



Screening in geboortecohorten met HPV-gevaccineerden binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg
Amsterdam UMC, afdeling Epidemiologie en Data Science

Uitgave december 2025

Inleiding

In 2009 is Nederland gestart met de humaan papillomavirus (HPV) vaccinatie van meisjes. In 2023 werden de eerste HPV-gevaccineerde vrouwen uitgenodigd voor deelname aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker (BVO BMHK). In de komende jaren zullen steeds meer vrouwen gaan instromen die eerder gevaccineerd zijn. Het risico op baarmoederhalskanker en hooggradige afwijkingen zal naar verwachting sterk dalen in deze cohorten. Om de balans tussen kosten, lasten en baten van het screeningsprogramma te waarborgen kan het wenselijk zijn om de screeningsintensiteit af te schalen voor gevaccineerde vrouwen of voor cohorten waarin zowel gevaccineerde als ongevaccineerde vrouwen deelnemen.

In opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) hebben het Landelijke Evaluatie BVO BMHK (LEBA) team van Erasmus MC en het modelleringsteam voor HPV en baarmoederhalskanker van Amsterdam UMC door middel van modellen onderzocht welk effect het aanpassen van een of meerdere screeningsronde(s) in het uitnodigingsschema (tot 45 jaar) heeft in deels-gevaccineerde cohorten. Het doel was om te bepalen welke interventies doelmatig zijn, en het effect van deze interventies in de praktijk inzichtelijk te maken.

Onderzoeksvragen:

1. Zijn er interventies mogelijk om de doelmatigheid van het beleid van de screening van geboortecohorten met HPV-gevaccineerden te verbeteren (uitgaande van volledige deelname en compliance aan het programma)?
2. Wat is de inschatting van het effect van het implementeren van deze interventies in de praktijk (uitgaande van onvolledige deelname en compliance aan het programma)?



De modellen van Erasmus MC en Amsterdam UMC zijn beide afgesteld op dezelfde epidemiologische gegevens uit Nederland, maar ze werken op verschillende manieren en zijn gebaseerd op verschillende aannames. Door de resultaten van de twee modellen te vergelijken kunnen robuustere conclusies worden getrokken. Wanneer beide modellen tot een vergelijkbare conclusie leiden, kan dit worden gezien als een sterker argument voor het aannemen van die conclusie dan wanneer maar één model was gebruikt.



Methode

In dit onderzoek werden 25 verschillende screeningstrategieën gemodelleerd over geboortecohorten 1993-2002. Zowel het Amsterdam UMC als het EMC hebben de analyses uitgevoerd met een combinatie van twee verschillende modellen: een hrHPV transmissiemodel en een kanker progressie model dat het ziektebeloop van HPV-infectie tot baarmoederhalskanker berekent. Er wordt naar deze twee modellen samen gerefereerd als het AUMC-model en het EMC-model (ook bekend als het STDSIM-MISCAN-Cervix model). (1-4)

Modellen

Een belangrijk verschil tussen de modellen is dat het achtergrondrisico op het krijgen van een baarmoederhalskanker hoger is in het AUMC-model dan in het EMC-model. Het achtergrondrisico is het risico dat iemand heeft op baarmoederhalskanker indien er geen screening plaats zou vinden. Deze aannames zijn niet te verifiëren in de huidige tijd in Nederland, omdat ze een niet bestaande situatie betreffen (i.e. een situatie zonder screening). Daarom kan niet gezegd worden welke van de twee modellen dit strategie het beste beschrijft, maar met kennis van deze verschillen in achtergrondrisico kunnen verschillen in de uitkomsten tussen de modellen wel deels verklaard worden.

