⁻⁶

1.2 De vraagstelling

De analyse betreft de vroege opsporing van baarmoederhalskanker in Nederland in het algemeen, en het bevolkingsonderzoek in het bijzonder. De hoofdvraagstelling is de volgende:

Wat kan er gezegd worden over de effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek (BVO) naar baarmoederhalskanker, hoe verhouden deze zich tot elkaar, en hoe verhouden deze zich tot de situatie van voor de implementatie in 1996 van het geherstructureerde bevolkingsonderzoek (hoofdstuk 4).

Bij het beantwoorden van deze vraag moet rekening gehouden worden met de gevolgen van de herstructurering in 1996, met name met:

- de verhoogde dekkingsgraad van de screening in de BVO doelleeftijdsgroep 30-60 jaar (hoofdstuk 2.2)
- het sterk afgenomen aantal opportunistische uitstrijkjes buiten de doelleeftijdsgroep, en evenzo binnen de doelleeftijdsgroep na een te kort interval sinds het vorige uitstrijkje (hoofdstuk 2.2)
- de sterke afname van de Pap 2 cytologische uitslag, de opschorting van het advies tot een herhalingsuitrijkje na een uitstrijkje zonder endocervicale cellen, en de betere opvolging van de herhalingsadviezen (hoofdstuk 2.2)
- eventuele verandering in de incidentie van (interval)carcinomen na een negatieve screeningsuitslag (gezien met name de sterke afname van de Pap 2 cytologische uitslag, de opschorting van het advies tot een herhalingsuitrijkje na een uitstrijkje zonder endocervicale cellen, en de betere opvolging van de herhalingsadviezen - drie zaken die de sensitiviteit van de screening plus follow-up beïnvloeden en daarmee de kans op intervalcarcinomen) (hoofdstuk 2.2)
- eventuele veranderingen in de kostprijzen van screening, diagnostiek en behandeling, m.a.w. kostprijzen geassocieerd met gebeurtenissen en verrichtingen die toe- dan wel afnemen door screening (hoofdstuk 3).

Zoals gezegd zal worden gekeken naar verschillen met de situatie in 1994. Dit is van belang, omdat de herstructurering een aantal verbeteringen beoogde. Met name zijn de volgende doelstellingen geformuleerd:

- Hoge dekkingsgraad / hoge deelname aan het bevolkingsonderzoek,
- Terugdringen van de opportunistische screening (met name voor zover deze niet een gebrek aan deelname aan het bevolkingsonderzoek aanvult),
- Vermindering van het aantal vrouwen met een herhaaladvies (vermindering van Pap 2 uitslag) en verkorting van de periode van vervolgonderzoek met herhalingsuitstrijkjes,
- Kosten neutraliteit van de herstructurering,
- Een acceptabele kosten-effectiviteit van het bevolkingsonderzoek.

De vervulling van de eerste t/m de voorlaatste doelstelling is in de eerdere rapporten beschouwd. In dit rapport zal met name worden onderzocht in hoeverre de laatste doelstelling is gehaald. Het is in die zin een goed moment daarvoor, omdat meer dan een gehele eerste ronde na de start van de implementatie heeft plaats gehad, en omdat de korte termijn gevolgen van de veranderingen zich hebben gestabiliseerd: de kengetallen verschillen nog maar marginaal tussen verslagjaar 2002 en 2003.^{5,6} Anderzijds hebben de eventuele lange termijn effecten op incidentie en sterfte nog niet geheel plaats gehad.

1.3 Plaats binnen de landelijke evaluatie

Het betreft hier een totale evaluatie, inclusief een schatting gemaakt van de effectiviteit (incidentie- en sterftereductie), de nadelige effecten (door screening gegenereerde follow-up en behandelingen bij vrouwen die daar geen voordeel van ondervinden), de kosten en de kosten-effectiviteit van het bevolkingsonderzoek. Een schatting van de incidentie- en sterftereductie en een totale kosten-effectiviteits analyse zijn in de jaarlijkse rapportage niet aan de orde, onder meer omdat veranderingen in de effectiviteit niet direct aan de veranderingen in incidentie en sterfte zijn af te lezen; deze kunnen immers ook door andere oorzaken veranderen.

Aangezien kwantitatief onderzoek naar de effecten op de kwaliteit van leven van baarmoederhalskankerscreening niet eerder is gedaan en nog in uitvoer is (bij MGZ, het zogenaamde KWALIBOB project, gefinancierd door KWF Kankerbestrijding) kunnen in dit rapport nog geen kosten per QALY gepresenteerd worden.

1.4 Screeningsactiviteiten in en buiten het bevolkingsonderzoek

Noch de effecten, noch de kosten van het bevolkingsonderzoek kunnen worden geëvalueerd zonder ook de screeningsactiviteiten buiten het bevolkingsonderzoek te beschouwen. Uitstrijkjes buiten het bevolkingsonderzoek zullen, voor zover ze

complementair zijn aan het BVO, een bijdrage leveren aan de totale effectiviteit. Daarom wordt niet alleen naar de deelname aan het bevolkingsonderzoek, maar ook naar de totale dekkinggraad van cervixscreening gekeken. De totale dekkinggraad wordt gedefinieerd als het percentage vrouwen dat in de afgelopen vijf jaar minstens één uitstrijkje (van welke aanleiding dan ook) heeft gehad. Een tweede reden om screening buiten het bevolkingsonderzoek te beschouwen is dat er vanwege de kosten naar wordt gestreefd om deze tot een minimum te beperken.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 worden het proces en de veranderingen daarin t.o.v. de periode voor 1996 besproken. Het gaat dan om de dekkinggraad en de omvang van de (al dan niet opportunistische) screening, de verdeling van de uitslagen en frequentie van de diverse vervolgadvisen, de follow-up na positieve screenuitslagen en de incidentie van (interval)carcinomen na een negatieve screeningsuitslag. In hoofdstuk 3 worden de huidige kostprijzen onderzocht. Het gaat daarbij om screening binnen en buiten het bevolkingsonderzoek, follow-up van positieve uitslagen, diagnostiek en behandeling van (voorstadia van) baarmoederhalskanker en de kosten van het overlijden aan baarmoederhalskanker. De kosten van de behandeling van invasieve baarmoederhalskanker en het overlijden daaraan zijn van belang omdat hiermee de besparingen ten gevolge van incidentie- en steftereductie kunnen worden berekend.

2 Het screeningsproces

2.1 Het screeningsproces: materiaal en methoden

Gegevens

Populatie en uterusextirpatie

Gegevens over de populatieomvang zijn afkomstig van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS StatLine). De proportie vrouwen at risk, namelijk die met een baarmoederhals, is berekend met gegevens betreffende in Nederland uitgevoerde uterusextirpaties en baarmoederhalsamputaties in de periode 1963-2000 (verkregen uit de LMR). De uterusextirpaties waarbij de baarmoederhals in situ is gelaten zijn buiten beschouwing gebleven. Na een dergelijke operatie is een vrouw immers nog at risk voor baarmoederhalskanker.

PALGA

Gegevens over uitstrijkjes en histologisch onderzoek zijn afkomstig van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Dit archief bevat informatie over alle pathologische onderzoeken (cytologisch en histologisch) die in Nederland worden uitgevoerd (sinds ca. 1990 zijn alle pathologische laboratoria op het PALGA-netwerk aangesloten). Van ieder pathologieverslag wordt, via het landelijke PALGA netwerk, in het centrale PALGA gegevensbestand een uittreksel opgeslagen met de datum, topografie, aard en diagnose van het onderzoek. Dankzij de uniforme rapportage kon voor uitstrijkjes de volledige KOPAC-B classificatie van de uitslag (Kompositie, Ontsteking, Plaveiselepitheel, andere Afwijkingen, Cilinderepitheel en Beoordeelbaarheid) worden vastgelegd, plus volledige registratie van medische gegevens zoals de aanleiding voor het uitstrijkje. De gegevens betreffende cervixcytologie en cervixhistologie uit PALGA worden bewerkt ten behoeve van de evaluatie van het

bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker binnen het PALEBA project. De resulterende PALEBA-gegevens dienden als basis voor de hier gepresenteerde analyses.

Het onderscheid van individuen in de PALGA berust op geslacht, geboortedatum en eerste 4 letters van de geboortenaam. Op basis van deze identificatie werden onderzoeken van een vrouw aan elkaar gekoppeld. Verschillende vrouwen echter kunnen op deze wijze administratief fuseren (administratieve meerlingen). Om de invloed van dit fenomeen op de resultaten te minimaliseren hebben we bij de beoordeling van de dekkingsgraad, het screeningsinterval en de follow-up van positieve uitslagen 0,5% van de meest voorkomende eerste 4 letters van de achternaam weggelaten (hierdoor wordt circa 30% van de vrouwen geëxcludeerd; omdat geëxcludeerde vrouwen zowel uit de tellers als uit de noemers van de te berekenen percentages verdwijnen, blijven de percentages onveranderd, behalve voorzover door de exclusie van administratieve meerlingen de percentages – bijvoorbeeld % lost to follow-up - een betere afspiegeling van de werkelijkheid worden). Bij weglating van een hoger percentage veranderden de resultaten nauwelijks nog.⁷

Definities (zie ook: Bijlage - Definitielijst)

Leeftijd

Analoog aan het uitnodigingsschema wordt leeftijd in een bepaald jaar gedefinieerd als de leeftijd van de vrouw op 31 december van het betreffende jaar. Vrouwen die 30 worden in 2003 worden dus geheel 2003 tot de 30-jarigen gerekend. Hierbij wordt de leeftijd precies een jaar opgeschoven (van 29 naar 30 jaar bijvoorbeeld) t.o.v. de definitie zoals die met name ook door het CBS gehanteerd wordt. Dit om te voorkomen dat vrouwen die wegens het bereiken van leeftijd van 30 jaar worden uitgenodigd in een bepaald kalenderjaar tot het einde van dat kalenderjaar nog in de leeftijdsgroep 25-29 vallen.

Primaire en secundaire uitstrijkjes en biopten

Een uitstrijkje wordt als “secundair” gedefinieerd wanneer het binnen 4 jaar na een afwijkend uitstrijkje, een niet-negatieve biopsie of een uitstrijkje van onvoldoende kwaliteit wordt gemaakt en het vervolgonderzoek hierna volgens de richtlijnen nog niet is afgerond. In alle andere gevallen wordt een uitstrijkje als “primair” gedefinieerd. Primaire uitstrijkjes staan dus op zich, maken geen deel uit van vervolgonderzoek op eerder (cytologisch dan wel histologisch) onderzoek van de cervix. Een herhalingsuitstrijkje volgend op een Pap 2 uitslag is typisch een secundair uitstrijkje, tenzij het langer dan 4 jaar na het Pap 2 uitstrijkje plaats heeft.

Bevolkingsonderzoekuitstrijkje

Een bevolkingsonderzoekuitstrijkje is gedefinieerd als een primair uitstrijkje met als geregistreerde aanleiding het bevolkingsonderzoek, in het jaar waarin de vrouw gegeven haar geboortjaar wordt uitgenodigd, of in de eerste 3 maanden van het volgende jaar.

Cytologische klassen

- Een uitstrijkje wordt als sterk afwijkend (Pap 3a2 of meer) geklassificeerd wanneer in het plaveiselepitheel tenminste matige dysplasie of in het cilinderepitheel minimaal matige atypie of in het endometrium tenminste geringe atypie zichtbaar was ($KOP_{>4}A_{>3}C_{>5}$).
- Een uitstrijkje wordt als licht afwijkend (Pap 2 of Pap 3a1) geclassificeerd wanneer plaveiselepitheelcellen niet ernstiger afweken dan geringe dysplasie of het cilinderepitheel niet erger afweek dan geringe atypie of als in het endometrium een atypische reparatiereactie zichtbaar was ($KOP_{2,3,4}A_3C_{3,4,5}$).
- Een beoordeelbaar uitstrijkje wordt als negatief (Pap 1) geclassificeerd wanneer geen afwijkingen werden gevonden die mogelijk wijzen op (voorstadia van) baarmoederhalskanker ($KOP_1A_{1,2}C_{1,2}$).

Deze indeling komt overeen met de vervolgadvisen conform de richtlijnen: “sterke afwijkingen” met een direct verwijzadvies, “lichte afwijkingen” met het advies voor een herhalingsuitstrijkje en een negatieve uitslag met het advies om het schema van het bevolkingsonderzoek te volgen. De uitslagen van het bevolkingsonderzoek hebben we volgens deze richtlijnen gepresenteerd (zie Tabel 2.1)

Berekeningen

Deelname

De deelname is het aantal bevolkingsonderzoekuitstrijkjes gedeeld door het aantal vrouwen met een baarmoederhals uit de uit te nodigen geboortejaren.

Dekkingsgraad

Bij de 3- respectievelijke 5-jaars dekkingsgraad is de teller het aantal vrouwen van wie tenminste één uitstrijkje in PALGA is geregistreerd nadat 0,5% van de meest voorkomende achternamen zijn geëxcludeerd. De noemer is het aantal vrouwen die in de voorafgaande 3 dan wel 5 jaar tenminste eenmaal, op grond van leeftijd, zouden moeten zijn uitgenodigd (verminderd met de vrouwen van wie de baarmoeder(hals) operatief verwijderd is). Het aantal vrouwen in de noemer is verminderd met het percentage uitstrijkjes dat geëxcludeerd wordt in PALGA/PALEBA bij exclusie van 0,5% van de meest voorkomende achternamen. Hierbij is aangenomen dat er geen verband bestaat tussen de frequentie waarmee een achternaam voorkomt en de frequentie waarmee vrouwen uitstrijkjes laten maken.

Screeningsinterval

Om het screeningsinterval vast te stellen werd van alle primaire uitstrijkjes in het betreffende jaar vastgesteld hoeveel tijd er was verstreken sinds het vorige primaire uitstrijkje.

Uitstrijkjes buiten de BVO leeftijdsgroep

Uitstrijkjes buiten de BVO leeftijdsgroep zijn weergegeven in Tabel 2.3. De aantallen uitstrijkjes in 1994 (Tabel 2.3) zijn gecorrigeerd voor de toename van het aantal volwassen vrouwen (vanaf 20 jaar) in de periode 1994-2003.

Uitstrijkjes die niet bijdragen aan het bereik

Uitstrijkjes die niet bijdragen aan het bereik in de BVO leeftijdsgroep betreffen de tweede of verdere uitstrijkjes binnen een bepaalde periode (3 of 5 jaar), en zijn vaak geregistreerd als opportunistische screening, herhalingsuitstrijkjes of andere follow-up uitstrijkjes, of naar aanleiding van medische klachten. Het percentage is berekend voor het per periode relevante screeningsinterval (3 jaar in 1994, 5 jaar in 2003). Het is berekend als $(\text{het totale jaarlijkse aantal uitstrijkjes} \times 100 / \text{aantal uitstrijkjes nodig in dat jaar voor de geobserveerde dekkinggraad}) - 100\%$. Het aantal uitstrijkjes nodig in dat jaar voor de geobserveerde dekkinggraad is berekend als $(\text{de omvang van de populatie at risk in de BVO leeftijdsgroep} \times \text{de geobserveerde dekkinggraad}) / \text{BVO screeningsinterval}$.

Baarmoederhalskanker na negatieve screening (intervalcarcinomen in brede zin)

Met intervalcarcinomen worden doorgaans carcinomen die optreden tussen twee screeningrondes in aangeduid. Daar ook het diagnosticeren van baarmoederhalskanker naar aanleiding van klachten vaak met een uitstrijkje begint, is bij gebrek aan een sluitende registratie van klachten als aanleiding voor een uitstrijkje geen goed onderscheid te maken tussen door klachten en door (een volgende) screening ontdekte carcinomen. Daarom wordt hier als maat voor het aantal carcinomen gemist door screening gekeken naar alle carcinomen na een negatieve screening, inclusief de door (een volgende) screening ontdekte gevallen. Deze worden hier verder als intervalcarcinomen aangeduid, waarbij deze term dus breed is genomen. De incidentie van op deze wijze gedefinieerde intervalcarcinomen zal dus mede bepaald worden door

de frequentie waarmee vervolgscreeningen optreden, immers door vervolgscreeningen kunnen carcinomen na een negatieve screening eerder ontdekt worden dan zonder vervolgscreeningen.

