

Effecten van vaccinatie en screening in Nederland

Achtergrondrapportage bij VTV2010 deelrapport 'Effecten van preventie'

Peter Achterberg
Henk van Kranen
Marina Conyn
Arjan Lock
Matthijs van den Berg

Contact:
Matthijs van den Berg
VTV
matthijs.van.den.berg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van VTV2010

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Inhoud

Voorwoord		4
1	Inleiding	5
2	Vaccinaties	6
2.1	Meningokokkenziekte	6
2.2	Mazelen	13
2.3	HPV	18
2.4	Hepatitis B	24
3	Screeningen	30
3.1	Borstkanker	30
3.2	Hielprik	36
3.3	Dikkedarmkanker	39
3.4	Baarmoederhalskanker	45
4	Uitleiding	50
Referenties		51

Voorwoord

Het VTV2010-deelrapport 'Effecten van preventie' is vooral gericht op de effecten van preventie gericht op de beleidspeerpunten van de afgelopen jaren (roken, overmatig alcoholgebruik, overgewicht, diabetes en depressie). Maar omdat preventie veel breder is dan alleen deze gebieden, gaat dat rapport in een bijlage ook in op de effecten van ziektepreventie en gezondheidsbescherming. Voor de preventiegebieden screening en vaccinatie is een aparte achtergrondstudie uitgevoerd. De bevindingen van deze achtergrondstudie leest u in voorliggend rapport.

Het onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met collega's van verschillende centra. Het hoofdstuk over vaccinaties is geschreven door Peter Achterberg, in samenwerking met Marina Conyn. Verder droegen bij: Marlies van Dam, Susan Hahné, Jacco Wallinga, Anna Lugner. Het hoofdstuk over screenings is geschreven door Henk van Kranen, in samenwerking met Arjan Lock. Verder droegen bij: Remco Reij, Nynke van der Veen, Eugenie Dekkers, Gerard Loeber, Wendy Rodenburg, Annemieke de Vries, Harmen Bijwaard, Paul van Gils, Martin Gommer, Renske Steenbergen (VUMC, Amsterdam), Chris Meijer (VUMC, Amsterdam), Peter Snijders (VUMC, Amsterdam), Ard den Heeten (AMC, Amsterdam en LRCB, Nijmegen).

1 Inleiding

Vaccinatie en screening georganiseerd in twee nationale programma's

In deze achtergrondrapportage bij het VTV2010-deelrapport 'Effecten van preventie' (Van den Berg & Schoemaker, 2010) beschrijven we de effectiviteit en effecten van twee belangrijke pijlers van de collectieve preventie in Nederland: vaccinatie en screening. Voor beide bestaat een nationaal programma: het rijksvaccinatieprogramma (RVP) en het nationaal programma bevolkingsonderzoeken (NPB). De massale poliovaccinatie naar aanleiding van de polio-epidemie van 1956/1957 wordt als startpunt van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gezien. Ruim vijftig jaar later omvat het RVP vaccinaties tegen een flink aantal infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, bof, mazelen, rodehond, pneumokokken, meningokokken C, Hib-ziekten, hepatitis B (alleen kinderen in risicogroepen) en HPV (de Melker et al., 2009). De uitvoering van het RVP staat onder regie van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. Het NPB is een recente bundeling van een aantal landelijke screeningsprogramma's (Kaderbrief screening, 2008). Deze worden door de rijksoverheid gefinancierd en vanuit het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM aangestuurd. Na proefbevolkingsonderzoeken in de jaren zeventig zijn in de jaren tachtig de landelijke bevolkingsonderzoeken naar borstkanker en baarmoederhalskanker ingevoerd. Inmiddels bestaat het NPB uit bevolkingsonderzoek naar borst- en baarmoederhalskanker, cascadescreening op familiale hypercholesterolemie, prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie, en neonatale screening op aangeboren aandoeningen (de hielprik) en gehoorafwijkingen.

Voor vaccinatie en screening geldt: koesteren en innoveren

In 2007 werd de VWS-nota 'Gezond zijn, gezond blijven' gepubliceerd. Een belangrijke beleidslijn in die kabinetsvisie op preventie en gezondheid is 'koesteren en innoveren': Gezondheidsbescherming en ziektepreventie kunnen met recht de 'dijkbewaking' van onze volksgezondheid genoemd worden. De samenleving moet deze verborgen parels van haar gezondheidszorg koesteren. Daarnaast moet de overheid alert blijven op nieuwe ontwikkelingen en veranderende omstandigheden, en blijven zoeken naar innovaties (VWS, 2007). Screening en vaccinatie zijn belangrijke vormen van ziektepreventie. Voor programma's als het RVP en het NPB betekent dit enerzijds het continueren van de bestaande programma's en anderzijds deze ook te versterken en vernieuwen. In dit rapport sluiten we aan bij de beleidslijn koesteren en innoveren door terug te kijken naar de effecten van een aantal bestaande vaccinaties en screenings en vooruit te kijken naar de mogelijkheden voor innovatie binnen de programma's.

Inhoud en opzet van dit rapport

In dit rapport worden op basis van literatuuronderzoek de effectiviteit (koesteren) en ontwikkelingen (innoveren) van een aantal vaccinaties en screenings beschreven. Het betreft vier vaccinaties (meningokokken C, mazelen, HPV en hepatitis B) en vier screenings (borstkanker, baarmoederhalskanker, dikkedarmkanker en de hielprik). Deze cases zijn geselecteerd in overleg met CIB en CvB. Per hoofdstuk wordt steeds een vaccinatie of screening beschreven volgens eenzelfde stramien. Het hoofdstuk begint met een korte inleiding waarna een beschrijving van de effectiviteit en kosteneffectiviteit volgt. Tenslotte worden een aantal mogelijke toekomstige ontwikkelingen beschreven.

2 Vaccinaties

2.1 Meningokokkenziekte

2.1.1 Inleiding

Meningokokkenziekte is ook besmettelijk via gezonde dragers

De bacterie *Neisseria meningitidis* veroorzaakt bij mensen de zogenaamde meningokokkenziekte, die in een deel van de gevallen zeer ernstig kan verlopen. Er zijn 13 verschillende varianten van de bacterie, de zogenaamde serotypen, die men onderscheidt op basis van de polysachariden in het bacteriekapsel. Het belangrijkste serotype in Nederland was groep B; rond het jaar 2000 kwam meningokokken groep C op. De bacterie bevindt zich bij de mens gewoonlijk in de neusholte. Daar kan de bacterie oppervlakkige infecties geven, die vaak zonder verschijnselen blijven. Besmetting kan gebeuren door inademen van microdruppeltjes, verspreid bijvoorbeeld bij hoesten, of via direct contact zoals zoenen. De bacteriën kunnen zich weken tot maanden in de neus- en keelholte handhaven zonder dat de drager ziek wordt. Ook zonder ziekteverschijnselen geldt dat degene die bacterie bij zich draagt en immuniteit opbouwt toch een besmettingsbron kan zijn voor anderen. Tijdens een epidemie varieert het percentage dragers in de bevolking van 5% onder jonge kinderen tot 35% onder tieners en jongvolwassenen. Slechts een klein deel wordt ziek.