Strategieën

Er zijn 25 alternatieve strategieën gesimuleerd en deze strategieën zijn vergeleken met het huidige programma (base case, BC) (Tabel 1). Bijna alle strategieën richten zich op het overslaan van één of twee rondes op leeftijd 30, 35 of 40 om zo dicht mogelijk bij het huidige screeningsprogramma te blijven. Dit vergemakkelijkt de mogelijke implementatie van een alternatieve (meer doelmatige) strategie. De strategieën verschillen van het huidige programma doordat ze één of meerdere rondes overslaan of van vaste rondes een flexibele ronde maken. In een flexibele ronde geldt dat een vrouw alleen wordt uitgenodigd indien zij de vorige ronde hrHPV-positief was of niet deelgenomen heeft, zoals in het huidige programma het geval is voor leeftijden 45 en 55. Eén van de strategieën is volledig risico-gebaseerd (RB), wat wil zeggen dat elke ronde tot en met 45 jaar flexibel is.

De strategieën zijn doorgerekend voor twee verschillende doelgroepen: gemengd cohort (GC) en gevaccineerd cohort (V). Terwijl een GC-strategie geldt voor alle vrouwen, gevaccineerd en ongevaccineerd, geldt een V-strategie alleen voor gevaccineerde vrouwen: ongevaccineerde vrouwen worden bij deze strategieën nog gescreend volgens het huidige schema. De strategieën worden niet alleen voor gevaccineerde maar ook voor

ongevaccineerde vrouwen doorgerekend omdat het screeningsprogramma wellicht ook voor ongevaccineerde vrouwen afgeschaald kan worden, mede door groepsimmunitet.

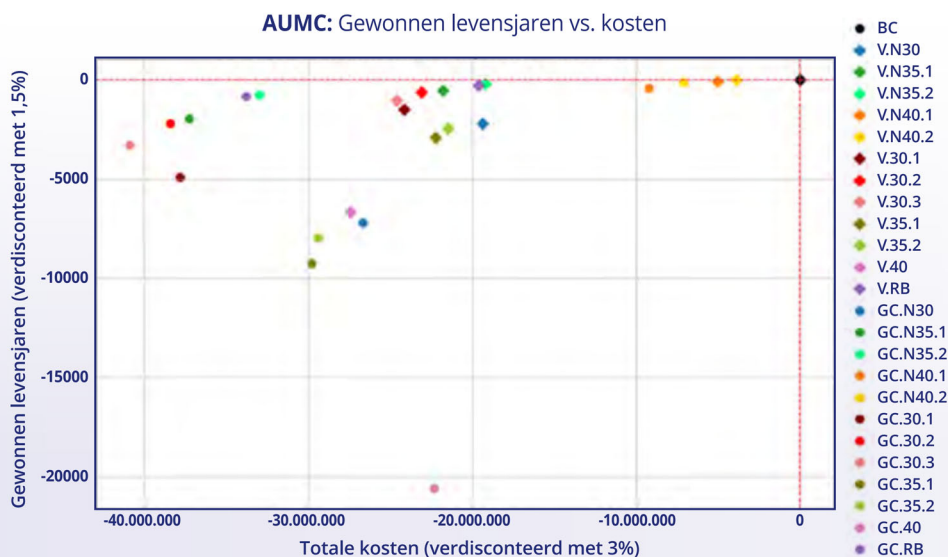
Alle 25 strategieën zijn in de hoofdanalyse doorgerekend onder volledige (100%) deelname. Daarnaast zijn de strategieën ook gemodelleerd onder onvolledige deelname, als onderdeel van sensitiviteitsanalyses.

Tabel 1 Strategieën die doorgerekend zijn voor de gemengde cohorten of alleen voor gevaccineerde vrouwen binnen deze cohorten. Het programma vanaf 45 jaar blijft ongewijzigd ten opzichte van de huidige screening.