In deze studie worden de intervalcarcinomen voor de meer recente periode 1998-2002 en de oude periode 1994-1997 vergeleken. Deze incidentie is gestratificeerd naar het aantal voorafgaande negatieve screeningen en naar het interval sinds de laatste negatieve screening.

Alle gevallen van invasieve baarmoederhalskanker in de aaneensluitende periodes 1994 t/m 1997 en 1998 t/m 2002 werden geïdentificeerd door histologisch bevestigde diagnoses van invasieve kanker uit de PALGA/PALEBA gegevens te selecteren. Deze omvatte alle maligne neoplasmata van de cervix, voor het grootste deel plaveicelcarcinomen.

Vrouwjaren werden geteld voor elke vrouw die ooit gescreend was, van 1 januari 1998 (vanaf 1 januari 1994 voor de oude periode) of vanaf elke negatieve screening tot de volgende negatieve screening, tot de histologische diagnose van (een voorloper van) baarmoederhalskanker gesteld werd, of tot 31 december 2002 (1997 voor de oude periode). Een negatieve screening werd gedefinieerd als een episode met een primair cytologisch of histologisch onderzoek met een negatief resultaat, of een cytologisch onderzoek met een positief resultaat zonder een histologische bevestiging van (een voorstadium van) invasieve kanker. Dit betekent dat in deze analyse ook een carcinoom na een niet opgevolgd (lost to follow-up) positief uitstrijkje als een door screening gemist intervalcarcinoom wordt gerekend, hetgeen overeenkomt met de vraagstelling “hoeveel ziekte wordt er gemist door het bevolkingsonderzoek anders dan door nieuwe incidentie”. De invasieve kankers werden gerelateerd aan het aantal vrouwjaren at risk en gepresenteerd als het aantal gevallen per 100.000 vrouwjaren at risk voor beide periodes (1994 t/m 1997 versus 1998 t/m 2002).

Ook hier corrigeerden we voor het optreden van administratieve meerlingen door de vrouwen met de 0,5% meest voorkomende achternamen uit te sluiten.⁷ Hierbij wordt wederom de impliciete maar plausibele aanname gemaakt dat screeningsgedrag en de frequentie van achternamen niet verbonden zijn. Zo'n procedure sluit ongeveer eenderde van de vrouwen uit.⁸

2.2 Het proces: resultaten

Deelname

In 2003 was de deelname aan het bevolkingsonderzoek 66%. De deelname in 1994 is onzeker, omdat de aanleiding van uitstrijkjes toen vaak niet geregistreerd werd, maar wordt geschat op gemiddeld 40%.⁹ **De 5-jaars dekkingsgraad binnen de leeftijdsgroep 30-64 jaar is tussen 1994 en 2003 toegenomen van 69% tot 77%.** Deze toename was het gevolg van uitbreiding van de doelleefijdsgroep van het bevolkingsonderzoek. In de leeftijdsgroep die zowel voor als na de veranderingen tot de doelgroep behoorde (35-54 jaar) was de 5-jaars dekkingsgraad in 2003 nagenoeg gelijk aan 1994 (82% respectievelijk 80%). Dit ondanks het feit dat vrouwen in de recente periode slechts 1 keer iedere 5 jaar werden uitgenodigd, terwijl dat vroeger gemiddeld 1,7 keer per 5 jaar was. In de toegevoegde leeftijdsgroep 30-34 is de dekkingsgraad gestegen van 53% naar 68%, in de leeftijdsgroep 55-59 jaar van 59% naar 79% en in de leeftijdsgroep 60-64 zelfs van 23% naar 74%.

Positieve uitslagen

Het percentage bevolkingsonderzoekuitstrijkjes met een licht afwijkende uitslag, waarbij volgens de richtlijnen een herhalingsadvies wordt gegeven, daalde tussen 1994 en 2003 van 10% tot 2% (**Tabel 2.1**) Het percentage uitstrijkjes waarbij volgens de richtlijnen een

direct verwijsadvies wordt gegeven nam toe, van 0,3% tot 0,5%. Van de 2% vrouwen die in de recente periode het advies kregen een herhalingsuitstrijkje te laten maken had 31% bij het eerste of het tweede herhalingsuitstrijkje een uitslag Pap 2 of hoger, een uitslag waaraan volgens de huidige richtlijnen een verwijsadvies gekoppeld is.

Tabel 2.1: Adviezen naar aanleiding van bevolkingsonderzoekuitstrijkjes¹⁾ (bron: PALGA/PALEBA).

	Schema volgen		Herhalen			Verwijzen ³⁾	Totaal met speciaal vervolgadvies
	Ecc+	Ecc- ²⁾	Wegens Ecc- ²⁾	Wegens onvoldoende kwaliteit	Wegens lichte afwijking		
2003	84,8%	11,9%	-	1,0%	1,8%	0,5%	3,2%
1994	81,2%	-	7,3%	1,3%	10,0%	0,3%	18,8%

¹⁾ Aantal bevolkingsonderzoekuitstrijkjes: 163.000 in 1994, 491.000 in 2003 (de aanleiding van een uitstrijkje werd in 1994 vaak niet geregistreerd, waardoor het aantal uitstrijkjes kunstmatig laag lijkt).

²⁾ Sinds 1 januari 2002 is het herhalingsadvies als in een negatief uitstrijkje endocervicale cellen ontbreken officieel vervallen.

³⁾ In 1994 werd direct verwezen vanaf een uitslag Pap 3b, sinds 1996 wordt direct verwezen vanaf Pap 3a2.

Follow-up van herhaal- en verwijsadviezen

In 2003 werden 86% van de herhalingsadviezen wegens lichte afwijkingen binnen 1 jaar opgevolgd (het advies is om het herhalingsuitstrijkje na 6 maanden te maken) (**Tabel 2.2**). In 1994 was dit bij 47% binnen 1.5 jaar het geval (advies was toen gedifferentieerd: 1 jaar na Pap 2, 3 maanden na Pap 3a lichte dysplasie).

In 2003 werden 91% van de directe verwijfsadviezen binnen 5 maanden cytologisch dan wel histologisch opgevolgd, dit is ongeveer evenveel als in 1994. Het aandeel uitsluitend cytologisch opgevolgde verwijfsadviezen steeg van 1% in 1994 naar 4% in 2003. Vrouwen die eventueel uitsluitend colposcopisch zijn opgevolgd, zonder dat de cytologie is herhaald (ook niet door de huisarts) of histologisch onderzoek is gedaan, worden hier als niet-opgevolgd geteld. Colposcopische onderzoeken immers worden in PALGA niet geregistreerd. Zowel na een laag-positieve cytologische uitslag (volgens de richtlijnen eerst herhalingsuitstrijkje bij de huisarts) als na een hoog-positieve uitslag (heeft een aanzienlijke voorspellende waarde voor een afwijking en de sensitiviteit van colposcopie alleen is beperkt) is een uitsluitend colposcopische follow-up onwaarschijnlijk.

Tabel 2.2 Percentage tijdig opgevolgde adviezen naar aanleiding van een bevolkingsonderzoekuitstrijkjes (bron: PALGA/PALEBA).

Advies → Jaar ↓	Herhalen wegens onvoldoende kwaliteit ²⁾	Herhalen wegens lichte afwijking ³⁾	Direct verwijzen naar gynaecoloog
2002 ¹⁾	84%	86%	91%
1994	60%	47%	92%

¹⁾ Het meest recente jaar waarvoor we dit kunnen berekenen.

²⁾ Follow-up termijn was 1 jaar.

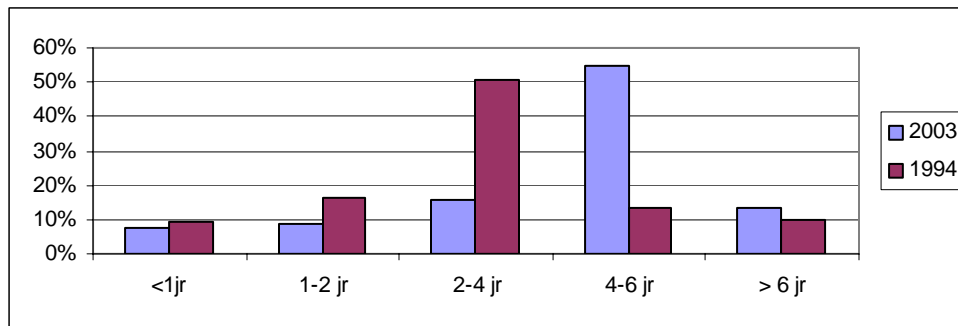
³⁾ De follow-up termijn was 1 jaar in 2002 en 1,5 jaar in 1994. De reden hiervan is verkorting van de aanbevolen termijn voor een herhalingsuitstrijkje van 1 jaar naar een half jaar.

Screeningsinterval (binnen de leeftijdsgroep 30-60)

In 2003 werden 18% van de uitstrijkjes die niet het eerste uitstrijkje van een vrouw betroffen, gemaakt binnen 2 jaar sinds het vorige primaire uitstrijkje. In 1994 was dit 26% (**Figuur 2.1**: de som van de kolommen <1 jaar en 1-2 jaar). In 2003 was bij >50% van de primaire uitstrijkjes het interval sinds het vorige uitstrijkje tussen de 4 en de 6 jaar

en daarmee in overeenstemming met de huidige aanbeveling. Dit is vrijwel gelijk aan de 51% intervallen rond de destijds aanbevolen 3 jaar (**Figuur 2.1**).

Figuur 2.1: Interval sinds het laatste primaire uitstrijkje binnen de leeftijdsgroep 30-60 jaar, gecorrigeerd voor administratieve fusies (bron: PALGA/PALEBA).



Uitstrijkjes buiten de doelleeftijdsgroep

In 2003 werden bij vrouwen in de leeftijdsgroep beneden de 30 jaar 28.000 primaire uitstrijkjes gemaakt. Boven de 60 jaar waren dit er 26.000. Vergeleken met 1994 betekent dit een daling met 74% $(=(106-28)/106)$, respectievelijk 9% $(=(29-26)/29)$, **Tabel 2.3**

Totaal aantal uitstrijkjes

In 2003 werden, gecorrigeerd voor de toename in populatieomvang, ongeveer 13.000 minder primaire en 180.000 minder secundaire uitstrijkjes gemaakt t.o.v. 1994 (**Tabel 2.3**) In de doelleeftijdsgroep (30-60 jaar) waren 71% van alle uitstrijkjes bevolkingsonderzoekuitstrijkjes (niet in tabel). Voor 1994 hebben we hiervan geen goede schatting omdat de aanleiding van uitstrijkjes toen veel minder volledig in het PALGA geregistreerd werd.

Tabel 2.3: Aantallen uitstrijkjes ($\times 1.000$) in 1994 en 2003. Aantallen uit 1994 zijn gecorrigeerd voor toename van populatieomvang (bron: PALGA/PALEBA).

Leeftijd Groep	Type uitstrijkje	1994	2003	Vershil
<30 jaar	Primair	106	28	-78
	Secundair	26	4	-22
	Totaal	132	32	-100
30-60	Primair	598	666	+68
	Secundair	214	61	-153
	Totaal	812	727	-85
>60 jaar	Primair	29	26	-3
	Secundair	9	3	-5
	Totaal	37	29	-8
Totaal	Primair	733 (75%)	720 (91%)	-13
	Secundair	248 (25%)	68 (9%)	-180
	Totaal	981 (100%)	788 (100%)	-193

Uitstrijkjes die niet aan de dekkingsgraad in BVO leeftijdsgroep bijdragen maken in 2003 49% uit van het totale aantal uitstrijkjes. In 1994 was dat nog 115%. In 2003 worden er dus bijna anderhalf maal zoveel uitstrijkjes gemaakt als nodig was voor de gerealiseerde dekkingsgraad. In 1994 was dat ruim twee maal zoveel.

Baarmoederhalskanker na negatieve screening (intervalcarcinomen in brede zin, zie definitie in paragraaf 2.1)

In totaal werden in Nederland in de periode 1998-2002 2.557 invasieve carcinomen in de analyse opgenomen bij vrouwen van 30-64 jaar (2.166 in de periode 1994-1997). Van deze carcinomen werd 51% gediagnosticeerd zonder een voorafgaande negatieve screening (62% in 1994-1997), 22% na één voorafgaande negatieve screening (21% in 1994-1997), en de overige 27% na twee of meer voorafgaande negatieve screenings (17% 1994-1997).

Tabel 2.4 geeft de intervalkanker incidentie in 1998-2002 per 5-jaars leeftijdsklasse weer, en het interval sinds het laatste negatieve screening voor vrouwen met 1 of 2 of meer negatieve screenings. Zoals te verwachten was is de kankerincidentie lager na twee of meer negatieve screenings, maar het verschil met één screening is onverwacht klein. In de eerste maanden na het negatieve uitstrijkje is de incidentie relatief hoog. Dit kan veroorzaakt worden doordat vrouwen en/of artsen niet gerustgesteld waren door een recent negatief uitstrijkje (bijv. wegens symptomen) en daarom toch doorgingen met verder diagnostisch onderzoek. Na deze beginpiek na het negatieve uitstrijkje wordt de incidentie veel lager.

Figuur 2.2 toont de intervalkanker incidentie per periode (1998-2002 vs. 1994-1997) en het interval sinds het laatste negatieve screening. Na één voorafgaande negatieve screening is de intervalkanker incidentie na 2-4 jaar significant ($p < 0,05$) lager in de meer recente periode, maar na 4-6 jaar significant hoger. Na twee of méér voorafgaande negatieve screenings is de recente incidentie weer significant lager na 4 jaar, maar verder zijn er geen significante verschillen tussen de twee perioden. De verschillen kunnen in ieder geval deels verklaard worden doordat in de nieuwe periode meer vrouwen hun volgende screening na vijf jaar krijgen en minder na drie jaar dan in de oude periode (zie Figuur 2.1). Aangezien zoals gezegd (paragraaf 2.1) bij vervolgscreening ontdekte kankers in deze analyse worden meegeteld als zijnde carcinomen na een negatief uitstrijkje, werden in de oude periode meer carcinomen

vervroegd rond het derde jaar ontdekt die zich in de nieuwe periode pas na vier jaar openbaarden, terwijl in de nieuwe periode juist rond het 5^{de} jaar extra carcinomen werden ontdekt.

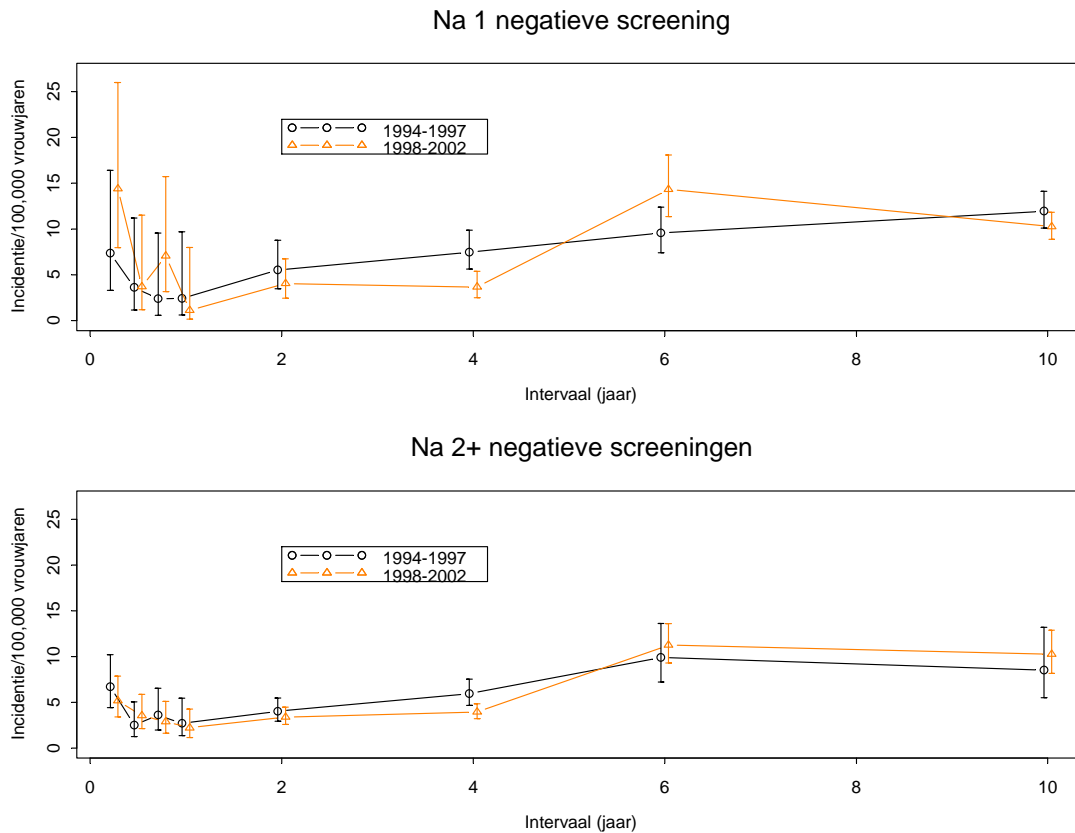
Tabel 2.4 Intervalkanker incidentie (per 100.000 vrouwjaren at risk) naar interval sinds de laatste negatieve screening, voor 1 en 2 of meer voorafgaande negatieve screeningen voor vrouwen van 30-64 jaar, periode 1998-2002 (bron: PALGA/PALEBA).