Meningokokkenziekte kan zeer ernstig verlopen

Infecties met meningokokken kunnen zich op een aantal verschillende manieren manifesteren, bijvoorbeeld als meningitis (hersenvliesontsteking), als meningokokkensepsis (het verschijnen van de bacterie in de bloedbaan met de daaraan verbonden vaak ernstige complicaties) of als het syndroom van Waterhouse-Friderichsen (stoornis in de bloedsomloop met stollingen, shock en bijnierbloedingen). Berucht is de gegeneraliseerde bloedstolling bij meningokokkensepsis. Deze kan vervolgens leiden tot shock, orgaanfalen en het afsterven van ledematen. Meningitis komt bij ongeveer 85% van de gevallen voor en sepsis in ongeveer 15%. De eerste verschijnselen zijn vaak verkoudheid, hangerigheid en koorts. Een signaal dat duidelijk op ernstige ziekte wijst is nekstijfheid. Heel jonge kinderen kunnen luierpijn krijgen. Ze huilen dan heftig bij het verschonen. Echte alarmsymptomen zijn huidbloedinkjes die niet wegdrukbaar zijn. Na het opkomen van deze verschijnselen verergert de ziekte snel, met hoge koorts.

Zuigelingen, jonge kinderen en ouderen voornaamste risicogroepen

Meningokokkenziekte komt op alle leeftijden voor, maar zuigelingen, jonge kinderen (< 5 jaar), adolescenten en ouderen vormen de voornaamste risicogroepen. Bekende andere risicogroepen zijn eerstejaars studenten en militaire rekruten in verband met de grotere kans op overdracht in groepen met veel onderling contact, zoals in studentenhuizen, kazernes en op kampen. Daarnaast behoren ook personen met een verstoord immuunsysteem tot een risicogroep. Er is geen duidelijk verschil in de ernst en het verloop van meningokokkenziekte bij groep B of C. In beide gevallen bedraagt de sterfte gemiddeld tien procent, maar de sterftekans is belangrijk hoger bij sepsis (21%) dan bij meningitis (8%). Ongeveer tien procent van de patiënten ondervindt blijvende restverschijnselen, zoals neurologische schade, amputatie van ledematen en littekens (NKV, 2009A, GR, 2002, Dankert et al., 2001, Deuren et al., 2000). Die verschijnselen kunnen tot ernstige handicaps en langdurige opnames in een (revalidatie)instelling leiden.

Behandeling mogelijk maar komt vaak te laat: vaccinatie dus aangewezen

De tijd tussen besmetting en het uitbreken van de ziekte ligt meestal tussen één en drie dagen, maar kan soms tot tien dagen oplopen. Meningokokken zijn gevoelig voor antibiotica, maar omdat de ziekte snel verergerd, komt een antibioticumkuur vaak te laat om ernstige complicaties of sterfte te kunnen voorkomen. Vaccinatie is daarom een belangrijke optie voor de bestrijding van meningokokkenziekte en de door meningokokken veroorzaakte meningitis. Er was echter tot voor kort alleen een vaccin beschikbaar tegen meningokokken A, C, Y en W135. Dat waren typen die voor het ziektepatroon in Nederland niet erg belangrijk waren.

Rond 2001 toename van nieuwe gevallen van meningokokkeninfecties in Nederland

In de jaren negentig was er in Nederland sprake van een redelijk stabiele situatie met een gemiddeld aantal nieuwe meningokokkeninfecties (alle serotypen) van 3,7 per 100.000 inwoners per jaar (periode 1993-2000). Dat kwam overeen met rond de 550 infecties per jaar. In 2001 trad een stijging op naar 4,5 infecties per 100.000 inwoners, ofwel ruim 700 infecties per jaar (alle serotypen) (zie ook: Vermeer-de Bondt et al., 2004). In 1999, 2000 en een deel van 2001 (t/m oktober) werden er respectievelijk 80, 105 en 222 patiënten met meningokokken C-infectie geregistreerd. Het aandeel meningokokken C in het totaal van alle gevallen van meningokokkenziekte nam ook toe (van 14 via 19 naar 36 procent). De toename in meningokokkenziekte werd voornamelijk veroorzaakt door infecties met het serotype C. De meeste ziektegevallen door meningokokken C kwamen in de jaren rond 2000 voor in de leeftijdsgroepen 1-4 jaar en 15-18 jaar (Abbink et al., 2004). Ook sterfte aan meningokokkenziekte nam toe.

Vraag naar vaccinatie nam toe, maar welk vaccin was het meest geschikt?

De hiervoor geschetste relatief sterke toename van meningokokkenziekte bij kinderen, die ook gepaard ging met sterfte, zorgde in Nederland voor veel publieke onrust. Juist in die periode kwam er een nieuw meningokokken C-vaccin beschikbaar dat ingezet kon worden voor de bescherming van jonge kinderen. Het was een geconjugerd vaccin, dat anders dan de eerdere polysaccharide vaccins ook bij jonge kinderen goede bescherming kon opwekken. Het werd toegepast bij de bestrijding van clusters van meningokokken C-ziekte. In september 2001 informeerde de minister van Volksgezondheid de Kamer over enkele sterftegevallen door meningokokken C-infecties in Brabant, die volgens de brief ook veel ongerustheid onder de bevolking hadden gezaaid (VWS, 2001).

Vaccinatie in versnelling

In januari 2002 adviseerde de Gezondheidsraad over de mogelijkheid van vaccinatie tegen groep C-meningokokken (GR, 2002). De GR adviseerde om vaccinatie tegen meningokokken C zo snel mogelijk in te voeren voor alle jonge kinderen. Gezien het feit dat de incidentie van groep C-meningokokkenziekte een tweede piek kent onder adolescenten, gaf de GR prioriteit aan vaccinatie van oudere kinderen en adviseerde daarom om eenmalig een inhaalprogramma uit te voeren voor alle kinderen tot en met 18 jaar, waarna de vaccinatie voor jonge kinderen in het RVP zou kunnen worden opgenomen. Voor de vaccinatie van deze jonge kinderen verkende de GR enkele alternatieven. Naast de drie vaccinaties op zeer jonge leeftijd (2-5 maanden: scenario 1) zou de vaccinatie ook kunnen plaats vinden door twee injecties rond 5-6 maanden (scenario 2) of door één injectie kort na het bereiken van de leeftijd vanaf één jaar (scenario 3). Hoewel vaccineren op de jongste leeftijd in termen van gezondheidswinst effectiever zou zijn, waren er ook bezwaren tegen zo'n vroege en driemaalige vaccinatiestrategie, bijvoorbeeld overbelasting van het RVP. Er vinden op die jonge leeftijd immers al andere vaccinaties plaats. Deze bezwaren wogen zwaar in de ogen van de Gezondheidsraad. Besloten werd tot een grootschalige vaccinatiecampagne in 2002 van alle kinderen van 1 tot en met 18 jaar en

aansluitend opname in het RVP op de leeftijd van 14 maanden, waarbij met één dosis vaccin (één prik) kon worden volstaan.

Gekozen strategie: alle kinderen van 14 maanden plus inhaalcampagne jongeren

In juni 2002 is met medenemen van alle overwegingen rond belasting van het RVP, veronderstelde kosteneffectiviteit en de noodzakelijke aandacht voor publieksvoorlichting, een landelijke vaccinatiedcampagne tegen meningokokken C gestart met een geconjugueerd vaccin voor alle kinderen van één tot en met 18 jaar. Na deze grootschalige inhaalcampagne is in september 2002 de reguliere vaccinatie tegen meningokokken C bij jonge kinderen opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Momenteel wordt deze vaccinatie gelijk toegediend met de eerste BMR-prik (tegen bof, mazelen en rodehond), maar op een andere plek van het lichaam.