Strategie	Uitleg
BC (Base case)	Het huidige programma
RB (Risk Based)	Risico gebaseerde strategie, vrouwen worden pas over 10 jaar uitgenodigd na een hrHPV-negatieve test ongeacht leeftijd
N30	Vrouwen worden niet uitgenodigd op 30-jarige leeftijd
N35.1	Vrouwen worden niet uitgenodigd op 35-jarige leeftijd
N35.2	Vrouwen worden niet uitgenodigd op 35-jarige leeftijd, tenzij de hrHPV-test op leeftijd 30 positief was
N40.1	Vrouwen worden niet uitgenodigd op 40-jarige leeftijd
N40.2	Vrouwen worden niet uitgenodigd op 40-jarige leeftijd, tenzij de hrHPV-test op leeftijd 35 positief was.
30.1	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 30-jarige leeftijd
30.2	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 30-jarige leeftijd en daarnaast op leeftijd 35 als de hrHPV-test op leeftijd 30 positief was
30.3	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 30-jarige leeftijd en daarnaast op leeftijd 40 als de hrHPV-test op leeftijd 30 positief was
35.1	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 35-jarige leeftijd
35.2	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 35-jarige leeftijd en daarnaast op leeftijd 40 als de hrHPV-test op leeftijd 35 positief was
40	Vrouwen worden alleen uitgenodigd op 40-jarige leeftijd

Uitkomstmaten

De mate waarin screeningsrondes zouden kunnen worden overgeslagen, hangt af van de afweging tussen de baten en lasten van screening, gesimuleerd door de modellen. De baten zijn het aantal voorkomen kankergevallen, gewonnen levensjaren (LY) en gewonnen Quality-Adjusted Life-Years (QALY's) (i.e. een levensjaar gecorrigeerd voor de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven). De lasten van screening zijn het aantal doorverwijzingen, de kosten en de (onnodig) ervaren ongerustheid van deelnemers. De kosteneffectiviteit wordt weergegeven in een Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Deze is berekend als de extra kosten per (QA)LY van een strategie ten opzichte van een goedkopere strategie. Hiermee wordt dus bepaald hoeveel een extra (QA)LY kost als een duurdere strategie doorgevoerd wordt. Omdat kosten en effecten in de toekomst minder waard zijn dan nu, tellen toekomstige kosten en effecten in screening minder zwaar mee; dit noemen we verdiscontering. Daarbij worden effecten ((QA)LY's) verdisconteerd met 1,5% en kosten met 3%.



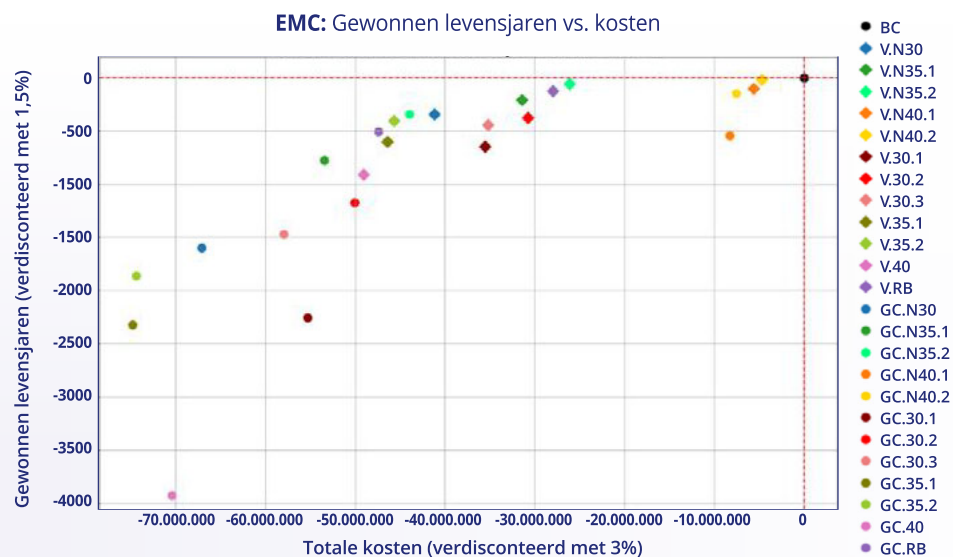
Figuur 1 Gewonnen levensjaren ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 1,5%) en kosten ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 3%) in het geval van volledige deelname aan het screeningsprogramma volgens het AUMC-model.