Na één vorige negatieve screening									
	Interval sinds de vorige negatieve screening in maanden								
Leeftijd	3	6	9	12	24	48	72	>72	Totaal
30-34	3,6	0,0	0,0	3,1	2,5	4,8	17,4	40,9	11,2
35-39	14,7	0,0	9,2	0,0	4,9	2,4	18,4	20,9	11,3
40-44	31,2	0,0	9,6	0,0	3,9	3,3	14,4	9,4	8,6
45-49	17,4	16,8	0,0	0,0	7,4	5,0	14,4	8,7	8,8
50-54	41,5	0,0	18,2	0,0	4,0	5,5	6,1	4,8	5,4
55-59	0,0	0,0	43,6	0,0	9,8	4,4	11,2	6,0	6,8
60-64	27,8	49,7	0,0	0,0	0,0	1,8	9,3	5,5	5,5
Totaal (30-64)	14,4	3,7	7,1	1,1	4,1	3,7	14,3	10,3	8,6

Na twee of meer vorige negatieve screeningen

	Interval sinds vorige negatieve screening in maanden								
Leeftijd	3	6	9	12	24	48	72	>72	Totaal
30-34	10,1	3,2	0,0	6,2	5,1	7,0	25,3	44,2	9,6
35-39	7,1	4,3	1,5	3,2	2,6	5,0	14,1	16,0	6,1
40-44	3,7	3,8	2,6	2,7	3,2	4,2	13,8	13,9	5,8
45-49	2,5	2,6	2,7	2,7	4,7	4,0	14,1	12,4	6,0
50-54	2,8	4,2	5,7	1,5	1,9	5,1	8,7	6,3	4,7
55-59	11,0	3,7	5,6	0,0	3,7	1,7	7,6	7,1	4,4
60-64	2,5	2,5	0,0	0,0	3,6	1,1	2,5	4,6	2,4
Totaal (30-64)	5,2	3,6	2,9	2,2	3,4	4,0	11,2	10,3	5,3

Figuur 2.2: Incidentie kankers na een negatieve screening (per 100.000 vrouwjaren) naar interval sinds het laatste vorige negatieve screening, voor vrouwen met 1 respectievelijk met 2 of meer vorige negatieve screenings, voor vrouwen van 30 tot 64 jaar. Vergelijking tussen de periode 1998-2002 met de periode 1994-1997, met 95% betrouwbaarheidsintervallen.



3 Kosten

In de kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) worden de gezondheidseffecten van baarmoederhalskankerscreening vergeleken met de maatschappelijke kosten van screening, diagnostiek en behandeling. Het gaat hierbij om de totale kosten voor de maatschappij, waarbij ook de tijd- en reiskosten voor de deelnemende vrouwen worden meegerekend. In principe zijn van alle (belangrijke) onderdelen de werkelijke kosten bepaald, op basis van inzet van personeel, materiaal en kapitaal. Op een aantal punten

was er weinig verschil tussen de schattingen op basis van kostenonderzoek en de tarieven. In die gevallen is voor de duidelijkheid / herkenbaarheid voor de tarieven gekozen. Ook bij een aantal minder belangrijke (voor de totale kosten van screening versus geen screening) medische verrichtingen is gekozen voor het CTG-tarief als indicatie voor de werkelijke kosten. **Een totaaloverzicht van de gehanteerde kostprijzen is gegeven in Tabel 3.1.**

3.1 Kosten van screening

De uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker werd tot eind 2005 aangestuurd door het College voor Zorgverzekeringen (CvZ), en daarna door het RIVM. De feitelijke uitvoering is in handen van 12 regionale screeningsorganisaties. De taken van deze screeningsorganisaties zijn onder andere het uitnodigen van vrouwen uit de geboortejaren die “aan de beurt” zijn in het betreffende kalenderjaar, voorlichting aan vrouwen, en regionale evaluatie. De screeningsorganisaties moeten in het bezit zijn van een vergunning volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO).

Het bepalen van de kosten van de landelijke en regionale organisatie was geen onderdeel van de hier gepresenteerde kostenstudie. De reden hiervoor was dat het CvZ zelf dergelijk onderzoek zou verrichten. Daarom wordt hier alleen een overzicht gegeven van de gehanteerde tarieven en budgetten voor de landelijke en regionale organisatie, die ook worden gebruikt in de kosten-effectiviteitsberekeningen. Daarnaast bestaan de screeningskosten uit de kosten van de huisarts, het cytologisch onderzoek, en kosten voor de vrouw. Zonder nadere aanduiding zijn de bedragen prijspeil 2005, zoals ook in de KEA gebruikt. *Waar de bedragen voor prijspeil 2003 bekend waren, en dit is veelal het geval, zijn deze naar prijspeil 2005 opgehoogd door ze met een factor 1,024 te vermenigvuldigen.*

Tabel 3.1 Kostprijzen van screening, diagnostiek en behandeling. Prijspeil 2005.

	Kosten (€)	Toelichting
Screeningsprogramma		
<i>vaste kosten</i>		
Landelijke coördinatie en evaluatie	1,024 miljoen per jaar	CVZ begroot 1 miljoen \times 1,024 ¹⁾
<i>variabele kosten</i>		
Regionale organisatie	10,46 per onderzoek	Tarief organisatiekosten 10,22 \times 1,024 ¹⁾
Uitnodigingskosten	4,41 per uitnodiging (incl. herhaaluitnodigingen)	Tarief uitnodigingskosten 6,74 per onderzoek 6,74 \times 60/100 = 4,04 Tarief GBA 0,44 per onderzoek, 0,44 \times 60/100 = 0,26 alles \times 1,024 ¹⁾
Huisarts	10,95 per onderzoek	CTG tarief 10,70 \times 1,024 ¹⁾
Cytologische beoordeling	20,27 per onderzoek	CTG tarief 19,80 \times 1,024 ¹⁾
Tijdkosten vrouw	4,93 per onderzoek	zie Tabel 3.2
Reiskosten vrouw	0,67	3,6 km \times 0,18 0,18 belastingvrije km-vergoeding woon-werkverkeer \times 1,024 ¹⁾
Totaal BVO per uitnodig.	4,41	zie boven
Totaal BVO per onderzoek	49,23 ²⁾	10,46 + 10,95 + 20,27 + 4,93 + 0,67 + 1,94, zie boven
Opportunistische (=alle niet BVO) uitstrijkjes bij de huisarts		
Huisarts	20,68	gemiddelde kosten 20,20 consult \times 1,024 ¹⁾ , ¹⁰⁾
Cytologische beoordeling	24,71	CTG-tarief 24,14 \times 1,024 ¹⁾
Kosten vrouw	5,60	4,93 + 0,67, zie boven
Totaal opp. uitstrijkje h.a.	51,00	20,68 + 24,71 + 5,60, zie boven
Diagnostiek en behandeling CIN		
geen CIN	265	
CIN 1	825	dit hoofdstuk
CIN 2	1.221	
CIN 3	1.430	
Diagnostiek en behandeling invasieven		
FIGO 1A	4.683	
FIGO 1B	11.105	dit hoofdstuk
FIGO 2+ na screening	10.946	
FIGO 2+ na klachten	10.223	
Palliatieve en terminale behandeling		
<50 jaar	42.428	
50-70 jaar	30.242	dit hoofdstuk
>70 jaar	12.873	

¹⁾ Voor opwaarderen van prijspeil 2003, naar prijspeil 2005.

²⁾ Inclusief €1,94 voor vaste kosten a €1,024 miljoen voor 787.500 BVO uitstrijkjes anno 2003.

Landelijke taken en regionale organisatie

Voor de kosten van de landelijke coördinatie en evaluatie is €1,024 miljoen per jaar aangenomen (1 miljoen in 2003 \times 1,024, zie Tabel 3.1). De regionale organisatiekosten worden conform de subsidieregeling van het CvZ gefinancierd vanuit een 2003-tarief van €10,22 per uitstrijk, dus voor prijspeil 2005 $10,22 \times 1,024 = 10,46$. Verder ontvingen de screeningsorganisaties in 2003 €6,74 per verricht onderzoek ter dekking van de uitnodigingskosten. Hierbij is een deelname van 60% verondersteld. Het 2003-tarief per uitnodiging (inclusief herinneringsuitnodiging) is dan teruggerekend €4,04 ($6,74 \times 60/100$). Daarnaast gold in 2003 een tarief van €0,44 per verricht onderzoek voor gebruik van de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA), dus €0,26 per uitnodiging ($0,44 \times 60/100$). Samen zijn de kosten per uitnodiging $€4,31 \times 1,024 = 4,41$.

Kosten uitstrijk

De kosten van een bevolkingsonderzoekuitstrijkje bestaan uit de kosten van het maken van het uitstrijkje bij de huisarts en de kosten van cytologische beoordeling in het laboratorium.

De werkelijke kosten van de huisarts zijn geschat op €10,25 per uitstrijk op basis van de kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) van 1993 en inflatiecorrectie tot 2003. Het tarief bedroeg €10,70 in 2003 \times 1,024 = 10,95 (prijspeil 2005). Omdat dit minimaal van elkaar verschilt, is het tarief als uitgangspunt genomen voor de werkelijke kosten (opgehoogd naar prijspeil 2005).

De kosten van cytologische beoordeling zijn onderhevig aan schaalvoordelen, omdat grotere laboratoria efficiënter kunnen werken (zie KEA 1993).¹¹ Dit betekent dat de werkelijke kosten afhankelijk zijn van het totaal aantal gemaakte uitstrijkjes. Op basis van een totaal van 787.500 (zie Hoofdstuk 2.2) uitstrijkjes in 2003, bedragen de werkelijke kosten €15,98 per uitstrijk, prijspeil 2003. Het CTG-tarief bedroeg in 2003

€19,80. Deze discrepantie is in eerdere evaluatierapporten van het bevolkingsonderzoek reeds aan de orde gesteld. In de berekeningen is uitgegaan van het CTG-tarief van $19,80 \times 1,024$ is 20,27.

Reis- en tijdskosten

Het bezoek van de vrouw aan de huisarts kost haar tijd en reiskosten. Deze kosten worden niet vergoed, maar ze maken wel onderdeel uit van de maatschappelijke kosten. De reiskosten zijn geraamd op €0,65 op basis van een gemiddelde reisafstand van 1,8 km en de rijksoverheidsvergoeding van €0,18 per km (prijsspeil 2003).¹⁰ Dit wordt voor prijspeil 2005 €0,67.

Voor het schatten van de tijdskosten is uitgegaan van de waarde van verloren arbeidstijd door huisartsbezoek. Dit is gelijk aan de toegevoegde waarde van arbeid. We gaan er bij vrouwen die in deeltijd werken vanuit dat ze de afspraak met de huisarts in hun vrije tijd maken. De verloren vrije tijd is niet economisch gewaardeerd, conform de Nederlandse richtlijnen (prijsspeil 2003).¹⁰ In Tabel 3.2 zijn de tijdskosten berekend op basis van de productiviteitskosten per uur en het percentage vrouwen met een voltijdbaan. Aangenomen dat een huisartsbezoek gemiddeld 60 minuten duurt (incl. reis- en wachttijd), zijn de tijdskosten hiervoor €4,82. Dit wordt voor prijspeil 2005 €4,93 voor een huisartsenbezoek.

Uitstrijkjes die opnieuw worden afgenomen

Een beperkt aantal uitstrijkjes dient te worden herhaald omdat ze van onvoldoende kwaliteit zijn. In 2003 werd 1,0% van alle bevolkingsonderzoekuitstrijkjes voorzien van een herhalingsadvies wegens onvoldoende kwaliteit. De kosten hiervoor zijn net als voor ieder ander niet-BVO uitstrijkje bij de huisarts (opportunistische screening, uitstrijkjes bij klachten, herhalingsuitstrijkjes, controle uitstrijkjes na behandeling) gebaseerd op de gemiddelde consultkosten van een huisarts ($€20,20 \times 1,024 = €20,68$), het tarief voor cytologisch onderzoek bij niet-BVO uitstrijken ($€24,14 \times 1,024 = €24,71$) en de kosten

van de vrouw ($\text{€}4,82 + \text{€}0,65$) $\times 1,024 = \text{€}5,60$. Voor prijspeil 2005 komt dit bedrag op $\text{€}1,00$ (Tabel 3.1).

Tabel 3.2 Berekening tijdskosten voor de vrouw.

Leeftijd	% Vrouwen die meer dan 35 uur per week werken (A) ¹⁾	Productiviteitskosten per uur (€) (B) ²⁾	Tijdskosten per uur (€) (A*B)
30-34	25,8%	30,19	7,79
35-39	17,2%	31,64	5,44
40-44	15,9%	31,28	4,97
45-49	16,3%	31,53	5,14
50-54	14,9%	32,01	4,77
55-59	8,6%	32,47	2,79
60-64	8,6%	32,98	2,84
30-64			4,82

¹⁾ Van deze vrouwen is aangenomen dat hun afspraak met de huisarts in werktijd heeft plaatsgevonden.

Bron: <http://www.cbs.nl>.

²⁾ Berekend op basis van de netto toegevoegde waarde per arbeidsuur (CBS, Nationale Rekeningen), en het gemiddeld uurloon naar leeftijd en geslacht (CBS).

3.2 Kosten van diagnostiek en behandeling van CIN

Cervicale Intraepithele Neoplasie (CIN) is een voorstadium van baarmoederhalskanker. Een minderheid van deze neoplasieën groeit door naar kanker. CIN komt dus veel vaker voor dan baarmoederhalskanker. Door bevolkingsonderzoek wordt de diagnose CIN bovendien vele malen vaker gesteld dan in een situatie zonder bevolkingsonderzoek, omdat CIN geen klachten geeft. Ongeveer aan de helft van de in Nederland gedetecteerde CIN gevallen gaat een niet-negatief bevolkingsonderzoekuitstrijkje vooraf.³ De overige CIN wordt gediagnosticeerd naar aanleiding van spontane screening of bijvoorbeeld bij onderzoek n.a.v. klachten van andere aandoeningen. Met name wordt bij iedere

diagnostische curettage en uterusextirpatie, om welke reden dan ook verricht, de cervix apart histologisch onderzocht.

Diagnostiek en follow-up van CIN

Om de kosten van diagnostiek en behandeling van CIN te kunnen schatten moet worden nagegaan wat de gemiddelde praktijk is bij vrouwen met gediagnosticeerde CIN. Het gaat dan om de praktijk vanaf het eerste bezoek aan de gynaecoloog tot en met de controle na behandeling. Hoewel diagnostiek en behandeling bij CIN niet strikt te scheiden zijn (lis-excisie van de transformatie zone (LETZ) en conisatie hebben zowel een diagnostische als een therapeutische functie, en (uitgebreide) biopten kunnen therapeutisch zijn), noemen we ingrepen die minstens de gehele transformatie zone van de cervix betreffen “therapeutisch” en ingrepen waarbij dit niet het geval is “diagnostisch”. Therapeutisch zijn dan LETZ, conisatie en uterusextirpatie.