2.1.2 Effectiviteit

Veilig en effectief vaccin gekozen

De GR gaf in haar eerder genoemd advies (GR, 2002) aan dat er een goed kandidaat-vaccin voor meningokokken C bestond. Dat vaccin werd al grootschalig in het Verenigd Koninkrijk toegepast en het was 'buitengewoon' effectief gebleken met een geringe frequentie van bijwerkingen (Miller et al., 2001). Wel was het mogelijk dat vaccinatie (driemaal) op zeer jonge leeftijd effectiever zou zijn dan de nu gekozen strategie van vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden. Kinderen blijven dan immers in hun eerste levensjaar onbeschermd anders dan door eventueel opgetreden groepsimmunitet en de reductie van de infectiedruk door de massale vaccinatie van oudere kinderen en jongeren.

Mogelijke gezondheidswinst en bijwerkingen vooraf gekwantificeerd

Om effectief te zijn diende een vaccinatiedgraad van 96% bereikt te worden bij vaccineren op de leeftijd van 14 maanden. Dat kwam overeen met de geldende vaccinatiedgraad van het RVP. Men rekende erop dat een vaccinatiedgraad van 90% de inhaalvaccinatiedcampagne effectief zou maken. Er werd daarbij verondersteld dat het vaccin twintig jaar bescherming zou bieden met een 'conservatief' ingeschatte beschermingsgraad van 90%. Uitgaande van de indertijd meest recente cijfers over het vóórkomen (in 2001) van meningokokken C-infecties zoals die geregistreerd waren bij het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (Universiteit van Amsterdam en RIVM) werd een jaarlijkse incidentie van 300 nieuwe gevallen aangenomen. Daarbij werd verondersteld dat er in die registratie sprake is van 20% onderrapportage, d.w.z. het totaal aantal nieuwe gevallen van meningitis C zou per jaar 360 bedragen. Het aantal daarmee verbonden gevallen van meningitis, sepsis, shock en neurologisch problemen (doofheid, verstandelijke beperking, toevallen, spasticiteit), fysieke gevolgen (o.a. amputaties) en sterfte werden ingeschat op grond van een review van de bestaande literatuur. Aangenomen werd dat het vaccin effectief de gewenste immunologische effecten zou hebben bij de gevaccineerde groep en dat deze parameters in voldoende mate en (redelijk) duurzaam zouden veranderen. Ook werd aangenomen dat het aantal gemelde bijwerkingen niet groot zou zijn. Zo werd bijvoorbeeld op grond van ervaringen in het Verenigd Koninkrijk verondersteld dat er per 2875 doses 1 negatief bijeffect zou optreden met 1 anafylactische reactie per 500.000 doses. Vaccinatie zou volgens deze modelberekeningen jaarlijks ongeveer 20 sterfgevallen en 10 gevallen van ernstige restverschijnselen kunnen voorkomen. Door een inhaalprogramma kunnen 228 sterfgevallen en 92 gevallen van ernstige restverschijnselen (neurologische afwijkingen en amputaties) vermeden worden (GR, 2002). Vaccinatie op de leeftijd van 12 à 14 maanden was, zoals eerder al aangegeven, gemakkelijker in overeenstemming te brengen met de opbouw van het bestaande RVP dan vaccinatie op vijf en zes maanden. Wel kunnen er met dat schema minder ziektegevallen en sterfgevallen voorkomen worden dan bij vaccinatie op jongere leeftijd. Het gaat dan naar schatting om enkele sterfgevallen per jaar minder, ongeveer vijf procent van het totaal (GR, 2002).

2.1.3 **Kosteneffectiviteit**

Aannames bij kosteneffectiviteitsberekening

Voor de bepaling van de gewenste kosteneffectiviteit en toelaatbaarheid in de Nederlandse situatie heeft de GR een aantal scenario's laten doorrekenen. De daarbij gehanteerde en aan de GR voorgelegde modelbenadering en aannames zijn later in detail gepubliceerd (Welte et al., 2004). Bij de berekening van de te behalen gezondheidswinst door vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden werden een aantal berekeningen gemaakt waarbij diverse aannames gemaakt werden over kwaliteit van leven, effectiviteit van de vaccinatie en kostencomponenten. Er werden verloren levensjaren berekend, evenals QALY's (Quality Adjusted Life Years), zoals gevraagd door het Nederlandse beleidsproces. De verloren levensjaren werden berekend uitgaande van de levensverwachting van de gemiddelde Nederlander op dat moment, d.w.z. 77 jaar. Voor de berekening van het verlies aan kwaliteit van leven en de duur van dat verlies werd teruggegrepen op bestaande data over kwaliteit van leven bij specifieke ziekten en aandoeningen, die in eerder Nederlands onderzoek door experts bepaald waren. Zowel directe kosten (medische en niet medische) als indirecte kosten (verlies aan arbeidsuren, bijvoorbeeld van ouders van zieke kinderen of door begeleiding bij de inhaalvaccinatie) werden in de kostenberekening meegenomen. Er werd een complexe methode gevolgd om 'ouderschap en beschikbaarheid' en de relatie met mogelijk verlies aan arbeidsuren met voldoende nauwkeurigheid in te schatten (Welte et al., 2004). Naast kosten door het vaccineren (kosten van het vaccin en van vaccineren, kosten omdat ouders niet of minder werken als ze hun kind begeleiden of als het kind ziek is) zijn er ook besparingen. Belangrijke kostenbesparing komen voort uit het minder voorkomen van ernstige neurologische gevolgen van meningokokkenziekte, die tot langdurige institutionalisering kunnen leiden.

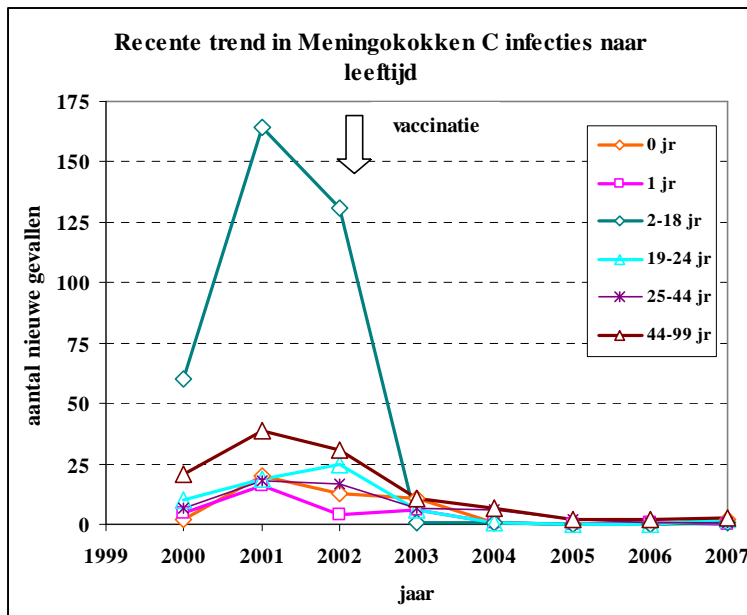
Kosteneffectiviteit van vaccinatie op 14 maanden en van de inhaalcampagne