Belangrijkste resultaten

Volledige deelname

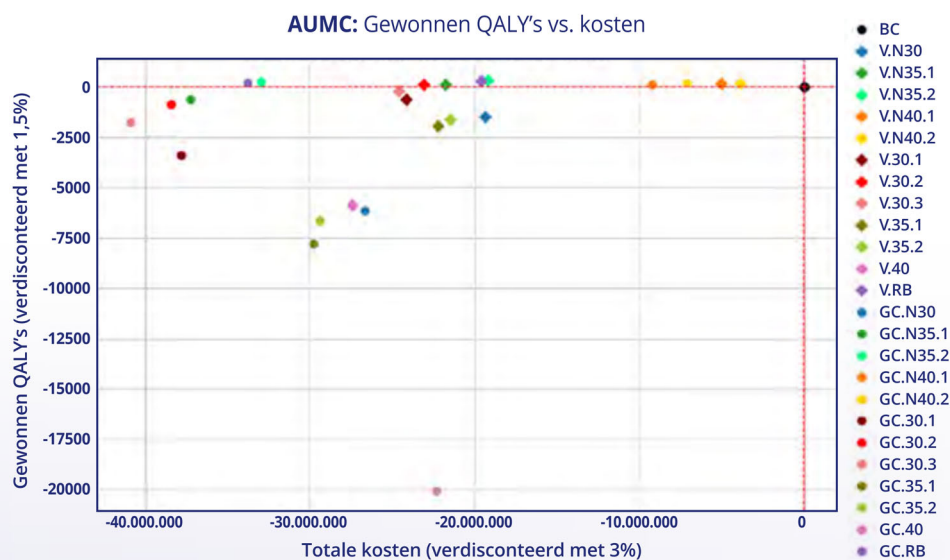
De vermindering van screeningsintensiteit leidt tot minder kosten en een verlies aan gewonnen levensjaren¹ (Figuur 1 en Figuur 2). Het verlies aan levensjaren bij afschaling is groter in het AUMC-model, doordat afschaling van screening hier tot meer kankergevallen leidt dan in het EMC-model. In het AUMC-model is de vermindering in kosten bij afschaling kleiner dan in het model van het EMC, omdat er meer kankergevallen optreden en de kosten voor diagnose en behandeling van kanker hoog zijn.

¹ De strategieën worden vergeleken met het huidige programma mét vaccinatie effecten. Elke vorm van kosteneffectieve afschaling van het screeningsprogramma leidt tot meer gewonnen levensjaren dan in een strategie zonder vaccinatie.



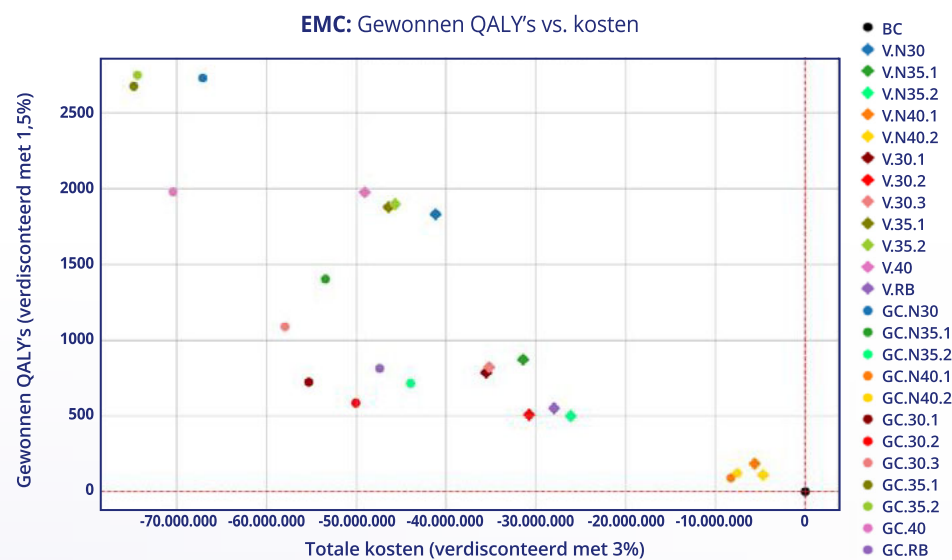
Figuur 2 Gewonnen levensjaren ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 1,5%) en kosten ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 3%) in het geval van volledige deelname aan het screeningsprogramma volgens het EMC-model.