Een aantal zaken wordt niet systematisch geregistreerd. Dit betreft de consulten, colposcopieën en de behandeling bij de gynaecoloog. Van de ingrepen die histologisch onderzoek opleverden die in PALGA zijn geregistreerd, is vaak niet of niet eenduidig de precieze aard (van biopt tot uterusextirpatie) vastgelegd. Voor deze zaken is op indirecte wijze een schatting gemaakt, door gegevens uit PALGA/PALEBA (uitstrijkjes en histologische onderzoeken) en uit de LMR (Landelijke Medische Registratie, selectie van ziekenhuisopnamen wegens CIN en nadere beschouwing van de ingrepen tijdens die opnamen) met elkaar te combineren.

In de PALGA/PALEBA gegevens zijn de vrouwen geselecteerd bij wie in 1998 (met uitloop t/m 31 maart 1999) een BVO uitstrijkje is gemaakt waarvan de uitslag niet negatief was en waarna bij verder onderzoek CIN is gediagnosticeerd. Uit dezelfde gegevens hebben we voor deze vrouwen bepaald hoe vaak bij hen een uitstrijkje of weefselonderzoek (histologie) is verricht. Bij de cytologie staat in PALEBA aangegeven of het uitstrijkje al dan niet bij de gynaecoloog heeft plaatsgevonden (“huisarts”, “vroedvrouw” en “speciaal opgeleid personeel” zijn hier allemaal als uitstrijkjes bij de

huisarts beschouwd). Uitstrijkjes voorafgaande aan het eerste uitstrijkje bij de gynaecoloog dan wel het eerste histologische onderzoek zijn buiten beschouwing gelaten als zijnde herhalingsuitstrijkjes voorafgaande aan verwijzing naar de gynaecoloog (zie elders). Ook na verwijzing zijn er uitstrijkjes door de huisarts afgenomen, dit is in het kader van het laatste stuk van de controle na behandeling. Uitstrijkjes waarvan niet stond geregistreerd of zij wel of niet door de gynaecoloog waren afgenomen zijn naar rato verdeeld. Uit het aantal uitstrijkjes bij de gynaecoloog en het aantal histologische onderzoeken is afgeleid hoeveel polibezoeken er zijn geweest en hoeveel colposcopieën er zijn verricht. Daartoe is aangenomen dat uitstrijkjes en histologisch onderzoek tijdens verschillende consulten plaatsvonden (deze aanname bleek slechts in minder dan 5% van de gevallen niet juist te zijn), dat bij ieder consult ook een colposcopie is verricht,¹² en dat er gemiddeld nog een extra consult is geweest met alleen colposcopie en zonder cytologisch of histologisch onderzoek. Daarbij is rekening gehouden met de histologische onderzoeken en de aantallen consulten die al verklaard worden door de behandelingen (zie onder). De resultaten worden samengevat in Tabel 3.3.

Tabel 3.3: Gemiddeld aantal diagnostische verrichtingen vanaf verwijzing naar de gynaecoloog t/m controle na behandeling, vrouwen met maximale histologische diagnose CIN na een niet negatief bevolkingsonderzoeksuitstrijkje in 1998, naar CIN graad.

Type test	CIN graad			
	CIN 0	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Uitstrijkje gynaecoloog	1,6	2,6	3,1	3,1
Biopsie^{1),2)}	0,5	0,9	0,7	0,9
Uitstrijkje huisarts	0,4	0,5	0,4	0,3
Consult	2,1	4,4	4,7	5,1
Colposcopie	2,1	4,4	4,7	5,1

¹⁾ Het aantal histologische onderzoeken was 0,50, 1,34, 1,77 en 2,02 voor de respectievelijke CIN graden. Hiervan is het aantal behandelingen afgetrokken waarna de fractie is afgerond.

²⁾ Waarvan 25% (CIN 0) een 37% (CIN123) endocervicale curettage.

Behandeling van CIN

De behandeling van CIN is onderverdeeld naar uterusextirpatie, conisatie en een restcategorie behandelingen die in principe poliklinisch kunnen worden verricht (LETZ, laser, electroconisatie, etc.). Voor deze locale behandelingen gaan wij uit van LETZ, d.w.z. we gebruiken het tarief voor LETZ en we gaan ervan uit dat de locale behandeling materiaal voor histologisch onderzoek oplevert (i.t.t. destructieve methoden zoals cryotherapie).

Over de behandeling van CIN zijn de volgende aannames gedaan. Bij CIN1 wordt in 44% van de gevallen de transformatiezone integraal behandeld. In de resterende gevallen volstaat, eventueel na uitgebreide bioptering, een expectatief beleid (alleen controle colposcopieën en uitstrijkjes, zonodig controle bipten) omdat na enige tijd de laesie “spontaan” in regressie blijkt te zijn gegaan of althans de controles negatief worden en blijven.¹³ CIN2 en CIN3 worden altijd behandeld. Aangezien het aantal conisaties en uterusextirpaties in de observaties vastliggen, hebben deze aannames alleen invloed op de hoeveelheid histologische onderzoeken dat aan LETZ dan wel aan biopsieën worden toegewezen, waarbij de kosten van een LETZ hoger zijn dan die voor een biopt. De conisaties die worden verricht wegens CIN (zie Tabel 3.4) worden zo verdeeld over CIN1, CIN2 en CIN3 dat de respectievelijke frequenties zich verhouden als 1 : 5 : 10.^{14, 15} De uterusextirpaties die worden verricht wegens CIN (zie Tabel 3.4) worden zo verdeeld over CIN1, CIN2 en CIN3 dat de frequentie bij CIN3 twee maal zo hoog is als bij CIN1 en CIN2 respectievelijk.¹⁴ Op basis van de literatuur is tevens aangenomen dat na 10% van de behandelingen een herbehandeling nodig is.¹⁶⁻²² Aangezien het aantal uterusextirpaties en conisaties uit de observaties vast ligt, verhoogt dit alleen het aantal histologische onderzoeken dat aan LETZ wordt toegewezen.

Tabel 3.4: Geobserveerde aantallen opnames met dysplasie of carcinoma in situ van de cervix als hoofddiagnose, naar verrichting (conisatie, hysterectomie of andere), en naar aard en lengte van de opnames (bron: LMR, 2000).

	Totaal aantal opnames	Dag opnames	Klinische opnames	Verpleegdagen per klinische opname
Conisatie	1.443	761	682	1.657
Hysterectomie	246	0	246	1.795
Andere	2.279	2.112	167	463

De aantallen conisaties en uterusextirpaties zijn bepaald op basis van gegevens uit de LMR (jaar 2000, zie Tabel 3.4) en zijn op grond van bovenstaande aannames verdeeld over de aantallen vrouwen met CIN als maximale histologisch bevestigde diagnose uit 2000 (2.289 CIN 1, 1.677 CIN 2, 3.738 CIN 3, uit PALGA/PALEBA). De overige aantallen behandelingen zijn toegewezen aan LETZ ingrepen. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 3.5.

Tabel 3.5: Aantal behandelingen (inclusief herbehandelingen) per vrouw met CIN, naar CIN graad. Combinatie van LMR gegevens betreffende verrichtingen bij opnames met dysplasie of carcinoma in situ van de cervix als hoofddiagnose (zie Tabel 3.6), en aantallen vrouwen met CIN1,2,3 respectievelijk uit PALGA/PALEBA, beide in 2000.

	CIN graad		
	CIN 1	CIN 2	CIN 3
LETZ	0,42	0,93	0,75
Conisatie	0,04	0,15	0,30
Hysterectomie	0,02	0,02	0,04
Total	0,48	1,10	1,10

Aantal opnamen en aantal verpleegdagen wegens CIN

Conisaties vinden in 47% van de gevallen in dagopname, en in de overige gevallen in klinische opname plaats (zie Tabel 3.4).²³ Het gemiddeld aantal verpleegdagen bij klinische opname is 2,4. Uterusextirpaties vinden altijd in klinische opname plaats. Het gemiddeld aantal verpleegdagen is 7,3.

De ligdagen bij vrouwen die wegens CIN worden opgenomen maar geen conisatie of uterusextirpatie ondergaan, worden toebedeeld aan de lokale behandelingen (LETZ).

Kosten per verrichting

De kosten per verrichting zijn gebaseerd op de CTG tarieven van 2003 (Tabel 3.6), uitgezonderd de kosten van colposcopie die gebaseerd zijn op een raming van de werkelijke kosten (zie rapport KEA 1993).²⁴ De resulterende totale kosten per verrichting staan in Tabel 3.7. We namen daarbij voor de kosten aan dat wanneer een uterusextirpatie plaatsvindt wegens CIN, het om een vaginale uterusextirpatie gaat.

Reis- en tijdskosten

Voor een polikliniekbezoek komen de reiskosten neer op €2,58 (reisafstand gemiddeld 7 km). Aangenomen dat een polikliniekbezoek gemiddeld 80 minuten duurt (incl. reis- en wachttijd), zijn de kosten hiervoor €6,43. Voor prijspeil 2005 wordt dit $€6,43 \times 1,024 = €6,58$.

Totale kosten per CIN

De resulterende totale maatschappelijke kosten per CIN (inclusief reis- en tijdskosten voor de vrouw) kunnen direct uit de frequenties (Tabellen 3.3 en 3.5) en kosten per verrichting (Tabel 3.6 en 3.7) worden afgeleid (voor CIN1 €825, voor CIN2 €1.221 en voor CIN3 €1.430) en staan in Tabel 3.1.

Vrouwen die worden verwezen bij wie geen CIN wordt gediagnosticeerd

Van de vrouwen die in verband met een verwijlsadvies naar aanleiding van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker de gynaecoloog bezoeken heeft 33% een diagnose lager dan CIN 1. In hoeverre bij deze vrouwen sprake is van fout-positieve testuitslagen of van regressie is niet te zeggen. Feit is, dat in deze gevallen follow-up bij de gynaecoloog wordt gegenereerd.

Bij deze vrouwen is op dezelfde wijze als bij CIN uit PALGA/PALEBA bepaald hoe vaak er uitrijkjes bij de gynaecoloog, weefselonderzoek en uitstrijkjes bij de huisarts zijn verricht, en daaruit afgeleid het aantal polibezoeken/consulten en het aantal colposcopieën. Voor deze vrouwen is aangenomen dat 0% behandeld wordt. De resulterende aantallen verrichtingen per vrouw staan in Tabel 3.3 onder “CIN 0”. De resulterende totale kosten staan in Tabel 3.1.

3.3 De behandeling van baarmoederhalskanker

De behandeling van baarmoederhalskanker hangt af van het stadium waarin de kanker wordt gevonden. De kosten worden in hoge mate bepaald door de vraag of er chirurgisch (radicale uterusextirpatie al dan niet gecombineerd met bestraling) of primair radiotherapeutisch wordt behandeld. Bij stadium IA (microinvasief cervixcarcinoom), dat in principe altijd chirurgisch wordt behandeld, is het ook nog de vraag hoe vaak er met conisatie of totale (niet radicale) uterusextirpatie wordt volstaan i.p.v. een radicale uterusextirpatie te verrichten. Daarom wordt nagegaan hoeveel en welke verrichtingen bij de verschillende stadia plaats hebben. Vervolgens worden de kosten per behandeling aan de recente gegevens over ziekenhuisopnames (LMR) aangepast.

Tabel 3.6 Bronnen kostprijzen van medische verrichtingen bij CIN en baarmoederhalskanker, prijspeil 2003 (€) (opgetrokken naar prijspeil 2005 met index 1,024).

CTG Code	Omschrijving	Neven-tarief	Hono-rarium specialist	Hono-rarium anaes-thesie	Hono-rarium patho-logie	Neven-tarief patho-logie	Totaal
37200	LETZ ¹⁾	150	62	32	19	30	294
37210	Conisatie ²⁾	301	94	32	19	30	477
37131	Vaginal UE	664	252	96	19	30	1.062
37132	Abdominabele UE met aansluitend urethrospensie operatie	1.542	291	103	19	30	1.985
37120	UE volgens Schauta Wertheim	2.057	423	128	19	30	2.657
37140	Abdomino vaginale radicale UE met volledige bekkenlympadenec-tomie	2.057	453	160	19	30	2.719
50501	Biopsie				19	30	49
50502	Cytologie (niet BVO) ³⁾				7,65	16,50	24
a.b.	Colposcopie, primair ⁴⁾						85
	Colposcopie, secundair ⁴⁾						62
	Dagopname ⁵⁾						229
	Verpleegdag ziekenhuis ⁵⁾						359
	Polikliniekbezoek ⁶⁾						63
	Huisartsconsult ⁶⁾						20

UE, uterusexteripatie. CIS, carcinoma in situ, a.b. andere bron dan CTG.

Bron:http://www.cvz.nl/resources/kostprijzen_en_tarieven_medische_verrichtingen_tcm13-10219.xls

¹⁾ Electroconisatie van de portio, respectievelijk lis-excisie overgangszone.

²⁾ Portio amputatie, respectievelijk conische cervix excisie.

³⁾ Cytodiagnostisch onderzoek van een cervix-preparaat (deze code is niet bestemd voor onderzoek ten gevolge van het bevolkingsonderzoek).

⁴⁾ Op basis van werkelijke kosten.¹¹

⁵⁾ Op basis van huidige richtlijnen.¹⁰ Het betreft de kosten exclusief medische verrichtingen, onderzoek en opleiding. De kostprijzen zijn een gewogen gemiddelde voor academische en algemene ziekenhuizen, op basis van de bedden capaciteit: 85% algemeen en 15% academisch.

⁶⁾ Op basis van werkelijke kosten.¹⁰

Tabel 3.7: Aantal verpleegdagen en totale kosten per behandeling naar type behandeling, euro's in prijspeil 2005.

	Kosten verrichting (€)	Dagopname	Klinische opname	# Verpleegdagen per opname	Totale kosten¹⁾
LETZ	294	41%	3%	2,8	490
Conisatie	477	53%	47%	2,4	1.195
Hysterectomie	1.062	0%	100%	7,3	4.176

¹⁾ Berekend met CTG tarief als kosten van de verrichting, €229 per dagopname en €359 per verpleegdag in een klinische opname, kosten voor de vrouw van € per polibezoek en €42 per verpleegdag, preoperatief onderzoek à €6 voor conisatie en hysterectomie, en €64 per consult bij poliklinische behandeling.

Primaire behandeling van baarmoederhalskanker

In het jaar 2000 werd in Nederland de diagnose baarmoederhalskanker 680 keer gesteld. De stadiumverdeling in Nederland in de periode 1986-1996 was 20% IA, 36% IB, 11% IIA, 12% IIB, 2% 3A, 8% IIIB, 3% IVA%, 4% IVB en 3% onbekend.²⁵ Wanneer wij deze stadiumverdeling ook voor het jaar 2000 veronderstellen en de onbekende stadia naar rato over de bekende verdelen, was het aantal diagnoses naar stadium in dat jaar 142 stadium IA kankers, 255 stadium IB kankers, en 283 stadium II en hoger.

Een overzicht van alle hoofdverrichtingen en nevenverrichtingen bij vrouwen die in 2000 in het ziekenhuis zijn opgenomen wegens invasieve baarmoederhalskanker is weergegeven in Tabel 3.8. Met behulp van deze gegevens en de stadiumverdeling kunnen we onze aannamen over de behandeling van baarmoederhalskanker ijken op het aantal geregistreerde conisaties en totale en radicale uterusextirpaties.

Het percentage vrouwen waarbij we op basis van eerdere schattingen¹¹ verwachten dat er een (tevens diagnostische) conisatie heeft plaatsgevonden is 100% bij stadium IA. Dit zou echter voor het jaar 2000 142 conisaties opleveren. In de LMR vinden we slechts 105 conisaties van de cervix bij de hoofddiagnose baarmoederhalskanker, hetgeen

overeenkomt met 75% conisaties bij stadium IA. Mogelijk wordt de diagnose in ca. 25% van de gevallen zonder een klinische (gepaard gaande met een opname) conisatie gesteld (bijvoorbeeld met een poliklinische diathermische lisexcisie (LETZ), waarmee in principe een conisatie tot op zekere hoogte kan worden benaderd). Daarom stellen wij onze aannamen omtrent klinische behandelingen bij tot 75% conisaties bij stadium IA.