De kosteneffectiviteit van één keer vaccineren op de leeftijd van 14 maanden werd geschat op €2200-2400 per gewonnen levensjaar (Welte et al., 2004). Voor ieder jaarlijks vaccinatiecohort werden daarmee 1392 levensjaren gewonnen, of 1649 QALY's, afhankelijk van de gekozen aannames over incidentie, sterfte en ziektegevolgen. De kosteneffectiviteit van de inhaalvaccinatie werden geschat op €13.200 tot 17.700 per gewonnen levensjaar en de inhaalcampagne zou in een 'baseline' scenario 12.003 gewonnen levensjaren opleveren (14.223 QALY's). Zo'n inhaalprogramma draagt mogelijk ook bij aan het ontstaan van groepsimmunitet en dat zou de kosteneffectiviteit verder verbeteren. Samengevat, wanneer de veronderstelde aannames ten aanzien van de kosten zouden blijken te gelden en de veronderstelde gezondheidswinst ook wordt geboekt, heeft de gekozen strategie voor de meningokokken C-vaccinatie (d.w.z. routine vaccinatie plus inhaalcampagne) een gunstige verhouding tussen kosten en effecten.

2.1.4 **Gezondheidswinst**

Sterk gedaalde ziekte-trend na invoering vaccinatie

Na de introductie van het vaccin is de incidentie van meningokokken C-ziekte in alle leeftijdsgroepen onmiddellijk sterk gedaald (De Greeff et al., 2003) (Zie figuur 3.1). Vervolgens werden er bijvoorbeeld in 2007 in Nederland nog maar 9 gevallen van invasieve meningokokken C-ziekte gerapporteerd. Twee daarvan kwamen voor bij kinderen tussen de 7 en 9 maanden, die nog niet gevaccineerd waren. Een derde geval trad op bij een ongevaccineerd kind van 7 jaar oud. De 6 andere gevallen traden op bij niet-gevaccineerde volwassenen. Tot en met 2007 werden ná de introductie van de MenC-vaccinatie in het RVP géén gevallen van meningokokken C-ziekte meer gemeld bij personen die gevaccineerd waren (De Melker en Van Lier, 2009).



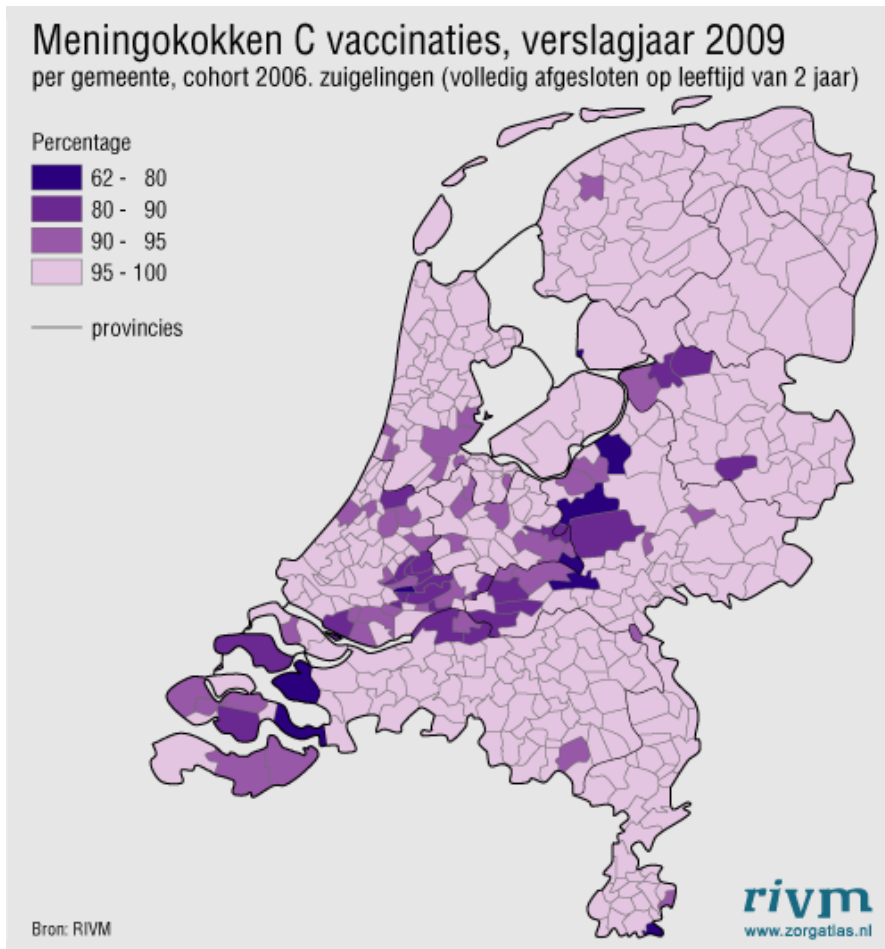
Figuur 3.1: Trend in meningokokken C-infecties voor en na invoering van vaccinatie (Bron: De Melker & Van Lier, 2009)

Ook sterfte aan meningokokken C-ziekte sterk gedaald

Ook het aantal bij het CBS geregistreerde gevallen van sterfte aan meningokokken C-ziekte is de laatste jaren, beginnend in 2003, sterk gereduceerd. De CBS data gaven voor de jaren 1996 t/m 2002 een aantal van 62 sterfgevallen (gemiddeld bijna 9 per jaar) t.g.v. meningokokken C-infectie en voor de jaren 2005 t/m 2007 een totaal van 6 gevallen (gemiddeld 2 per jaar). De compleetheid van de sterfteregistratie is op dit lagere niveau van detail van de codering echter minder betrouwbaar en onderregistratie is mogelijk. In de jaren 2005-2007 werden in totaal nog 24 sterfgevallen door meningokokkenziekte (alle typen samen) gemeld.

Vaccinatiegraad Nederlandse zuigelingen voldoende hoog

De vaccinatiegraad voor meningokokken C is vrij hoog in Nederland en bedroeg in 2006 (94,8 %), daarna verder licht oplopend tot 96,0 % in 2009 (Van Lier et al., 2009). Toch is de vaccinatiegraad voor meningokokken C in Nederland nog niet optimaal. Die vertoont enige geografische spreiding volgens het zogenaamde 'bible-belt' patroon. In Nederland bestaat er bij enkele speciale groepen, waaronder religieuze groepen, groepen met een antroposofische overtuiging en een groep 'kritische en verontruste' ouders, een weerstand tegen vaccinatie. Het geografische spreidingspatroon voor meningokokken C-vaccinatie in figuur 3.2 vertoont eenzelfde spreidingspatroon als de verspreiding van (vooral) de religieuze groepen met bezwaren tegen vaccinatie over Nederland.



Figuur 3.2: Vaccinatiegraad voor Meningokokken C in Nederlandse gemeenten (2009)

Ook vaccinatiegraad eenmalige inhaalcampagne goed

Tijdens de landelijke inhaalcampagne zijn ongeveer 3 miljoen vaccinaties verricht en waren 3,6 miljoen kinderen en jongeren aangeschreven (vaccinatiegraad 82,8%). Voorafgaand aan de campagne waren echter al ruim 400.000 kinderen uit de doelgroep op particulier initiatief gevaccineerd. Onduidelijk is wel welk deel hiervan aan zuigelingen is toegediend (met drie doses per kind). De totale vaccinatiegraad komt hiermee op ongeveer 94% uit. Van de aangeschreven kinderen maakte 1% bezwaar tegen de vaccinatie, waarvan 0,1% om medische redenen, 0,4% om principiële en 0,5% om andere redenen (Vermeer-de Bondt et al., 2004).