In Figuur 3 en Figuur 4 staan het aantal gewonnen QALY's afgezet tegen de kosten per strategie vergeleken met het huidige programma voor het AUMC-model en het EMC-model, respectievelijk. Volgens het AUMC-model gaat het afschalen van het



Figuur 3 Gewonnen QALY's ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 1,5%) en kosten ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 3%) in het geval van volledige deelname aan het screeningsprogramma volgens het AUMC-model.
Afkortingen: QALY, Quality-Adjusted Life Year.

programma (meestal) gepaard met een verlies aan QALY's omdat er meer kankergevallen optreden. Volgens het EMC-model gaat het afschalen van het programma gepaard met QALY-winst omdat er minder (onnodige) onrust ervaren wordt bij screening.



Figuur 4 Gewonnen QALY's ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 1,5%) en kosten ten opzichte van het huidige programma (verdisconteerd met 3%) in het geval van volledige deelname aan het screeningsprogramma volgens het EMC-model.
Afkortingen: QALY, Quality-Adjusted Life Year.

Tabel 2 De kosteneffectiviteit van efficiënte strategieën bij volledige deelname, door het AUMC-model berekend. Voor de efficiënte strategieën is de Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) weergegeven, op basis van gewonnen levensjaren (LY) en voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's). Bij het berekenen van de ICER zijn de kosten en effecten verdisconteerd met 3% en 1,5%, respectievelijk.

Screeningstrategieën op de efficiëntiefrontier	ICER (kosten (€)/LY)	ICER (kosten (€)/QALY)
GC.30.3	Ref.	Ref.
GC.30.2	2.252	2.673
GC.RB	3.426	4.360
GC.N35.2	10.309	40.414
V.N35.2	24.264	148.624
V.N40.2	78.724	n.v.t.
BC	4.709.168	n.v.t.

Beide modelleringen laten zien dat de strategieën waarin afschaling wordt gebaseerd op hrHPV-testuitslag als zeer voordelig uit de analyse komen omdat deze kostenbesparend zijn en weinig verlies opleveren in aantal levensjaren t.o.v. het huidige programma (Tabel 2 en Tabel 3). De strategie waarbij alle hrHPV-negatieven op leeftijd 30 niet opnieuw worden uitgenodigd op leeftijd 35 (GC.N35.2), komt als meest kosteneffectief uit de

Tabel 3 De kosteneffectiviteit van efficiënte strategieën bij volledige deelname, door het EMC-model berekend. Voor de efficiënte strategieën is de Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) weergegeven, op basis van gewonnen levensjaren (LY) en voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's). Bij het berekenen van de ICER zijn de kosten en effecten verdisconteerd met 3% en 1,5%, respectievelijk.

Screeningstrategieën op de efficiëntiefrontier	ICER (kosten (€)/LY)	ICER (kosten (€)/QALY)
GC.35.2	Ref.	Ref.
GC.N35.1	19.196	n.v.t.
V.35.2	21.001	n.v.t.
GC.N35.2	27.586	n.v.t.
V.N35.2	62.978	n.v.t.
BC	454.546	n.v.t.

analyse van het AUMC-model als een gewonnen QALY €50.000 mag kosten. Bij het EMC-model wordt er bij iedere strategie QALY's gewonnen en kosten bespaard t.o.v. het huidige programma. Als er een grens van €50.000 per gewonnen LY aangenomen wordt, wijst het EMC-model de GC.N35.2 strategie, waarbij vrouwen op leeftijd 35 alleen uitgenodigd worden als ze hrHPV-positief waren in de vorige ronde, ook als optimaal aan.