De percentages vrouwen van wie wij eerder aannamen dat als primaire behandeling een totale uterusextirpatie plaatsvindt was 58% bij stadium IA. De 74 totale (niet radicale) uterusextirpaties in 2000 uit de LMR (Tabel 3.8) rechtvaardigen echter 52% van 142 IA gevallen, wij hebben onze aanname aldus aangepast. (Een deel van de vrouwen ondergaat eerst een conisatie en vervolgens een hysterectomie, reden waarom de percentages niet tot 100% optellen.)

De percentages vrouwen van wie wij eerder aannamen dat er een radicale uterusextirpatie heeft plaatsgevonden zijn 4% bij het stadium IA, 90% bij de stadia IB, 80% bij stadium IIA en 0% bij IIB en hoger. Deze percentages komen voor het jaar 2000 overeen met 297 radicale uterusextirpaties. In de LMR vinden we 293 radicale uterusextirpaties, er is dus goede overeenkomst met onze aannames.

Ligdagen bij de diagnostiek en behandeling van baarmoederhalskanker

Ook voor de schatting van het gemiddeld aantal ligdagen per verrichting is gebruik gemaakt van gegevens uit de LMR van 2000. Om het aantal verpleegdagen van de primaire behandeling van baarmoederhalskanker te schatten zijn de opnamen geselecteerd met invasieve baarmoederhalskanker als hoofddiagnose (opnamen met metastase als hoofddiagnose en invasieve baarmoederhalskanker als nevendiagnose zijn dus buiten beschouwing gelaten).

Hierbij zaten in totaal 81 opnamen waarbij een conisatie de hoofdverrichting was (smallere definitie dan bij de 105 conisaties hierboven, zie Tabel 3.8). Van deze 81 opnamen waren er 23 (28%) waarbij de vrouwen maar 1 dag werden opgenomen en 58

(72%) waarbij de vrouwen gemiddeld 2,6 dagen werden opgenomen. Er waren in totaal 74 opnamen waarbij een totale uterusextirpatie de hoofdverrichting was. Deze opnamen duurden gemiddeld 9,2 dagen. Er waren 270 opnamen waarbij een radicale uterusextirpatie de hoofdverrichting was (smallere definitie dan bij de 293 radicale uterusextirpaties hierboven, zie Tabel 3.8). Deze opnamen duurden gemiddeld 13 dagen.

Kosten van primaire behandeling per vrouw met baarmoederhalskanker

In Tabel 3.6 zijn de kosten per verrichting bij baarmoederhalskanker exclusief verpleegdagen en per verpleegdag weergegeven. Op basis van deze gegevens en bovenstaande nieuwe gegevens over aantallen verpleegdagen zijn de kosten per conisatie, totale uterusextirpatie en radicale uterusextirpatie herberekend.

Voor de berekening van de kosten in 2005 is vervolgens in eerste instantie uitgegaan van de kosten in de KEA van 1993, omgerekend naar prijspeil 2005. De gemiddelde kosten van stadium IA werden voor 25% door conisaties bepaald, voor 51% door totale uterusextirpaties en voor 5% door radicale uterusextirpaties. Aangezien de kosten op basis van de recente gegevens van deze verrichtingen respectievelijk 60, 87 en 88% van de “oude” kosten bedragen, gaan de totale kosten met 18% omlaag en worden €4.683. De per saldo lagere kosten komen door een minder frequente (met een ziekenhuis opname gepaard gaande) conisatie en totale uterusextirpatie, door gemiddeld minder ligdagen bij deze ingrepen, weliswaar bij hogere kosten voor de verrichting.

Een zelfde berekening levert veel kleinere verschillen (8% lagere kosten voor stadium IB en 4% of minder voor de andere stadia) op bij de hogere stadia, omdat de kosten van de radicale uterusextirpatie slechts met 12% zijn afgenomen en bij deze stadia veelal radiotherapeutisch worden behandeld. De bedragen worden dan respectievelijk €1.105 voor stadium IB, €10.946 voor de stadia II+ wanneer door screening ontdekt en €10.223 voor de stadia II+ wanneer door klachten ontdekt (ongunstiger stadiumverdeling, vaker geen primaire behandeling dan II+ door screening ontdekt).

Tabel 3.8 Verrichtingen bij opnamen in 2000 waarbij de hoofddiagnose invasieve baarmoederhalskanker is (LMR), onderstreepte getallen zijn gebruikt (zie tekst).

	Hoofd verrichting	Neven verrichting
Geen	822	1.667
Inwendig gynaecologisch onderzoek	125	19
Diagnostische curretage	31	23
Overige biopsie zonder incisie van de cervix	27	8
Diagnostische cystoscopie	29	101
Onderzoek onder narcose	34	22
Stralingstherapie	127	8
Radiumimplantatie	64	36
Laparotomie	25	5
Conisatie van de cervix	<u>81</u>	
Totale uterusextirpatie	<u>74</u>	
Radicale uterusextirpatie	<u>270</u>	<u>2</u>
Cervixamputatie	<u>5</u>	
Reconistaie	<u>1</u>	
Destructie dmv diathermische lis	28	3
Electroconisatie	<u>16</u>	<u>2</u>
Biopsie zonder incisie of uitstrijk van de vagina	12	
Biopsie mbv incisie van de uterus	9	1
Diagnostische hysteroscopie	14	14
Diagnostische colposcopie	7	2
Diagnostische laparoscopie	8	3
Overige gespecificeerde nucleaire geneeskundige verrichtingen	39	1
Radicale excisie van lymfeklieren	<u>12</u>	<u>9</u>
Salpingo-oofectomie	-	9
Overige excisie of destructie van aandoening van cervix	12	
Overige gespecificeerde operatie van de cervix	30	
Curretage NOS + diletatie met curretage van het cervixkanaal	4	2
Bloedtransfusie	18	3
Anesthesie	59	1
Overig	87	129

3.4 De kosten van palliatieve en terminale behandeling

Het aantal vrouwen dat een terminale behandeling krijgt wordt logischerwijs gelijkgesteld aan het aantal vrouwen dat overlijdt aan baarmoederhalskanker. Palliatieve verrichtingen bij terminale behandeling van baarmoederhalskanker kunnen met name zijn: chirurgische ingrepen, het plaatsen van een epiduraal catheter, medicamenteuze behandeling (o.a. chemotherapie) of radiotherapie. Om de kosten te schatten is gebruik gemaakt van gegevens van zorgverzekeraars van 1999, gekoppeld aan de Doodsoorzakenstatistiek (CBS). Hierdoor konden de kosten van curatieve zorg, verpleeghuis- en thuiszorg, van patiënten in hun laatste levensjaar naar doodsoorzaak in kaart worden gebracht. Door de kosten in het laatste levensjaar van baarmoederhalskankerpatiënten, gemiddeld €24.367 (n=30), te verminderen met de gemiddelde zorgkosten van gezonde mensen in dezelfde leeftijdsgroep (Tabel 3.9), zijn de kosten afgeleid die worden gegenereerd door baarmoederhalskanker. Het steekproefaantal was te klein om de leeftijdsverdeling van de kosten van terminale zorg betrouwbaar te schatten. De kosten van terminale zorg naar leeftijd zijn daarom verhoudingsgewijs berekend op basis van de leeftijdsverdeling van de kosten in de KEA 1993, resulterend in de getallen zoals in de samenvattende Tabel 3.1 weergegeven (<50 jaar €42.428, 50-70 jaar €30.242, <79 jaar €12.873, waarbij het prijspeil uiteraard weer is aangepast naar 2005).

Tabel 3.9: Gemiddelde kosten van survivors in 1999 (bron: gegevens zorgverzekeraars).

Leeftijd	Gemiddelde kosten (in €)
0-44	600
45-54	1.100
55-64	1.500
65-69	2.200
70-74	2.800
75-79	3.500
80-84	4.100
85-89	4.300
90-94	4.300
95+	3.800

4 De effecten en kosten, en de kosten-effectiviteit

4.1 Materiaal en methoden: het model

Teneinde de kosten en effecten van het bevolkingsonderzoek te kunnen schatten voor de situatie vóór respectievelijk ná de veranderingen in 1996 is gebruik gemaakt van een rekenmodel. In dit hoofdstuk wordt het model beschreven. Voor een onderbouwing van het model wordt verwezen naar het rapport van de KEA 1993.¹¹

4.1.1 Globale beschrijving van het model

Het model kan worden opgedeeld in drie delen: het ziektemodel, het populatie-epidemiologie model en het interventiemodel.

Het ziektemodel in het kort

Als een vrouw in het model baarmoederhalskanker krijgt, ontwikkelt zij eerst het pre-klinische pre-invasieve stadium: er zijn geen klachten en er is geen invasie. Dit voorstadium wordt zonder uitstrijkje niet ontdekt. Het ontwikkelt zich na verloop van tijd tot een pre-klinische invasieve kanker (Figuur 4.1). Weer enige tijd later wordt de invasieve baarmoederhalskanker klinisch: er treden symptomen op die tot het diagnosticeren van de kanker leiden. De vrouw wordt dan behandeld, en overlijdt al dan niet aan baarmoederhalskanker. De overlevingskans hangt af van het klinisch stadium bij diagnose en de leeftijd.

Behalve een progressief voorstadium zoals boven beschreven kan een vrouw ook een regressieve afwijking ontwikkelen. Zo'n regressieve pre-klinische afwijking gaat na verloop van tijd spontaan over tot de normale toestand, en geeft nooit aanleiding tot invasieve kanker, laat staan sterfte.

Het populatie-epidemiologie model in het kort

Het ziektemodel is "ingebed" in het populatie-epidemiologie model. Daarin worden fictief levensgeschiedenissen doorlopen, van geboorte tot sterfte. Gedurende het leven van een vrouw kunnen volgens dit model drie gebeurtenissen plaatsvinden: het krijgen van een (progressieve dan wel regressieve) voorstadium van baarmoederhalskanker (en alles wat daarop volgt, zie hierboven); een operatieve verwijdering van de baarmoeder (uterusextirpatie) om andere redenen dan baarmoederhalskanker; en overlijden aan een andere oorzaak dan baarmoederhalskanker.

De kansen op uterusextirpatie en op sterfte aan andere oorzaken worden bepaald door leeftijd en geboortjaar. De betreffende modelinvoer bestaat uit gegevens over aantallen geboortes naar kalenderjaar, leeftijdsspecifieke kansen op uterusextirpaties, en sterftetafels voor sterfte aan andere oorzaken dan baarmoederhalskanker.

Het interventiemodel in het kort

Bovenop het populatie-epidemiologie model, waarin het ziektemodel is ingebed, ligt het interventiemodel. In dit model wordt de kans dat een vrouw op een bepaald moment een uitstrijkje laat maken bepaald door haar leeftijd, of zij nog een baarmoeder heeft, en of zij bij de vorige mogelijkheid een uitstrijkje te laten maken dat ook gedaan heeft.

Wanneer bij een vrouw op het moment van de screening een pre-klinisch stadium van baarmoederhalskanker aanwezig is, hangt de kans dat dit ontdekt wordt (de sensitiviteit), af van het stadium. Na ontdekking door screening wordt de afwijking behandeld, ongeacht of de ziekte die zij heeft regressief of progressief is (het onderscheid kan immers in de praktijk niet gemaakt worden). De kans op overlijden ten gevolge van baarmoederhalskanker is bij ontdekken van de ziekte in een preinvasief stadium op nul gesteld. Hierbij gaan we er dus vanuit dat een adequate behandeling wordt toegepast. Als de door screening ontdekte ziekte invasief is, wordt de kans op overlijden bepaald door de prognoseverbetering die ten gevolge van vervroegde ontdekking optreedt. Deze prognoseverbetering geldt ten opzichte van de kans dat de vrouw zonder screening zou zijn overleden aan baarmoederhalskanker en van het stadium waarin de ziekte vervroegd wordt opgespoord.

Wanneer de vrouw die wordt gescreend geen afwijking aan de baarmoederhals heeft, kan de uitslag fout-positief uitvallen, waarna zij verder onderzoek ondergaat. Uiteindelijk wordt daarbij de diagnose "geen relevante afwijkingen" gesteld.

Het model bij de vraagstelling

De huidige vraagstelling is: wat zijn de kosten en effecten van de huidige praktijk, en hoe verhouden deze zich tot de praktijk van voor 1996? Voor deze analyse gebruiken we een cohortmodel. In de KEA 1993 is een populatiemodel gebruikt, waarbij screening van 1993-2020 werd gesimuleerd. De vraagstelling van de KEA 1993 was "hoe moeten we de komende x tijd screenen?" en dat is een vraagstelling van andere aard dan de huidige vraagstelling. Hieraan voegen wij toe dat de uitkomsten van een cohortmodel, waarin

bijvoorbeeld 1 miljoen vrouwen die het hele screeningsprogramma doorlopen, worden beschouwd van geboorte tot sterfte, gemakkelijker zijn te interpreteren. De huidige vraagstelling kan heel goed met een cohort model worden beantwoord.

Omdat in de door te rekenen situaties geen sprake is van testen op HPV, hebben we het deel van het model waarin de rol van HPV bij het ontstaan van baarmoederhalskanker wordt beschreven niet gebruikt en ook buiten beschouwing gelaten.

4.1.2 Meer gedetailleerde en tevens kwantitatieve beschrijving van het rekenmodel

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens voor het ziektemodel, het populatie-epidemiologiemodel en het interventiemodel de belangrijkste aannames en kwantificeringen toegelicht.

Het ziektemodel

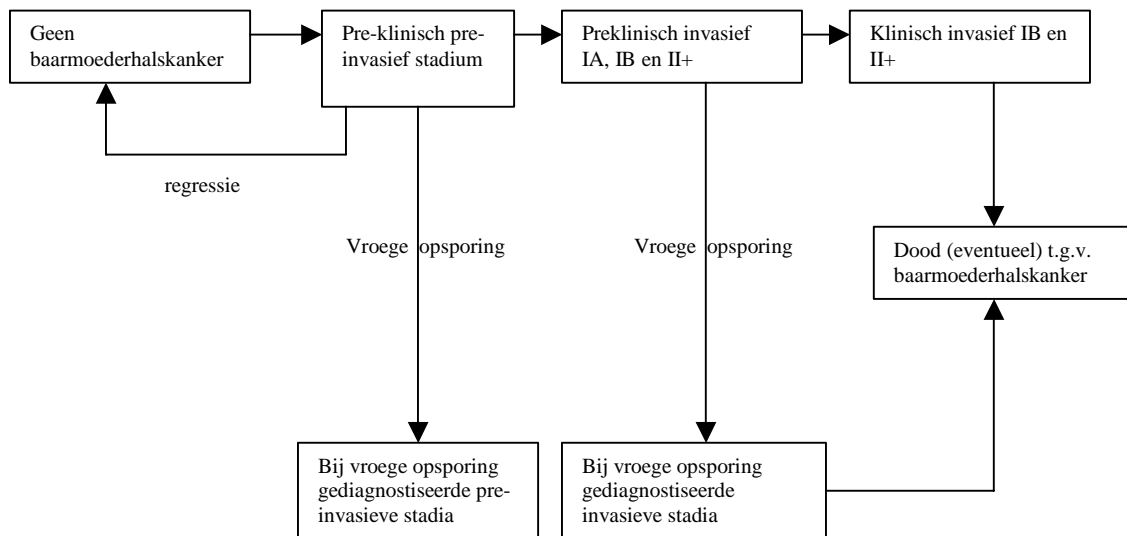
De ziektestadia en mogelijke overgangen

De in het ziektemodel gehanteerde stadia en de mogelijke overgangen zijn schematisch weergegeven in Figuur 4.1.

Duur van de pre-klinische stadia

De duur van de pre-klinische stadia wordt beschreven door een kansverdeling. De gemiddelde duur staat in Tabel 4.1. De pre-invasieve stadia hebben een relatief lange duur, en de spreiding is zodanig dat slechts 6% binnen 5 jaar na het ontstaan zich ontwikkelt tot invasieve kanker.

Figuur 4.1 De mogelijke overgangen in het ziektemodel. Invasieve stadia volgens FIGO (FIGO 1987).



Tabel 4.1 De gemiddelde duur van de preklinische stadia in het model.