Bijwerkingen van de eenmalige inhaalcampagne

Het proces werd ook intensief bewaakt op veiligheid door het RIVM, gesteund door een grote meldingsbereidheid bij de verantwoordelijke GGD-en (Vermeer-de Bondt et al., 2004). De uiteindelijke meldgraad bedroeg 5,1/10.000, dat is 1 op 1960 vaccinaties. Van de in totaal 1512 meldingen betrof het overgrote deel niet-ernstige verschijnselen. Een zeer klein deel van de meldingen betrof ernstige ziektebeelden (105 meldingen). Daarvan waren er 41 als bijwerking van de vaccinatie te beschouwen maar de overige ernstige ziektebeelden hadden een andere achterliggende oorzaak. Van de 41 ernstige gevallen van bijwerking van de vaccinatie ging het bij 17 kinderen om heftige lokale (huid) reacties, bij 3 om stuipen met koorts, bij 7 om atypische aanvallen en bij 14 kinderen om zeer hoge koorts (hoger dan 40,5). In al deze gevallen herstelden de kinderen volledig. Bij de overige 61

meldingen met een ernstig ziektebeeld was sprake van een andere oorzaak voor de klachten en was er daarom sprake van een toevallige samenloop van vaccineren en het optreden van het ziektebeeld. Het RIVM concludeerde in 2004 dat de inhaalcampagne van 2002 als uiterst veilig kon worden geclassificeerd (Vermeer-de Bondt et al., 2004). Eerder was ook voor het Verenigd Koninkrijk geconcludeerd dat het meningokokken C-vaccinatieprogramma daar veilig was (Campell et al., 2001 en Miller et al., 2001). Wel dient onderzocht te worden in hoeverre de opgebouwde immuniteit blijvend is en of mogelijk boosterimmunisaties nodig zijn.

2.1.5 Koesteren en innoveren

Adviseringsproces: koesteren van het RVP

De advisering over en invoering van de vaccinatie tegen meningitis C in 2001-2002 gebeurde snel en solide, maar onder hoge maatschappelijke druk, die ontstond door de ernst van de ziekte, waarbij er soms wekelijks sterfgevallen onder jongeren optraden. Er was dan ook geen sprake van een duidelijk merkbare ‘anti-vaccinatie stemming’ Ondanks de snelheid van advisering werd het advies mede gebaseerd op een vrij gedetailleerde kosteneffectiviteitanalyse en werd rekening gehouden met aspecten van het te kiezen vaccinatieschema die mogelijk ongewenste druk op het RVP zouden kunnen leggen. Het RVP is een groot goed dat daarom door de Gezondheidsraad, het ministerie van VWS en het RIVM gekoesterd wordt.

Effectiviteit van vaccin en vaccinatieschema goed vanuit internationaal perspectief

Nederland heeft met zijn keuze voor een geconjugeerd vaccin en een relatief ‘late’ vaccinatie (1 prik op 14 maanden plus een inhaalcampagne onder adolescenten) op dit moment een hoge graad van bescherming bereikt en de gelijktijdige daling in incidentie en sterfte zijn ronduit spectaculair te noemen. De bereikte vaccinatiegraad bij de meningokokken C-vaccinatie in het RVP is hoog, maar kan idealiter hoger. De inhaalcampagne had ook een hoog bereik (ongeveer 94 %). Gezien het bekende geografische spreidingspatroon van de vaccinatiegraad over Nederland lijkt de ‘klassieke weerstand’ tegen vaccinatie, onder andere bij godsdienstige groepen, ook voor meningokokken C-vaccinatie op te gaan.

Bescherming tegen meningokokken C: breed maar niet compleet

Op dit moment is een deel van de Nederlanders tegen meningokokken C gevaccineerd en actief beschermd, maar een ander deel niet. Door het gekozen vaccinatieschema zijn in Nederland ook kinderen jonger dan 14 maanden niet actief beschermd. Via het optreden van groepsimmuniteit zouden deze groepen in principe ook beschermd kunnen worden. Ook ouderen zullen nog lang tot de risicogroepen kunnen behoren. Een alternatief zou zijn om ouderen en ook zeer jonge kinderen alsnog te vaccineren. Daarvoor zou echter eerst de incidentie in die groepen nader onderzocht moeten worden.

Bescherming serologisch bewaken

De effectiviteit van een vaccin is mede afhankelijk van de vraag of het infectieuze agens waartegen het gericht is niet met de tijd verandert of dat door het wegvallen van het betreffende serotype van het agens andere serotypen misschien frequenter gaan voorkomen. Dan zou er mogelijk een andere vaccinatiestrategie nodig zijn of moet overwogen worden te innoveren door het vaccin uit te breiden tot andere serotypen van hetzelfde agens. Een duurzame serologische monitoring blijft daarom noodzakelijk.

Andere serotypes van meningokokkenziekte blijven bron van onzekerheid

In Nederland lijkt op dit moment eigenlijk alleen het meningokokken B-serotype nog een mogelijke bedreiging op populatie niveau te kunnen vormen. Maar juist rond serotype B laten de vaccinontwikkelingen echter nog op zich wachten, mogelijk door de aanwezigheid van meerdere

subserotypes, waarvoor wel 'taylor-made' vaccins mogelijk lijken (zie: Pace, 2000). Onzeker blijft of type B zich in de toekomst in Nederland nog in ernstige verheffingen zal manifesteren en daarmee of innovatie van de huidige vaccinatiestrategie nog nodig zal worden. Daarnaast blijft belangrijk dat specifieke groepen reizigers (Hadji) zich tegen specifieke serotypes (Men A en Men-135) inenten voor ze afreizen naar Mekka om zich persoonlijk te beschermen en nieuwe epidemieën bij terugkeer te voorkomen. In veel andere landen in de wereld worden de andere serotypen frequent gezien (bijvoorbeeld A in Azië en Afrika) en komen nog regelmatig grote uitbraken van meningitis voor. Recente vaccinontwikkelingen zijn veelbelovend voor de mogelijke bestrijding van meningokokkenziekte in ontwikkelingslanden, waar de ziekte nog steeds een 'major killer' is. Een grotere bescherming in die landen beperkt ook de kans op verspreiding van andere meningokokken types naar Europa. Langs indirecte weg kan een Nederlandse internationale financiële contributie richting ontwikkelingslanden, bijvoorbeeld via steun aan de WHO of UNICEF, dus in de toekomst ook bijdragen aan onze gezondheid.

2.2 Mazelen

2.2.1 Inleiding

Mazelen is een zeer besmettelijke virusinfectie

De veroorzaker van de ziekte die we mazelen noemen, is een zeer besmettelijk luchtwegvirus, het zogenaamde *morbillivirus*, dat alleen bij mensen voorkomt. Het mazelenvirus verspreidt zich via direct contact, via druppeltjes in de lucht, maar ook over grotere afstanden. Elk ziektegeval kan tot tien of meer nieuwe besmettingen leiden. Mazelen is al extreem besmettelijk in de allereerste fase, voordat het meest bekende symptoom, de huiduitslag, zich vertoont. Die besmettelijkheid houdt aan tot vier dagen na het optreden van die huiduitslag. De periode tussen besmetting met het mazelenvirus en de eerste verschijnselen van de ziekte duurt 8-12 dagen.