Onvolledige deelname

De voorgaande analyse is uitgevoerd onder volledige (100%) deelname om het effect onder deelnemers aan screening in kaart te brengen. Omdat in de praktijk niet iedereen deelneemt, is ook een strategie onder onvolledige deelname doorgerekend. De analyse onder onvolledige deelname werkt met data van de opkomst binnen 18 maanden. Het onvolledige deelname strategie laat zien dat er verschillen ontstaan in conclusies van het EMC- en AUMC-model. Het EMC-model een blijft kostenbesparing zien voor elke strategie t.o.v. het huidige programma, terwijl het AUMC-model aangeeft dat grote afschaling leidt tot extra kosten door een hoger aantal kankergevallen (t.o.v. de hoofdanalyse) en daardoor hogere behandelkosten. Dit maakt afschaling in het AUMC-model minder doelmatig. Als een gewonnen (QA)LY €50.000 mag kosten, dan is het huidige programma het meest kosteneffectief volgens de ICER's (ICER BC: €22.409/LY en €32.892/QALY). De strategie die alleen screening afbouwt onder gevaccineerden op basis van hrHPV-testuitslag uit een vorige ronde (V.RB) blijkt het meest doelmatig in het AUMC-model wanneer een gewonnen (QA)LY €20.000 mag kosten. Bij het EMC-model blijft strategie GC.N35.2, waarbij vrouwen die hrHPV-negatief testen op leeftijd 30 niet nogmaals uitgenodigd worden op leeftijd 35, de meest doelmatige strategie.

Overige sensitiviteitsanalyses

De modellen die zijn gebruikt voor het modelleren zijn gebaseerd op verschillende aannames waarvan er hier enkele worden besproken. Aangezien er in de realiteit onzekerheden bestaan, wordt de robuustheid van de resultaten en conclusies getest via sensitiviteitsanalyses. Hierbij worden de analyses herhaald met één wijziging t.o.v. de hoofdanalyse. De hieronder genoemde aannames zijn getest in de vorm van een sensitiviteitsanalyse en gaven geen aanleiding om de conclusies te wijzigen:

1. *Zelftest gebruik*: een strategie met 100% zelftest gebruik veranderde voor beide modellen de conclusies niet.
2. *Testkarakteristieken*: in een strategie waarbij de sensitiviteit van de zelftest verhoogd of juist verlaagd was t.o.v. een hrHPV-test op een uitstrijkje werden bij beide modellen geen andere conclusies gevonden.

3. *Disutiliteiten*: hoewel het gebruik van internationale i.p.v. Nederlandse disutiliteitsset het aantal gewonnen QALY's per strategie veranderde, leidde dit voor beide modellen niet tot een andere conclusie.
4. *Verdiscontering*: ook deze analyse, waarbij 3% verdisconteerd werd op LY's en QALY's, gaf slechts een kleine verandering in de resultaten en geen aanleiding om conclusies aan te passen.

Er waren echter ook aannames die wel leidden tot een dusdanig groot verschil in resultaten dat het Amsterdam UMC zijn conclusies aanpaste:

1. Bij een strategie zonder groepsimmunitet veranderde in het AUMC-model de meest kosteneffectieve strategie naar een strategie met afschaling voor alleen gevaccineerde vrouwen.
2. Uit twee analyses met verhoogde en verlaagde deelnamegraad (t.o.v. onvolledige deelname) bleek dat de kosteneffectiviteit van afbouw van screening zeer afhankelijk is van deelname volgens het AUMC-model, wat voor andere conclusies zorgde.
3. Hoewel deelname in het EMC-model de kosteneffectiviteit beïnvloedt, blijven de conclusies onveranderd. In het geval zonder groepsimmunitet is het afschalen voor het gemengde cohort minder gunstig, maar blijft MC.N35.2 een kosteneffectieve optie.