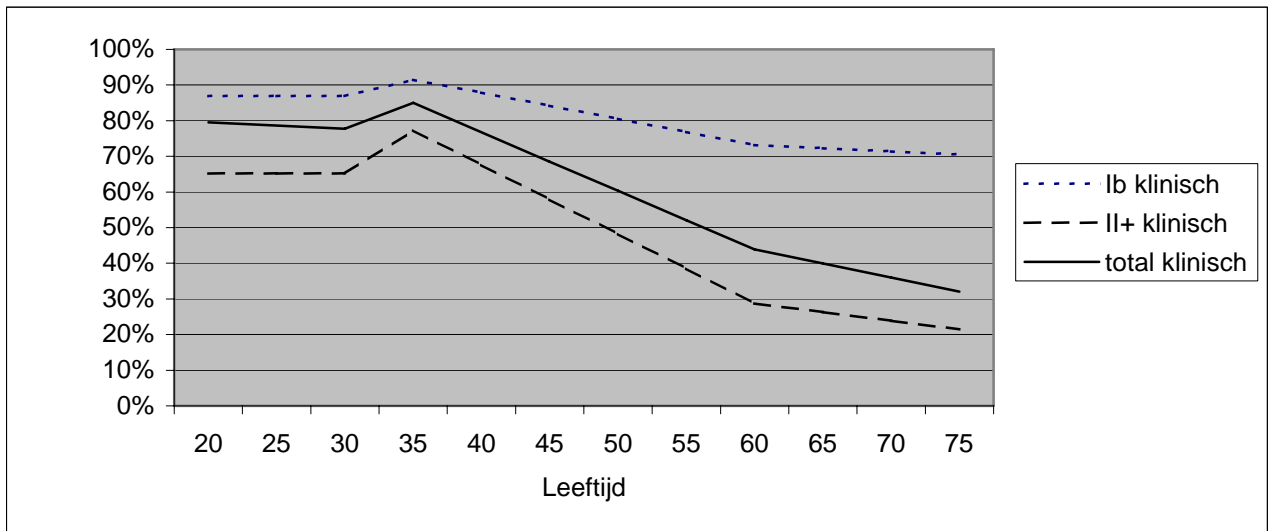
Pre-klinisch stadium	Gemiddelde duur (jaren)
Pre-invasief progressief	11,8
Micro-invasief	2,0
Pre-klinisch Ib+	1,9
Totaal pre-klinisch stadium (in geval van progressie)	15,7

Overlevingskans in klinische stadia

Wanneer de pre-klinische stadia onopgemerkt zijn doorlopen (omdat geen screening plaatsvond, of doordat het uitstrijkje een fout-negatieve uitslag gaf) zullen symptomen en klachten optreden waardoor diagnose en behandeling plaatsvindt. In het ziektemodel correspondeert dit met de overgang naar een klinisch stadium van de ziekte. De kans om na behandeling te overlijden aan baarmoederhalskanker verschilt naar klinisch invasief stadium, en wordt verder bepaald door de leeftijd bij diagnose. De sterftkans is het

hoogst in de jaren direct volgend op de behandeling. Na 5 jaar is de sterfte aan baarmoederhalskanker gering: bij ruim 80% van de vrouwen die overlijden aan baarmoederhalskanker heeft de sterfte plaats in de eerste 5 jaren na de diagnose. De klinische overlevingskans naar stadium bij diagnose wordt gepresenteerd in Figuur 4.2.

Figuur 4.2: De in het model veronderstelde 5-jaarsoverleving van baarmoederhalskanker, naar klinisch stadium en leeftijd bij diagnose.



Ib klinisch = FIGO Ib; II+ klinisch = FIGO II en hoger; total klinisch = alle stadia

Het populatie-epidemiologiemodel

De sterfte aan andere oorzaken

De kans op sterfte aan andere oorzaken is gebaseerd op de CBS sterftetafel (CBS 851) voor vrouwen in de Nederlandse bevolking.

De kans op een uterusextirpatie

Voor de Nederlandse vrouwelijke populatie zijn de aantallen uterusextirpaties (verwijderen inclusief baarmoederhals) per leeftijdsgroep bekend voor de jaren 1963-2000 (LMR). Deze aantallen zijn in het model als kansen op een uterusextirpatie naar leeftijd genomen.

De kans op progressieve ziekte

Een vrouw loopt gedurende haar leven een bepaalde kans om een progressief voorstadium van baarmoederhalskanker te ontwikkelen. De kans hierop hangt af van het risicostratum van de populatie waarvan zij deel uitmaakt (Tabel 4.2). Het cohort vrouwen waarvoor berekeningen zijn gemaakt is opgedeeld in twee strata: 90% van de vrouwen (die potentieel deelnemen aan screening, zie ook Tabel 4.3) heeft een laag en 10% (nooit deelname) een hoog risico. Het risico (a priori risico, dus nog los van deelname aan screening) is in het 90%-stratum drie maal zo laag als in het 10%-stratum. Verder is de kans op ziektebegin afhankelijk van de leeftijd.

De kans op regressieve ziekte

De detectie van regressieve ziekte heeft geen invloed op de incidentie van en sterfte aan baarmoederhalskanker. Het heeft alleen invloed op de psychologische en financiële kosten. De huidige analyse betreft situaties die daadwerkelijk hebben plaatsgehad en waarvoor de feitelijke detectierates voor CIN vastgesteld zijn. Daarom wordt in deze KEA het aantal gedetecteerde CIN gevallen direct berekend aan de hand van de geobserveerde detectierates (zie Tabel 4.5). De resulterende aantallen gedetecteerde CIN gevallen kunnen worden vergeleken met het aantal voorkomen baarmoederhalskanker gevallen.

Tabel 4.2: Kans op ontstaan van progressieve (naar kanker) voorstadia van baarmoederhalskanker naar leeftijd en stratum. Tussen de leeftijden in zijn de kansen lineair geïnterpolleerd.

Leeftijd	Kans op progressieve voorstadia × 1.000	
	Lage risico stratum	Hoge risico stratum
12	0,00	0,00
17	0,14	0,41
22	0,33	1,00
27	0,40	1,21
32	0,39	1,17
37	0,39	1,17
42	0,13	0,39
47	0,13	0,39
52	0,15	0,44
57	0,14	0,42
100	0,14	0,42

Het interventiemodel

De kans op een uitstrijkje

De kans op een uitstrijkje wordt bepaald door leeftijd en eerdere uitstrijkjes. Van de 10% vrouwen met een hoog risico is verondersteld dat zij nooit worden gescreend.

Het uitstrijkpatroon (primaire uitstrijkjes) zoals geobserveerd (PALGA/PALEBA) is nagebootst door de 3-jaars dekkinggraad (% vrouwen met in de afgelopen 3 jaar minstens 1 uitstrijkje) of 5-jaars dekkinggraad als deelnamepercentage te veronderstellen in een fictief programma met screening om de 3 respectievelijk 5 jaar. De 3-jaars cyclus hebben we gebruikt voor de uitgenodigde vrouwen tussen 35-53 jaar in de periode voorafgaande aan 1996, de 5-jaars cyclus voor vrouwen buiten de doelleeftijdsgroep (20-35 en 55+) en voor alle (20+) vrouwen in de recente periode. De gebruikte percentages zijn weergegeven in Tabel 4.3.

De geobserveerde dekkingsgraad, die hier als input is gebruikt, is ten gevolge van opportunistische screening hoger dan het deelnamepercentage aan het bevolkingsonderzoek. Deze hogere percentages zijn genomen om ook de effecten van screening buiten het bevolkingsonderzoek om mee te simuleren. Hetzelfde geldt voor de kansen op een uitstrijkje buiten de BVO leeftijden om.

De kans dat een vrouw een uitstrijkje krijgt / laat maken is behalve van de leeftijd ook afhankelijk van “deelname” bij de vorige screeningscyclus. Het zijn niet steeds dezelfde vrouwen die aan de dekkingsgraad bijdragen, maar een vrouw die in de vorige screeningscyclus een uitstrijkje liet maken heeft wel een 50% hogere kans om dat in de volgende cyclus weer te doen. Van vrouwen zonder baarmoeder wordt verondersteld dat ze niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. De kansen op een uitstrijkje gelden voor vrouwen met een baarmoeder. De geobserveerde dekkingsgraad is ook bepaald voor vrouwen met een baarmoeder. De dekkingsgraad in de totale populatie (inclusief vrouwen zonder baarmoeder) is lager dan de hier gebruikte dekkingsgraad (bij leeftijd 60 is deze ca. $74\% \times (\% \text{ vrouwen met baarmoeder})$, is anno 2005 ca. $74\% \times 78\% = 58\%$).

De sensitiviteit en specificiteit

De sensitiviteit van de screeningsprocedure voor de pre-klinische stadia wordt in Tabel 4.4 weergegeven. Van de pre-invasieve afwijkingen wordt bij een uitstrijkje 20% niet opgespoord. Bij opeenvolgende uitstrijkjes zijn de kansen op een fout-negatieve uitslag onafhankelijk, dus de kans dat beide uitstrijkjes negatief zijn bij (bijvoorbeeld) 2 opeenvolgende uitstrijkjes in het pre-invasieve stadium is 4 %. In het model is de sensitiviteit onafhankelijk van de leeftijd van de vrouw.

Tabel 4.3: Aangenomen kansen op een uitstrijkje in 90% vrouwen die niet uitgesloten zijn van screening in het model, gebaseerd op (door te delen door 0.9) geobserveerde percentages door screening gedekte vrouwen in PALGA/PALEBA naar leeftijdsgroep in de hele populatie.

Leeftijd	1994		Leeftijd	2005	
	Gesimuleerde kans 90% deelnemers	Geobserveerde dekkinggraad in hele populatie		Gesimuleerde kans 90% deelnemers	Geobserveerde ¹⁾ dekkinggraad in hele populatie
15	0,02	0,02	15	0,01	0,01
20	0,17	0,15	20	0,07	0,06
25	0,41	0,37	25	0,13	0,12
30	0,59	0,53	30	0,76	0,68
35	0,76	0,68	35	0,86	0,77
38	0,78	0,70			
			40	0,90	0,81
41	0,77	0,69			
44	0,76	0,68			
			45	0,90	0,81
47	0,76	0,68			
50	0,73	0,66	50	0,90	0,81
53	0,71	0,64			
			55	0,88	0,79
56	0,66	0,59			
60	0,26	0,23	60	0,82	0,74
65	0,17	0,15	65	0,16	0,14
70	0,12	0,11	70	0,09	0,08
75	0,09	0,08	75	0,07	0,06
80	0,08	0,07	80	0,06	0,05

¹⁾ Geobserveerd in 2003.

Tabel 4.4 Sensitiviteit van de screeningsprocedure en prognoseverbetering bij screendetectie, per preklinisch stadium.

Pre-klinisch stadium	Sensitiviteit	Prognoseverbetering
Pre-invasief	80%	100% ¹⁾
Micro-invasief	85%	80%
Pre-klinisch Ib	85%	40%
Pre-klinisch II+	90%	20%

¹⁾ Bij detectie in het pre-invasieve stadium is de prognose 100%, onafhankelijk van het stadium waarin de vrouw zonder screening zou zijn gedetecteerd.

Het gebrek aan specificiteit (fout-positieve uitslagen) heeft geen invloed op de voorkomen incidentie aan en sterfte aan baarmoederhalskanker, het heeft alleen consequenties voor de psychologische en financiële kosten (extra follow-up). Daarom wordt berekend hoeveel vrouwen er een herhalingsadvies krijgen en hoeveel vrouwen met CIN er worden gedetecteerd (zie Tabel 4.5 voor een samenvatting van de gebruikte aannamen). Deze aantallen kunnen met het aantal voorkomen kanker gevallen worden vergeleken.

De prognoseverbetering ten gevolge van screening

Aan ieder door screening gedetecteerd pre-klinisch stadium is een prognoseverbetering verbonden (Tabel 4.4). Zoals gezegd geldt de prognoseverbetering ten opzichte van de kans op sterfte aan baarmoederhalskanker die de betreffende vrouw zonder screening zou hebben gehad. Neem bijvoorbeeld een vrouw die zonder screening, gezien haar leeftijd en het stadium waarin zij dan n.a.v. klachten zou worden gediagnosticeerd, een kans op sterfte aan baarmoederhalskanker heeft van 60%. Nu wordt zij door screening ontdekt in een vroeg invasief stadium waarvan de prognoseverbetering 80% is. Dan is na ontdekken via het bevolkingsonderzoek haar kans op sterfte aan baarmoederhalskanker $(100-80)\% \times 60\% = 12\%$. De overlevingskans na ontdekking van een pre-invasief stadium is 100%.

Aantallen uitstrijkjes, herhaaladviezen en gedetecteerde CIN laesies

Uit PALGA/PALEBA hebben we bepaald hoeveel uitstrijkjes er totaal worden gemaakt (primair plus alle typen follow-up uitstrijkjes) t.o.v het aantal primaire uitstrijkjes dat nodig is om in de BVO leeftijdsgroep de geobserveerde dekkingsgraad te halen. Voor 2003 was dit 149%, voor 1994 215%. Tevens weten we het percentage primaire versus secundaire uitstrijkjes.

Deze gegevens hebben we voor elke situatie gecombineerd met de aantallen uitstrijkjes uit twee toegevoegde modelberekeningen: een berekening met de dekkingsgraad in de BVO leeftijden, en een berekening met alleen de BVO deelname in de BVO leeftijden. In Tabel 4.5 wordt de wijze van berekenen weergegeven voor 2005. Uit de modelberekening met BVO deelname komt het aantal BVO uitstrijkjes. Uit de modelberekening met de dekkingsgraad in de BVO leeftijdsgroep wordt met de opslagfactor uit PALGA/PALEBA (+49% voor 2005) het totale aantal uitstrijkjes berekend, dat vervolgens wordt verdeeld over primair en secundair. De opportunistische uitstrijkjes zijn de primaire uitstrijkjes minus de BVO uitstrijkjes.

Kosten

De aannamen die gedaan zijn over de kostprijzen in beide periodes zijn weergegeven in Tabel 4.6. De kostprijzen voor de periode 1994 komen uit de KEA 1993,¹¹ de kostprijzen voor de huidige periode komen uit hoofdstuk 3 van dit rapport, met name Tabel 3.1.

Tabel 4.5: Berekening aantallen uitstrijkjes en de kostprijzen waarmee de aantallen zijn vermenigvuldigd.

	1994	2005
# Uitstrijkjes uit microsimulatiemodel (additionele runs):		
Run BVO deelname	BVO ^{'94}	BVO ^{'05}
Run dekkingsgraad BVO leeftijden	A ^{'94}	A ^{'05}
Aannamen direct gebaseerd op observaties uit PALGA/PALEBA:		
Totaal aantal uitstrijkjes t.o.v. aantal nodig voor gerealiseerde dekkingsgraad in BVO leeftijdsgroep (Hoofdstuk 2.2)	2,15	1,49
Verhouding primaire / secundaire uitstrijkjes	75/25	91/9
Berekeningen van aantallen uitstrijkjes (2005 als v.b.):		
Totaal aantal uitstrijkjes		TOT=1,49* A ^{'05}
Primaire uitstrijkjes		PRIM=0,91*TOT
BVO uitstrijkjes		BVO ^{'05}
Opportunistische uitstrijkjes		OPP=PRIM-BVO ^{'05}
Secundaire uitstrijkjes		SEC=0,09*BVO ^{'05}
Aannamen direct gebaseerd op observaties uit PALGA/PALEBA: # herhaaladviezen per 100 screens		
Vrouwen met een herhaaladvies ²⁾	18,5	2,8
Aannamen direct gebaseerd op observaties uit PALGA/PALEBA: detectierates per 1.000 screens		
CIN 0 ¹⁾	11,4	4,5
CIN 1	2,1	2,1
CIN 2	1,8	2,1
CIN 3	4,2	4,8
Aannamen direct gebaseerd op observaties uit PALGA/PALEBA: aantal uitstrijkjes per CIN		
CIN 0 ¹⁾	1,7	2,0
CIN 1	3,6	3,1
CIN 2	4,4	3,5
CIN 3	4,2	3,5
Berekeningen aantal vrouwen gedetecteerd met CIN (2005 als v.b.):		
CIN 0 ¹⁾		4,5*PRIM/1.000
CIN 1		2,1*PRIM/1.000
CIN 2		2,1*PRIM/1.000
CIN 3		4,8*PRIM/1.000

¹⁾ Wel bij gynaecoloog, geen CIN.