Ziekteverschijnselen bij mazelen

Mazelen begint met koorts, hoesten, verkoudheid en rode ogen (conjunctivitis). In het vroege stadium ontstaan er soms vlekjes aan de binnenkant van de wangen. Die vlekjes zijn wit met een rode stip. Kinderen zijn vaak erg ziek (algehele malaise). Binnen enkele dagen verschijnt een huiduitslag in gezicht, nek en hals. Daarna kan de koorts verder stijgen. De uitslag zakt geleidelijk af naar het onderlichaam. Eerst zijn het grote en kleine vlekken. Die vervloeien daarna tot een vrijwel egale roodheid. De vlekken liggen voelbaar op de huid. De verkoudheid kan overgaan in een bronchitis of longontsteking (pneumonie).

Ernstige complicaties en sterfte bij mazelen

Bij mazelen is er gedurende ongeveer zes weken ook sprake van een verzwakte immunologische afweer. Er kunnen zich in die periode ernstige complicaties voordoen, zoals een oorontsteking (5 -10 % van de gevallen), die soms wordt gevolgd door blijvende doofheid. Ook kan een levensbedreigende longontsteking ontstaan, die wordt veroorzaakt door het mazelenvirus met al dan niet daarbovenop een bacteriële infectie. Zo'n combinatie komt in 1- 5 % van de gevallen voor. Een andere gevreesde complicatie is acute hersenontsteking (encefalitis) met vaak blijvende hersenschade, die zich kan uiten via epileptische toevallen of door een verstandelijke handicap. Deze ernstige complicatie treedt op bij circa 1 op de 1.000 – 2.000 gevallen van mazelen. Bij naar schatting 1 op de 1.000 – 3.000 gevallen is er sprake van een dodelijke afloop. Zwangere vrouwen kunnen een miskraam of vroeggeboorte krijgen bij een mazeleninfectie.

Zeer ernstige complicaties kunnen nog jaren na de mazeleninfectie optreden

Een bijzonder zeldzame complicatie van mazelen (1 op 100.000 gevallen) is subacute scleroserende panencefalitis (SSPE). Dit wordt veroorzaakt door een langzaam voortschrijdende mazeleninfectie van de hersenen. Jaren na een ogenschijnlijk normaal verlopen mazeleninfectie ontstaan dan toenemende gedragsafwijkingen. De patiënt raakt in een vegetatieve toestand en overlijdt na maanden tot jaren. Er zit gemiddeld ongeveer acht jaar tussen de oorspronkelijke mazeleninfectie en het ontstaan van SSPE.

Wereldwijd is mazelen nog een groot probleem

In ontwikkelingslanden, waar mazelen vaak samengaat met vitamine A-deficiëntie en ondervoeding, kan mazelen tot veel meer ernstige complicaties en een veel hogere sterfte (25%) leiden. Wereldwijd is mazelen één van de belangrijkste oorzaken van kindersterfte. De WHO schat dat mazelen infecties verantwoordelijk zijn voor 50 tot 60% van de totale vermijdbare kindersterfte door ziekten die eigenlijk door vaccinaties te voorkomen zijn. Mazelen is in ontwikkelingslanden de belangrijkste oorzaak van vermijdbare blindheid. Er sterven per jaar in de hele wereld nog ongeveer één miljoen mensen aan (de gevolgen van) mazelen. De WHO heeft als doel gesteld om mazelen in Europa per 2010 uit te roeien.

Zonder vaccinatie krijgt iedereen ooit mazelen

Uit sero-epidemiologisch onderzoek in Noorwegen bleek dat 97% van de Noren, die geboren waren voor de introductie (in 1969) van de mazelenvaccinatie in Noorwegen daarvoor ooit al mazelen hadden gehad (Lovoll & Sandbu, 2002). Het is logisch te veronderstellen dat vrijwel alle kinderen in een land op enig moment mazelen zullen doormaken wanneer er niet gevaccineerd wordt. Personen die ooit mazelen als ziekte hebben doorgemaakt zijn voor de rest van hun leven beschermd tegen een nieuwe mazeleninfectie. Dat zijn vrijwel alle in Nederland geboren personen die geboren zijn vóór 1970. Pasgeborenen zijn tot een leeftijd van zes tot negen maanden ook nog niet vatbaar voor mazelen, omdat ze beschermd worden door antistoffen die ze van hun moeder meekregen. Vaccinatie is een andere mogelijkheid om bescherming tegen mazelen op te wekken.

Mazelenvaccinatie in Nederland onderdeel RVP via de BMR-vaccinatie

In Nederland maakt vaccinatie tegen mazelen sinds 1976 deel uit van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Het mazelenvaccin werd in de eerste jaren toegediend als los vaccin, maar is vanaf 1987 onderdeel van de zogenaamde BMR-combinatievaccin (Bof – Mazelen – Rodehond). Momenteel wordt die vaccinatie in twee doses toegediend, op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar.

Mazelen in Nederland vooral risico voor niet-gevaccineerden

In juni 1999 stak in Nederland rond de gemeente Rhenen een nieuwe mazelenepidemie de kop op en deze verspreidde zich snel over de zogenaamde 'bible-belt', het gebied in Nederland waar relatief veel mensen vaccinatie van hun kinderen weigeren. In die epidemie traden in totaal meer dan 3000 gevallen van mazelen op tussen juni 1999 en mei 2000 (Van den Hof et al, 2002). Verreweg de meeste gevallen kwamen voor bij mensen die niet gevaccineerd waren. Een zeer klein deel bleek 1 keer gevaccineerd of was jonger dan 15 maanden, d.w.z. te jong voor vaccinatie en niet beschermd door antistoffen van de moeder. Tijdens deze epidemie werden ongeveer 150 kinderen met mazelen in het ziekenhuis opgenomen (normaal ongeveer 10 per jaar) en stierven drie kinderen aan de gevolgen van de ziekte. Hierbij dient te worden opgemerkt dat bij een mazelenuitbraak in Nederland meestal nog erg veel gevallen ongemeld blijven en ziekenhuisopnames zijn dus het topje van de ijsberg.

2.2.2 Effectiviteit

Mazelenvaccinatie geeft hoge beschermingsgraad, maar vaccinatiegraad voldoet niet in alle Nederlandse regio's volgens WHO-norm

Mazelenvaccinatie geeft in Nederland bij meer dan 95% van de ingeënte personen een goede persoonlijke bescherming. De nog incidenteel voorkomende verheffingen van mazelen in Nederland leiden vrijwel alleen tot infecties bij niet-gevaccineerde of nog niet volledig gevaccineerde personen. Voor BMR lag het vaccinatiepercentage op 2-jarige leeftijd in 2008 in tien van de twaalf Nederlandse provincies op een percentage hoger dan 95% en er kwamen zelfs vier provincies boven de 97% uit. Voor wat betreft BMR bij schoolkinderen (op 10-jarige leeftijd) lag in 2008 het vaccinatiepercentage in vijf van de twaalf provincies boven de 95%, waarvan één provincie boven de 97% uitkwam (Van Lier et al., 2009). In drie provincies lag de vaccinatiegraad onder de door de WHO aangescherpte norm van 95% (Gelderland (88,3%), Zeeland (88,5%) en Flevoland (89,6%)).