Conclusie

Er zijn twee onafhankelijke modellen vanuit het Amsterdam UMC en Erasmus MC gebruikt om de doelmatigheid van afbouw van screening in gevaccineerde cohorten te berekenen. De instroom van gevaccineerde vrouwen in het BVO BMHK maakt het mogelijk het programma af te schalen. Beide modellen wijzen als beste strategie bij volledige screeningsdeelname die strategie aan waarbij gemengde cohorten op 35-jarige leeftijd alleen worden uitgenodigd als de hrHPV-test op 30-jarige leeftijd positief was (GC.N35.2). Dit zou betekenen dat vrouwen die op 30-jarige leeftijd hrHPV-negatief zijn, niet opnieuw uitgenodigd hoeven te worden op 35 jaar.

In het AUMC-model komen bij onvolledige deelname strategieën die alleen afschalen onder gevaccineerden (V.N35.2, V.N40.2 en V.RB) doelmatiger uit dan GC.N35.2. Het AUMC-model voorspelt namelijk dat in dit geval er verhoudingsgewijs te veel extra kankergevallen ontstaan als de vaste ronde op leeftijd 35 wordt afgeschaft voor ongevaccineerden dan wanneer deelname volledig is. Deze conclusie is afhankelijk van de opkomst die verondersteld wordt, ook op rondes vanaf 45 jaar. In het EMC-model is GC.N35.2 nog steeds het meest gunstig bij onvolledige deelname, ongeacht de precieze deelnamegraad.

Zowel het Erasmus MC als het Amsterdam UMC concluderen dat gevaccineerde vrouwen die op leeftijd 30 hrHPV-negatief testen niet opnieuw uitgenodigd te hoeven worden op leeftijd 35. Het Erasmus MC concludeert dat ook ongevaccineerde vrouwen die op leeftijd 30 hrHPV-negatief testen niet opnieuw uitgenodigd hoeven te worden op leeftijd 35. Het Amsterdam UMC concludeert dit niet door het grote extra aantal kankergevallen bij onvolledige deelname en bij een strategie zonder groepsimmunitet, met name onder ongevaccineerden.



Verklarende woordenlijst

- **Controleonderzoek:** cytologisch vervolgonderzoek waar personen indien nodig 6 maanden na het primair onderzoek voor werden uitgenodigd.
- **BVO BMHK:** bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
- **Disutiliteitenset:** ongerustheid, ongemak of ziektelast die mensen ervaren bij een situatie uitgedrukt in waardes van 0 tot 1.
- **Groepsimmunitet:** wanneer genoeg mensen in een bevolking immuun zijn voor een ziekte, waardoor de verspreiding van deze ziekte wordt beperkt.
- **hrHPV:** hoog-risico humaan papillomavirus; HPV-types met een hoog risico op het ontwikkelen van baarmoederhalskanker.
- **ICER:** Incremental Cost-Effectiveness Ratio: de extra kosten per (QA)LY van een strategie ten opzichte van een goedkopere strategie. Hiermee wordt dus bepaald hoeveel een extra (QA)LY kost als een duurdere strategie doorgevoerd wordt.
- **QALY:** Quality-Adjusted Life Year: een levensjaar gecorrigeerd voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in dat levensjaar door disutiliteiten in mindering te brengen op het levensjaar.
- **Verdiscontering:** omdat kosten en effecten in de toekomst minder waard zijn dan nu, tellen toekomstige kosten en effecten in screening minder zwaar mee. Dit wordt met een percentage per jaar toegepast.

Referenties

1. Kaljouw S, Jansen EEL, Schevenhoven V, de Kok I. Should the age range of the Dutch hrHPV-based cervical cancer screening program be broadened? A modelling study using cohort effects. *Int J Cancer*. 2025.
2. Matthijsse SM, Naber SK, Hontelez JAC, Bakker R, van Ballegooijen M, Lansdorp-Vogelaar I, et al. The health impact of human papillomavirus vaccination in the situation of primary human papillomavirus screening: A mathematical modeling study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202924.
3. Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, Diaz M, Sharma M, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7:H71-9.
4. MdC, Man I, Georges D, Saraswati LR, Bhandari P, Kataria I, et al. Health and economic effects of introducing single-dose or two-dose human papillomavirus vaccination in India. *BMJ Glob Health*. 2023;8(11).