²⁾ Na een primair uitstrijkje, wegens lichte afwijkingen of onvoldoende kwaliteit.

4.2 Kosten-effectiviteit: resultaten

De veranderingen die zijn opgetreden sinds de invoering van de herstructurering in 1996 zijn tot drie categorieën te herleiden. Ten eerste is de praktijk van het BVO en de screening buiten het BVO veranderd: het aantal primaire uitstrijkjes en de verdeling ervan over de vrouwelijke populatie. Hierdoor veranderen zowel de effecten als de kosten. De kosten veranderen hierbij zowel door de veranderde aantallen uitstrijkjes als door de veranderde aantallen voorkomen incidentie- en sterfgevallen.

Ten tweede is de follow-up sterk gewijzigd. Het aantal Pap 2 uitslagen en hierdoor gegenereerde herhalingsuitstrijkjes is sterk afgenomen en het herhalingsadvies na een uitstrijkje zonder endocervicale cellen is weggelaten, wat opnieuw het aantal herhalingsuitstrijkjes heeft doen afnemen.

Ten derde zijn de kosten per gebeurtenis / verrichting veranderd. Dit laatste is het gevolg van een combinatie van reële veranderingen (bijv. de afname van het aantal ligdagen per ingreep) en moeilijker te duiden veranderingen, die bijvoorbeeld te maken hebben met nieuwe tariefstellingen en betere data om schattingen op te baseren. Over de kosten van de organisatie van het BVO, een invloedrijke post, en in hoeverre deze werkelijk zijn veranderd, bestaat relatief grote onzekerheid (zie hoofdstuk 5 Discussie en Conclusie, sectie “Onzekerheid over de organisatiekosten”).

Tabel 4.6: Aannamen over de kosten in de diverse scenario's (zie hoofdstuk 4.2) waarvoor de effecten en kosten zijn berekend. In euro's prijspeil 2005. De vier scenario's zijn benoemd naar jaar waarvan de screeningspraktijk is genomen (eerste jaartal) en jaar waarvan de kostprijzen zijn genomen (tweede jaartal).

		Scenario			
		1994/1994	2005/1994	1994/2005	2005/2005
BVO screening					
Uitnodigen ¹⁾	Per bvo uitstrijkje	6,48	3,87	11,03	6,58
Variable kosten	Per bvo uitstrijkje	30,96	30,96	47,29	47,29
Vaste kosten ²⁾	Per bvo uitstrijkje	15,16	9,05	4,38	1,94
Totaal	Per bvo uitstrijkje	53	44	63	56
Niet BVO uitstrijkjes					
	Per opp. uitstrijkje		52		51
	Per herh.uitstrijkje		52		51
Bij gynaecoloog (geen invasieve kanker)					
	Per gedetecteerde				
	CIN 0		362		265
	Per gedet. CIN 1		1.596		825
	Per gedet. CIN 2		1.828		1.221
	Per gedet. CIN 3		2.462		1.430
Primaire diagnostiek en behandeling kanker					
	Per stadium Ia		5.679		4.683
	Per stadium Ib		12.063		11.105
	Per stadium I+ klachten		10.393		10.946
	Per stadium II+ screening		11.371		10.223
Palliatief en terminaal					
	Per sterfgeval aan baarmoederhalskanker				
	<50				42.428
	50-69				30.242
	>70				12.873
	Alle leeftijden		18.269		

¹ Verschillen bij gelijke kostprijzen komen door verschillende opkomstpercentages, is in 1994 €2,59 per uitnodiging, in 2005 €4,41 per uitnodiging.

² Verschillen bij gelijke kostprijzen komen door verschillende opkomstpercentages en daardoor verschillende aantallen BVO uitstrijkjes waarover vaste kosten van het bevolkingsonderzoek zijn omgeslagen.

Om inzicht te krijgen in de invloed van de veranderingen in de screening en in de follow-up praktijk enerzijds en in de kostprijzen anderzijds, zullen wij deze eerst apart beschouwen voordat we de totale impact doorrekenen. Eerst kijken we naar de gevolgen voor de kosten per gewonnen levensjaar van de veranderingen in de praktijk van het BVO en van de follow-up. Deze veranderingen zijn nauw verbonden aan de in 1996 ingevoerde herstructurering. Wij zullen daartoe de effecten en kosten presenteren met de oude en de nieuwe praktijk, zonder iets aan de kostprijzen (per uitstrijkje etc.) te veranderen. Vervolgens zullen wij de veranderingen beschouwen wanneer we de oude praktijk nemen, en rekening houden met de nieuwe kostprijzen. Deze laatste veranderingen zijn maar gedeeltelijk geassocieerd met de herstructurering van 1996.

In Tabel 4.7 staan in de bovenste helft de aantallen gebeurtenissen en hoe die veranderen tussen de verschillende scenario's, in de onderste helft staan de bijbehorende kosten. Zowel de aantallen als de kosten zijn per 1.000 vrouwen gedurende hun leven berekend en zijn weergegeven als verschilaantallen en verschilkosten ten opzichte van de situatie zonder screening. Er worden vier scenario's doorgerekend die naar de twee beschouwde periodes vernoemd worden. De eerste periode in de naam verwijst naar de screeningspraktijk die wordt doorgerekend, de tweede naar de kostprijzen die toegepast worden. Scenario 1994/1994 betreft dus helemaal de oude situatie, zowel wat screeningspraktijk als wat kostprijzen betreft. Scenario 2005/1994 betreft het scenario met de recente screeningspraktijk en de oude kostprijzen, terwijl scenario 1994/2005 juist de oude screeningspraktijk met de recente kostprijzen beschouwt. Scenario 2005/2005 combineert uiteindelijk de laatst waargenomen screeningspraktijk met de nieuwe kostprijzen.

Tabel 4.7: Effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in de periode voor (1994) en na (2005) de implementatie van het in 1996 nieuwe landelijke bevolkingsonderzoek in aantallen resp. euro's per 1.000 vrouwen van geboorte tot sterfte. Geen discontering. De vier scenario's zijn benoemd naar jaar waarvan de screeningspraktijk is genomen (eerste jaartal) en jaar waarvan de kostprijzen zijn genomen (tweede jaartal) (zie v.b. in legenda). Alle kosten zijn in prijspeil 2005 uitgedrukt.

	Scenario			
	1994/1994	2005/1994	1994/2005	2005/2005
Proces				
BVO uitstrijkjes	2.450	4.095	2.450	4.095
Totaal primaire uitstrijkjes	6.710	6.400	6.710	6.400
Negatieve effecten				
Met advies voor herhalingsuitstrijkje	1.240	180	1240	180
Naar de gynaecoloog	120	65	120	65
Positieve effecten				
Voorkomen gevallen van kanker	5,7	5,6	5,7	5,6
Voorkomen sterfgevallen	2,6	2,6	2,6	2,6
Gewonnen levensjaren	67,9	68,4	67,9	68,4
Kosten (in euro's)				
BVO uitstrijkjes	129.000	180.000	153.000	229.000
Opportunistische uitstrijkjes	224.000	121.000	217.000	118.000
Herhalingsuitstrijkjes huisarts	100.000	23.000	98.000	23.000
Diagnostiek en behandeling CIN	141.000	102.000	80.000	59.000
Diagnostiek en behandeling kankers	-66.000	-66.000	-64.000	-63.000
Palliatieve en terminale behandeling	-47.000	-48.000	-81.000	-82.000
Totale kosten	481.000	312.000	404.000	283.000

Legenda:

1994/2005 screeningspraktijk 1994, kostprijzen 2005, etc.

Tabel 4.8 presenteert voor dezelfde vier scenario's alleen de gewonnen levensjaren, de totale verschillkosten en de verhouding tussen beide (kosten in euro's per gewonnen levensjaar), respectievelijk zonder, met 3% en met 5% discontering.

Tabel 4.8: Gewonnen levensjaren en totale verschillkosten met de situatie zonder screening van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker per 1.000 vrouwen, met 0, 3 en 5% discontering.

Disconteringsvoet	0%	3%	5%
Scenario 1994/1994			
Kosten (euro's)	481.000	144.000	66.000
Gewonnen levensjaren	68	10	3
Kosten/gewonnen levensjaren	7.000	15.000	24.000
Scenario 2005/1994			
Kosten (euro's)	312.000	95.000	45.000
Gewonnen levensjaren	68	10	3
Kosten/gewonnen levensjaren	4.500	10.000	16.000
Scenario 1994/2005			
Kosten (euro's)	404.000	122.000	57.000
Gewonnen levensjaren	68	10	3
Kosten/gewonnen levensjaren	6.000	13.000	20.000
Scenario 2005/2005			
Kosten (euro's)	283.000	88.000	43.000
Gewonnen levensjaren	68	10	3
Kosten/gewonnen levensjaren	4.000	9.000	15.000

4.2.1 De impact van de veranderde screeningspraktijk: scenario 2005/1994 versus scenario 1994/1994

Door de veranderde screeningspraktijk worden er per 1.000 vrouwen minder **primaire uitstrijkjes gemaakt** (6.400 versus 6.710, Tabel 4.7 2005/1994 vergeleken met 1994/1994), komen er **minder uitstrijkjes voor met een uitslag die volgens de richtlijnen een advies voor een herhalingsuitstrijkje genereert** (180 versus 1.240) en komen er **minder vrouwen voor verdere evaluatie bij de gynaecoloog terecht** (65 versus 120). In de nieuwe situatie is tweederde van de herhaaladviezen wegens Pap 2/3a1 en eenderde wegens onvoldoende kwaliteit, in de oude situatie was dat half om half (resultaten niet in de tabel).

Het aantal gevallen met baarmoederhalskanker, het aantal voorkomen sterfgevallen, en het aantal gewonnen levensjaren per 1.000 vrouwen blijft vrijwel gelijk. Dit betekent dat wat betreft de gunstige effecten van screening de winst door een hogere dekkinggraad in de toegevoegde leeftijdsgroepen wordt gecompenseerd door een afname van de totale screeningsactiviteit, **m.a.w. er wordt met minder screening evenveel bereikt.** Wat betreft de kosten: de gunstige veranderingen vertalen zich in lagere kosten, zodat **de totale kosten afnemen** van €481.000 naar €312.000 per 1.000 vrouwen die het programma doorlopen (zonder discontering). De kosten per gewonnen levensjaar zijn €10.000, waar dit met de oude praktijk €15.000 was (3% discontering, Tabel 4.8 1994/1994 vergeleken met 2005/1994). Deze verbetering is dus een weerspiegeling van de verbeteringen in de totale screeningspraktijk (BVO plus opportunistisch, inclusief follow-up).

4.2.2 De impact van de veranderingen in de eenheidskosten: scenario 1994/2005 versus scenario 1994/1994

Wanneer we de screeningspraktijk aanhouden zoals die in de eerste helft van de negentiger jaren was (gegevens 1994 gebruikt), maar rekening houden met de huidige

kostprijzen, zien wij **een afname van de kosten en een toename van de besparingen** (Tabel 4.7 1994/1994 vergeleken met 1994/2005). De kosten van de screening nemen per saldo toe door de toename in de kosten per BVO uitstrijkje (inclusief uitnodigingskosten en vaste organisatiekosten van €3 naar €3 per uitstrijkje, beide prijspeil 2005). Uitstrijkjes buiten het BVO bij de huisarts (waaronder opportunistische screening en herhalingsuitstrijkjes), zijn een fractie goedkoper geworden, van €2 naar €1 per uitstrijkje. De kosten van de diagnostiek en behandeling van pre-invasieve laesies (CIN) nemen af van €141.000 naar €80.000. De besparingen door preventie van incidentie kanker gevallen blijft vrijwel gelijk (kleine afname), maar de besparingen door voorkomen sterfgevallen neemt toe van €47.000 naar €1.000. Per saldo nemen de kosten met 14% af (geen discontering). Aangezien de aantallen gewonnen levensjaren gelijk blijven, nemen ook de kosten per gewonnen levensjaar af, en wel van €15.000 naar €13.000 (3% discontering, Tabel 4.8 1994/1994 vergeleken met 1994/2005).

4.2.3 De impact van de totale veranderingen: scenario 2005/2005 versus scenario 1994/1994

Zowel door de veranderde praktijk als door de ontwikkelingen in de kosten treedt er dus een verbetering op van de kosten-effectiviteit. Wat dit totaal betekent zien we wanneer we met beide veranderingen rekening houden. **De kosten per gewonnen levensjaar nemen af van 15.000 naar 9.000** (3% discontering, Tabel 4.8 1994/1994 vergeleken met 2005/2005), een afname van 38%. **De gunstige effecten blijven zoals we gezien hebben gelijk.** De verschillen zitten hem in de kosten, die afnemen doordat het aantal uitstrijkjes (met name herhalingsuitstrijkjes) afneemt en tevens door een afname in de kosten die gemaakt worden bij vrouwen die naar aanleiding van een afwijkend uitstrijkje bij de gynaecoloog verder zijn onderzocht. Tegelijkertijd is er een toename van de besparingen in de incurabele stadia.

In deze kosten-effectiviteitsratio staan onder de streep de gewonnen levensjaren. Wanneer ook de vermindering in ongunstige effecten door de afname van follow-up

worden beschouwd betekent dit dat de situatie nog verder is verbeterd dan de kosten per gewonnen levensjaar aangeven.

5 Discussie en conclusies

Voor 1996, het jaar waarin het destijds nieuwe landelijke bevolkingsonderzoek (BVO) werd geïmplementeerd, was de situatie niet optimaal - reden voor de herziening. De deelname aan het bevolkingsonderzoek was zeer matig (geschatte deelname 40%⁹), iedere screeningsronde kreeg een kleine 20% van de deelnemende vrouwen een andere uitslag dan “negatief en volledig adequaat” (grotendeels iets meer dan de helft Pap 2 en de rest “negatief maar zonder endocervicale cellen”). De bijbehorende adviezen voor herhalingsuitstrijkjes na een jaar werden slecht opgevolgd. Naast het bevolkingsonderzoek werd er ook nog veel opportunistisch gescreend. Aan de ene kant betekende dit, dat de fractie vrouwen met in de laatste drie (het toenmalige screeningsinterval) jaar een uitstrijkje beduidend hoger was dan het toenmalige deelnamepercentage deed vermoeden. Anderzijds ging dit gepaard met screening die relatief weinig effect had: met name veel screening op te jonge leeftijd (ook t.o.v. de huidige beginleeftijd van 30 jaar) en met te korte intervallen, dat wil zeggen korter dan de destijds aanbevolen 3 jaar. Daarbij was de aanbevolen 3 jaar tussen opeenvolgende screenings al erg kort. Immers, het toen (overigens al sinds de zeventiger jaren) gebezigde schema, met 7 screeningsrondes van 35 tot 53 jaar iedere 3 jaar, was niet optimaal. Met handhaving van de 7 screeningsrondes zou screening van 30 tot 60 jaar iedere 5 jaar effectiever zijn.¹¹

De dekkingsgraad en de effecten

Toen het landelijke bevolkingsonderzoek in 1996 gelanceerd werd, was de inzet dat meer vrouwen in een bredere doelgroep (30 tot 60 jaar) zouden worden bereikt. Dat doel is gerealiseerd. Toch namen, volgens onze berekeningen, de incidentie- en sterftereductie door screening niet toe tussen beide screeningspraktijken. De verklaring hiervoor is als

volgt. De toenmalige KEA had als vraagstelling wat het optimale uitnodigingsschema met zeven screeningsrondes was. Ter beantwoording daarvan zijn toen zuivere BVO strategieën (d.w.z. zonder daar bovenop nog opportunistische screening) met elkaar vergeleken. De nieuwe strategie (van 30 tot 60 iedere 5 jaar) kwam daar beter uit dan de oude (meer sterftereductie en gewonnen levensjaren). Nu vergelijken we twee reële situaties met elkaar: die van voor 1996, gebaseerd op de gegevens van 1994, en de situatie zoals die zich recentelijk heeft ontwikkeld (gegevens t/m 2003), beide inclusief de respectievelijke geobserveerde opportunistische screeningspraktijken. Er is in de recente periode veel minder opportunistische, lees inefficiënte screening geweest. Daardoor is het aantal primaire uitstrijkjes, ondanks de groei van de bevolking en de hogere dekkinggraad, zelfs iets afgenomen. De weggevallen opportunistische uitstrijkjes waren zoals gezegd weliswaar niet efficiënt, maar ze hadden uiteraard wel enig effect. Dus i.p.v. dat er met evenveel screening meer winst werd geboekt (zoals in de hypothetische vergelijking in de KEA in 1993), is er met minder screening evenveel gezondheidswinst behaald.