BMR-vaccinatie geeft slechts beperkt bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, d.w.z. complicaties die in de tijd direct volgen op de vaccinatie, treden overall ter wereld op, maar komen uiterst zelden voor en zijn bij nader onderzoek meestal niet causaal toe te schrijven aan het vaccin. In Nederland wordt het RVP en de bij de verschillende vaccinaties optredende bijwerkingen intensief door het RIVM gemonitord en openbaar gemaakt. Het BMR-vaccin is een zogenoemd 'levend verzwakt' vaccin en het vaccinvirus kan lichte mazelen-achtige verschijnselen veroorzaken (vaccinitis). Bijwerkingen zijn vrijwel altijd mild en kort van duur en beginnen meestal 5 - 12 dagen na de vaccinatie. Van de gevaccineerde kinderen wordt 5-10 % na de eerste BMR-prik hangerig, krijgt koorts en/of huiduitslag en dat duurt dan gemiddeld 1 tot 2 dagen. Veel minder kinderen krijgen hoge koorts en heftige huiduitslag. Bij heel hoge koorts kunnen koortsstuipen voorkomen. Dat gebeurt bij 1 op de 5.000 – 10.000 kinderen. Heel zelden (1 op de 25.000 kinderen) wordt een tekort aan bloedplaatjes gezien (idiopathische thrombocytopenische purpura), maar dat blijkt vanzelf over te gaan. Zeer zelden krijgen kinderen gewrichtsklachten, maar minder vaak dan bij het doormaken van een natuurlijke infectie. Ook die klachten gaan vanzelf weer over. Na de tweede BMR-prik zijn er bijna nooit klachten bij kinderen. Wel kunnen oudere kinderen, zoals bij elke injectie, soms flauwvallen.

Mazelenvaccinatie is niet gerelateerd aan autisme

Mazelenvaccinatie is één van de onderdelen van bestaande nationale vaccinatieprogramma's waarover in veel landen onrust is ontstaan (GR, 2007). Dit kwam door een in de wetenschappelijke literatuur verschenen suggestie over een mogelijke relatie met het ontstaan van autisme. De Gezondheidsraad heeft in een speciaal onderzoek aangetoond dat die suggestie niet juist is op grond van bestaand onderzoek dat is verricht bij soms zeer grote groepen kinderen uit Denemarken, Finland, Japan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. De Gezondheidsraad concludeerde dat er geen aanwijzingen waren dat BMR-vaccinatie autisme veroorzaakt, bevordert of verergert. Dergelijke 'vaccine hypes' hebben in veel landen geleid tot een lager dan wenselijk geachte vaccinatiegraad voor mazelen.

2.2.3 Gezondheidswinst

Momenteel in Nederland nauwelijks sterfte door mazelen

In de jaren '30 van de vorige eeuw varieerde de sterfte aan mazelen in Nederland tussen 200-300 gevallen per jaar. Het aantal sterfgevallen werd steeds lager, uitgezonderd een uitschieter aan het einde van de Tweede Wereldoorlog. Toen de mazelenvaccinatie in 1976 werd ingevoerd was de sterfte al gedaald naar enkele tot enkele tientallen gevallen per jaar. Na de invoering van vaccinatie is de jaarlijkse sterfte vrijwel nul geworden. Tussen 1997 en 2003 zijn er, tijdens incidentele verheffingen, in totaal vijf sterfgevallen opgetreden, d.w.z. in de meeste jaren werd geen enkel sterftegeval gevonden.

Ondanks vaccinatie in Nederland nog regelmatig (beperkte) mazelenuitbraken

Sinds de introductie van de mazelenprik is het aantal gevallen van mazelen snel gedaald. Jaarlijks worden nog slechts enkele tientallen gevallen aangemeld. Daarbij gaat het ook om geïmporteerde gevallen. De epidemie van 1988 (1600 gevallen) heerste gelijktijdig in alle regio's van het land. De epidemische verheffing van 1993 (800 gevallen) verliep anders, namelijk asynchroon, alsof het mazelenvirus van de ene regio naar de andere oversprong (Wallinga & Van den Hof, 2000). In 1999 was er weer sprake van een relatief grote epidemie en in 2008 was er een relatief klein cluster van zo'n 100 mazelengevallen onder antroposofen (Hahné et al., 2010). Van de Nederlandse mazelengevallen behoort meer dan 95% tot de groep niet-gevaccineerden of onvolledig-gevaccineerden. Mazeleninfecties doen zich vooral voor bij kinderen van 4-9 jaar en de epidemieën treden met onregelmatige tussenpozen op. Omdat in Nederland mensen die zich niet laten vaccineren vaak relatief dicht bij elkaar wonen of leven (in dezelfde regio, op dezelfde school), zullen mazelenepidemieën in die groepen – en gegeven de bestaande weerstand in specifieke groepen en regio's tegen vaccinatie – ook in de toekomst blijven voorkomen (Wallinga & van den Hof, 2000; Hahné et al., 2010).

Meeste westerse landen kennen kleine uitbraken; Finland heeft mazelen uitgeroeid

Door sub-optimale vaccinatie in bepaalde regio's of groepen, zoals ook in Nederland het geval is, zijn er ook in andere westerse landen nog telkens kleinere of grotere uitbraken van mazelen. Zo kent Noorwegen ook religieuze groepen met bezwaren, waarbij uitbraken voorkomen en worden ook in het Verenigd Koninkrijk – nadat mazelen een aantal jaren geëlimineerd was – nu weer extra mazelenvaccinaties aangeboden in speciale 'high-risk' regio's, waar de vaccinatiegraad om allerlei redenen te laag is geworden en uitbraken worden gezien. In Finland is mazelen in 1996 verdwenen verklaard en er zijn daar sindsdien geen uitbraken meer voorgekomen en ook geen incidentele gevallen van mazelen bij personen die gevaccineerd waren. Finland kenmerkt zich door een zeer hoge (97%) vaccinatiegraad voor BMR (Peltola et al., 2008).

Uitbraken mazelen door onvolledige vaccinatie in Duitsland

In 2006 kwam ook in Duitsland een relatief grote uitbraak van mazelen voor in Nord RheinWestfalen (NRW), waarbij in ongeveer een jaar tijd 1750 gevallen werden gezien. NRW is qua inwonertal ongeveer even groot als Nederland. Eerder waren er in 2005 in Duitsland twee uitbraken van 223 en 279 gevallen gezien in Hessen en Beieren. Van de uitbraak in 2006 werden de 614 gevallen die in Duisburg optraden nader onderzocht. Bij 20% van de patiënten kwam middenoorontsteking voor, bij 7% longontsteking en er waren 3 gevallen (0,6 %) van encefalitis, waarvan er 2 zijn overleden (Wichmann et al., 2009). In 80% van de gevallen ging het om een niet-gevaccineerd persoon en 14% was onvolledig gevaccineerd. Ouders van niet-gevaccineerde kinderen gaven in 28% van de gevallen aan tegen de vaccinatie te zijn geweest en in 36% van de gevallen waren ze 'vergeten' om hun kind te laten vaccineren.