De kosten

Een tweede doelstelling in 1996 was dat door de afname van de opportunistische screening, de toename in de kosten door het duurdere BVO zou worden geneutraliseerd (kosten-neutraliteit). Ook deze doelstelling is gehaald: de totale kosten voor het bevolkingsonderzoek plus opportunistische screening zijn ongeveer gelijk gebleven (Tabel 4.7). Ondertussen zijn sinds 1993, toen de vorige KEA werd uitgevoerd, de kosten van de follow-up bij de gynaecoloog afgenomen. Bovendien zijn de kosten die gepaard gaan met niet-curabele baarmoederhalskanker toegenomen, waardoor de besparingen wegens voorkomen sterfgevallen zijn toegenomen. Per saldo zijn de verschilkosten met de situatie zonder screening met 38% gedaald. Een deel van deze daling kan het gevolg zijn van een overschatting van de kosten voor de follow-up en een onderschatting van de kosten van incurabele baarmoederhalskanker in de KEA 1993, toen wij immers over minder (goede) gegevens beschikten.

Onzekerheid over de organisatiekosten

Wat betreft de organisatiekosten zijn (in overleg met het CvZ) geen schattingen voor de recente situatie gemaakt. We zijn voor de “oude” periode uitgegaan van de kostenschatting voor het BVO in de KEA 1993 en voor de recente periode van de CvZ tarieven uit 2003. Dit maakt dat de organisatiekosten tussen beide periodes niet zondermeer met elkaar te vergelijken zijn. In de eerste plaats zijn in de kostenschattingen in 1993 een veel groter deel van de organisatiekosten als vaste kosten beschouwd, waar in de CvZ tarifiering de meeste organisatiekosten als variabele worden behandeld. Per BVO uitstrijkje zijn de organisatiekosten in 1994 ruim 10% hoger (€22 versus €19, alle hier genoemde kosten zijn gerekend naar prijspeil 2005) dan in 2005, omdat de deelname in 1994 op slechts 40% wordt geschat. Dit heeft als gevolg dat het relatief grote vaste deel van de organisatiekosten (ca. €3,5 miljoen per jaar) over relatief weinig BVO uitstrijkjes wordt omgeslagen. Wanneer we echter naar de organisatiekosten per jaar kijken zijn deze in 2005 gemiddeld 120% hoger (ruim 2 maal zoveel) dan in 1994, omdat het relatief grote variabele deel met veel meer (hogere deelname!) BVO uitstrijkjes wordt vermenigvuldigd.

De BVO kosten in 2005 bestaan voor 34% uit organisatiekosten. Voor de vraag hoe de kosten-effectiviteit zich na de veranderingen in 1996 heeft ontwikkeld maken deze kosten dus veel verschil. De vraag is nu of de maatschappelijke kosten van de organisatie van het BVO werkelijk hoger zijn geworden, m.a.w. hebben de veranderingen sinds 1996, die de bovenbeschreven verbeteringen met zich mee hebben gebracht en waarna het aantal BVO uitstrijkjes met ca. 70% is toegenomen, de organisatiekosten van het BVO doen toenemen (mogelijkheid A)? Of zijn de maatschappelijke kosten niet toegenomen en hebben wij die kosten in de KEA 1993 te laag ingeschat (B)? Of zijn de maatschappelijke kosten niet toegenomen maar de huidige tarieven te hoog, m.a.w. weerspiegelen de tarieven niet de werkelijke kosten (C)? Een mix van A, B en C is mogelijk de verklaring, echter, alleen gericht onderzoek kan een antwoord geven op de vraag welke mix. Bij verklaring A (het kost inderdaad zoveel meer om de behaalde verbeteringen te realiseren en de grotere aantallen deelnemers te verwerken), zijn de gepresenteerde

veranderingen in de kosten per gewonnen levensjaar de juiste voorstelling van zaken. Hoe meer B en C waar zijn (het BVO nu is helemaal niet zoveel duurder dan het BVO toen) is de verschuiving naar een meer kosten-effectieve situatie in werkelijkheid nog groter dan hier weergegeven. In geval B (was toen ook al zo duur) blijft de gepresenteerde schatting voor kosten-effectiviteit voor het huidige BVO staan. Naarmate C (maatschappelijke kosten zijn niet toegenomen) meer een rol speelt is de schatting voor de huidige situatie te ongunstig: er wordt wel meer voor het BVO betaald, maar vanuit maatschappelijk perspectief gezien kost het minder dan de tarieven aangeven.

Verhouding tot KEA 1993

In de KEA van 1993 hebben we voor het 30-60 om de 5 jaar schema geschat dat de kosten per gewonnen levensjaar ca. 20.000 gulden zouden bedragen (3% discontering, toen alleen 0 en 5% gepresenteerd²⁶). Dit komt overeen met ca. €12.000 per gewonnen levensjaar met prijspeil 2005. Nu komen we voor de oude situatie op een schatting van €15.000 per gewonnen levensjaar. Tussen de twee berekeningen zit met name, zoals gezegd, het al dan niet in beschouwing nemen van de opportunistische uitstrijkjes: met deze uitstrijkjes is vanwege de huidige vraagstelling nu wel rekening gehouden, en zij maken de ratio ongunstiger.

De sensitiviteit van het uitstrijkje en de follow-up

We hebben de gebruikte schatting voor de effectiviteit van het uitstrijkje (resulterende in incidentie- en sterftereductie) in alle berekeningen hetzelfde gehouden, namelijk zoals in de KEA van 1993. Daarmee is de effectiviteit ook tussen de beide met elkaar vergeleken periodes onveranderd gelaten. Het gaat dan om de combinatie van duur van de preklinische detecteerbare stadia (CIN en preklinisch invasief), de sensitiviteit van het uitstrijkjes voor deze diverse stadia, en de prognoseverbetering bij screendetectie. Met name de sensitiviteit zou tussen de periodes kunnen zijn veranderd. Enerzijds zou de verandering ongunstig kunnen zijn door een verhoging van het afkappunt tussen een negatief en een positief uitstrijkje (zie de daling in de Pap 2 uitlagen), waardoor de

specificiteit is verbeterd maar op zijn minst in theorie de sensitiviteit (licht) is afgenomen. Anderzijds hebben er als spin-off van de hele herstructurering mogelijk ook kwaliteitsimpulsen op het maken van het uitstrijkje en de evaluatie ervan een rol gespeeld. Tevens verhoogt de betere opvolging van de follow-up adviezen na een positief uitstrijkje de effectiviteit van de screeningsprocedure. (In het gebruikte rekenmodel komt de kwaliteit van de follow-up ook in de sensitiviteit tot uitdrukking, immers deze sensitiviteit staat voor de volledige screeningsprocedure, n.l. de kans dat een laesie bij deelname aan een screeningsronde wordt ontdekt.) Om naar een mogelijke toe- of afname te kijken hebben we de incidentie van baarmoederhalskanker na 1 en na 2+ negatieve screenings (intervalcarcinomen in ruime zin, n.l. inclusief door volgende screenings ontdekte kankergevallen) in de periode 1994-1997 vergeleken met die in de periode 1998-2002. Een stijging in de incidentie van intervalcarcinomen duidt op een verslechtering van de sensitiviteit, en vice versa. Hoewel er significante verschillen in beide richtingen werden gevonden, geven de resultaten voorlopig geen aanleiding om van een veranderde sensitiviteit uit te gaan (zie paragraaf 2.2). Daarbij is meegenomen dat de kanker detectierates per leeftijdsgroep bij eerste uitstrijkjes (eerste uitstrijkje bij een vrouw) eerder toe- dan afgenomen zijn (resultaten niet getoond), hetgeen pleit tegen een verslechtering van de sensitiviteit.

Bij het beschouwen van de gepresenteerde intervalkanker rates moet wel bedacht worden dat van de kankergevallen uit de recente periode, het vorige laatste uitstrijkje in veel gevallen nog uit de periode van voor de Pap 2 daling (die tussen 1996 en 1998 plaats vond) dateert. Wij willen in de komende tijd een meer gedetailleerde analyse doen waarbij wij dit onderscheid maken. Dan zal blijken in hoeverre de overblijvende aantallen observaties nog conclusies toelaten. In ieder geval zal deze analyse langere tijd na de veranderingen nog eens herhaald moeten worden.

Implicaties van onzekerheid over effectiviteit

De schatting van de effectiviteit van het uitstrijkje, nog los van de vergelijking tussen de situatie voor en na de herstructurering in 1996, blijft het meest problematische onderdeel

van de KEA. Wat zouden de implicaties zijn van een overschatting van de effectiviteit? Het optimale screeningsschema zal er niet door veranderen: een interval van 5 jaar en een gemiddelde screeningsleeftijd van rond de 45 jaar zijn zeer robuust voor andere veronderstellingen over sensitiviteit en duur van het pre-invasieve stadium.¹¹ De kosten per gewonnen levensjaar zouden natuurlijk hoger uitvallen bij minder effectiviteit. Bij een sensitiviteit van het uitstrijkje + follow-up procedure van slechts 50% (i.p.v. 80% zoals in de gepresenteerde berekeningen aangenomen), zijn de kosten in euro's per gewonnen levensjaar 12.000 i.p.v. 9000. Wanneer de kosten per gewonnen levensjaar maar hoog genoeg uitvallen, komt de wenselijkheid van het bevolkingsonderzoek onder druk te staan. Bij de vraag of het BVO nog wel kosten-effectief genoeg is, moet de situatie zonder BVO als alternatief dienen. Echter, wat is deze situatie precies? Is dit de situatie zonder enige screening of is dit de situatie met alleen opportunistische screening? In het laatste geval, d.w.z. bij vergelijking van de effecten en kosten t.o.v. de situatie met alleen opportunistische screening, vallen de kosten per gewonnen levensjaar van het BVO weer een stuk gunstiger uit.

Bij de vergelijking met alternatieve screeningstechnieken, zoals screening op HPV, heeft een lagere geschatte effectiviteit van het uitstrijkje wel een duidelijke invloed. Immers, er is dan meer winst te halen door een beter (zij het vaak ook duurder) alternatief. Bij een dergelijke evaluatie is dus een sensitiviteitsanalyse op deze effectiviteit van cytologische screening zeer relevant en moet deze ook worden uitgevoerd.

REFERENTIES

1. van Ballegooijen M, Bos AB, Akker van den ME, Oortmarssen van GJ, Boer R, Meerding WJ, Habbema JDF. Een eerste beschrijving van de praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 1994 op grond van gegevens uit het centrale PALGA. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1997.
2. van Ballegooijen M, Bouwman-Notenboom AJ, Akker-van Marle van den ME, Bos AB, Oortmarssen van GJ, Boer R, Meerding WJ, Stolk WA, Habbema JDF. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 1996 en 1997: landelijke cijfers en regionale vergelijkingen. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 2000.
3. van Ballegooijen M, Rebolj M, Meerding WJ, Akker-van Marle van den ME, Berkers LM, Habbema JDF. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 2001. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2003.
4. Berkers LM, Ballegooijen van M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland: Een vergelijking van de jaren 1994, 2002 en 2003 uit PALEBA 2003/PALGA. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2005.
5. Rebolj M, Ballegooijen van M, Essink-Bot ML, Habbema JDF. Kengetallen 2002 uit PALEBA 2002/PALGA. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2004.
6. Rebolj M, Ballegooijen van M, Essink-Bot ML, Habbema JDF. Kengetallen 2003 uit PALEBA 2003/PALGA. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, 2005.
7. van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, Habbema JDF. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br J Cancer* 2003;88:1054-7.
8. 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;120:806-12.
9. van Elven EH, Griffioen HP, Wiegman HP. Onderzoek knelpunten bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. KPMG, 1990.
10. Oostenbrink JBCK, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie. Diemen, 2004.
11. van Ballegooijen M, Boer R, Oortmarssen van GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JTN, Habbema D. Bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker: leeftijdsgrenzen en intervallen. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1993.
12. Helmerhorst TJ, Wijnen JA. Richtlijnen bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1998;111:264-5.
13. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
14. van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Habbema JD. The management of cervical intra-epithelial neoplasia (CIN): extensiveness and costs in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1995;31A:1672-6.
15. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Verheijen RH, Meijer CJ. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006;118:1759-68.

16. Skinner EN, Gehrig PA, Van Le L. High-grade squamous intraepithelial lesions: abbreviating posttreatment surveillance. *Obstet Gynecol* 2004;103:488-92.
17. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
18. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:214-8.
19. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997;89:419-22.
20. Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, Dowling FM, Stocks PJ, Dixon R. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998;51:375-7.
21. Kang SB, Roh JW, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP. A comparison of the therapeutic efficacies of large loop excision of the transformation zone and hysterectomy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:387-91.
22. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, Rambelli V, Santini D, Cristiani P, Bucchi L. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol* 2002;85:119-24.
23. Prismant. LMR data on hospital admissions 1975-2000. Utrecht, 2003.
24. van Ballegooijen M, Boer R, van Oortmarssen GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JTN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteitsanalyse. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1993.
25. de Rijke JM, van der Putten HW, Lutgens LC, Voogd AC, Kruitwagen RF, van Dijck JA, Schouten LJ. Age-specific differences in treatment and survival of patients with cervical cancer in the southeast of The Netherlands, 1986-1996. *Eur J Cancer* 2002;38:2041-7.
26. van Ballegooijen M. Effects and costs of cervical cancer screening [proefschrift] Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1998.
27. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. KOPAC-B in beeld (CD) Nijmegen: Academisch Ziekenhuis St Radboud, 1997.

BIJLAGE

Definitielijst

Leeftijd	De leeftijd van de vrouw op 31 december van het betreffende jaar.
<i>Secundair uitstrijkje</i>	Wanneer binnen 4 jaar na een afwijkend uitstrijkje, een niet negatieve biopsie of een uitstrijkje van onvoldoende kwaliteit opnieuw een uitstrijkje wordt gemaakt en het vervolgonderzoek hierna volgens de richtlijnen nog niet is afgerond.
<i>Primair uitstrijkje</i>	Alle niet secundaire uitstrijkjes.
<i>Bevolkingsonderzoekuitstrijkje</i>	Een primair uitstrijkje met als geregistreerde aanleiding het bevolkingsonderzoek, in het jaar waarin de vrouw gegeven haar geboortjaar wordt uitgenodigd, of in de eerste maanden van het volgende jaar.
<i>Dekkingsgraad</i>	Het percentage vrouwen van wie tenminste één uitstrijkje in PALGA is geregistreerd in een bepaalde periode (3 of 5 jaar, afhankelijk van het screeningsinterval).
<i>Deelname</i>	Het percentage van de uitgenodigde vrouwen dat een bevolkingsonderzoekuitstrijkje heeft laten maken.
<i>Screeningsinterval</i>	De tijd verstreken sinds het vorige primaire uitstrijkje.
<i>Baarmoederhalskanker na negatieve screening (intervalcarcinomen in brede zin)</i>	Carcinomen na een negatief uitstrijkje, of na een positief uitstrijkje zonder een histologische bevestiging van (een voorstadium) van invasieve kanker, inclusief de door (een volgende) screening ontdekte gevallen.

Cytologische klassen²⁷

*Cytologisch sterk afwijkend
(Pap 3a2 of meer)*

Tenminste matige dysplasie in het plaveiselepitheel; minimaal matige atypie in het cilinderepitheel of tenminste geringe atypie in het endometrium zichtbaar ((KOP_{>4}A_{>3}C_{>5}).

*Cytologisch licht afwijkend
(Pap 2 of Pap 3a1)*

Plaveiselepitheelcellen die niet ernstiger afwijken dan geringe dysplasie of wanneer het cilinderepitheel niet erger afwijkt dan geringe atypie of als in het endometrium een atypische reparatiereactie zichtbaar is (KOP_{2,3,4}A₃C_{3,4,5}).

Cytologisch negatief (Pap 1)

Geen afwijkingen gevonden die mogelijk wijzen op (voorstadia van) baarmoederhalskanker (KOP₁A_{1,2} C_{1,2}).