WHO-doel om mazelen in Europa uit te roeien in 2010 wordt niet gehaald

De vaccinatiegraad voor mazelen staat ook in andere Europese landen onder druk en dit maakt dat de WHO doelstelling om mazelen per 2010 in Europa uit te roeien niet gehaald zal worden. In 32 onderzochte Europese landen (EU27 plus Turkije, Zwitserland, Noorwegen en Kroatië) kwamen in 2006 en 2007 bij elkaar nog 10.500 gevallen van mazelen voor, waarvan er 8700 niet gevaccineerd waren en 1650 eenmalig gevaccineerd. Zwitserland, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Italië hebben problemen, hetzij door sterke regionale verschillen, hetzij door een lage vaccinatiegraad in bepaalde cohorten of groepen. Nederland had in deze jaren een gunstige score (Muscat et al, 2009).

2.2.4 Kosteneffectiviteit

Geen Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar

Er zijn geen recente uitgebreide economische analyses van de kosteneffectiviteit van mazelenvaccinatie in Nederland beschikbaar. Het is vrijwel onmogelijk om op dit moment nog een realistische schatting te maken van het totaal aantal gevallen van mazelen en de daaruit voortkomende complicaties en kosten, zowel in de zorg als qua sociaal-economische gevolgen, wanneer in Nederland niet zou worden gevaccineerd (zie ook : Beutels et al, 2002). Wel kan worden aangenomen, dat vrijwel iedereen ooit een mazeleninfectie zou doormaken. Bij grotere uitbraken ontstaat ook een eerste beeld van het mogelijke ernstige gezondheidsverlies door niet-vaccineren van de hele bevolking, omdat dan ook sterfgevallen en patiënten met ernstige complicaties gezien worden.

Amerikaanse kosten-batenanalyse van BMR-vaccinatie komt tot zeer gunstige verhouding

In een economische analyse die we in de literatuur aantreffen is een volledig nationaal BMR-programma (USA) geëvalueerd ten opzichte van de situatie wanneer er geen vaccinatieprogramma zou lopen (Zhou et al, 2004). De uitkomsten werden als kosten-baten verhouding gegeven en die bedroegen 1:14,2 vanuit het zorgperspectief en 1:26 uit het maatschappelijk perspectief. Hoewel de kosten van een tweede vaccinatie per vermeden geval van mazelen verhoudingsgewijs hoog zijn, is zo'n tweede vaccinatie cruciaal voor het volledig elimineren van mazelen. Een eerder grondig review (Perry & Halsey, 2004) geeft een goed inzicht in de kostenbesparing door vaccinaties (zie ook Carabin et al., 2003 voor een kostenschatting van mazelen in geïndustrialiseerde landen).

Kosteneffectiviteit van mazelenvaccinatie

Het Duitse DIMDI, een federaal instituut voor de economische evaluatie van interventies in de zorg heeft uit een literatuuroverzicht geconcludeerd dat mazelenvaccinatie kosteneffectief is (Rosian-Schikuta et al, 2007) en intensivering verdient, omdat de vaccinatiegraad bij de tweede inenting in Duitsland nog beter kan. Voor een goede kostenanalyse moeten de kosten van mazelenvaccinatie worden gedeeld met de kosten van vaccineren tegen bof en rodehond - één vaccin bestrijdt immers drie ziekten - en de verdeelsleutel van de kosten en baten over die ziekten is niet onmiddellijk duidelijk. Duidelijk is wel dat de kosten van een gemiddeld geval van mazelen veel hoger zijn dan de vaccinatiekosten. Samen met de aanname dat vrijwel iedere Nederlander zonder het RVP besmet zou worden, geeft dat een inschatting van een hoge kosteneffectiviteit zonder een precies getal te kunnen aangeven.

2.2.5 Koesteren en innoveren

Succes mazelenvaccinatie vooral in beeld bij uitbraken onder niet-gevaccineerden

De effectiviteit van vaccinatie tegen mazelen wordt op dit moment het beste duidelijk gemaakt door de groepen die hun kinderen niet laten vaccineren. In Nederland, maar ook in Duitsland en Engeland, zijn de afgelopen jaren een aantal vrij grote uitbraken van mazelen voorgekomen bij niet-gevaccineerde kinderen. Daarbij zijn helaas enkele kinderen overleden en hebben diverse anderen ernstige neurologische schade opgelopen. De regelmatige uitbraken van mazelen in niet-gevaccineerde subgroepen wijzen op de noodzaak om mazelenvaccinatie in Nederland te koesteren en mee te werken aan het WHO-doel om mazelen in Europa te elimineren door de vaccinatiegraad zo hoog mogelijk te krijgen.

Nieuwe mazelenuitbraken verwacht in gebieden met lage vaccinatiegraad

We kunnen in Nederland helaas nog nieuwe uitbraken verwachten, omdat onder bepaalde groepen en in bepaalde regio's het percentage ongevaccineerden na enige tijd boven een kritische drempel uitkomt. In modelstudies, die gebaseerd zijn op Nederlandse data, blijken boven die drempel na enige tijd

uitbraken min of meer voorspelbaar voor te komen (Wallinga et al, 2003; Wallinga et al, 2005) zonder dat overigens sprake lijkt van een vaste periodiciteit.

Effectiviteit en kosteneffectiviteit

We weten niet precies wat op dit moment de negatieve gezondheidseffecten zouden zijn van het niet meer vaccineren van de hele bevolking tegen mazelen. Wel kunnen we aannemen dat bij stoppen met vaccineren er met nu nog onduidelijke regelmaat grotere of minder grote uitbraken zouden voorkomen, waarbij ook sterfgevallen en gevallen ernstige neurologische afwijkingen optreden. We kunnen uit de literatuur concluderen dat mazelenvaccinatie kosteneffectief is, maar een precieze schatting is in de huidige situatie moeilijk te maken.

2.3 HPV

2.3.1 Inleiding

Vele high-risk en low-risk HPV-typen bekend

Het Humaan Papillomavirus (HPV) is een virus dat behoort tot de familie van de Papillomaviridae. Deze virussen infecteren huid en slijmvliezen en kunnen daar wratten veroorzaken, bijvoorbeeld op handen en voeten, of op de stembanden; sommige typen HPV veroorzaken genitale wratten. Andere typen van het virus kunnen leiden tot kanker, onder andere van mondholte, penis, rectum, anus, vagina, maar vooral van de baarmoederhals (cervix). Meestal verloopt een HPV-infectie onopgemerkt en wordt deze ook zonder latere problemen door het afweersysteem opgeruimd. Er zijn momenteel meer dan 100 verschillende typen HPV bekend, de meeste zeldzaam en ongevaarlijk. In de meeste landen verklaren HPV-16 (50-60 %), HPV-18 (10-12 %), HPV-31 (4-5 %) en HPV-45 (4-5 %) het merendeel van de gevallen van baarmoederhalskanker en daarom worden deze tot de zogenaamde 'high-risk' (hr) types gerekend. Andere typen, zoals HPV-6 en HPV-11 zijn geassocieerd met genitale wratten of wratten op de stembanden en worden als 'low-risk' aangemerkt, omdat ze veel minder vaak met kanker geassocieerd zijn.

HPV-infectie wordt seksueel overgedragen

Veel risicofactoren, die verondersteld werden met baarmoederhalskanker te zijn geassocieerd, zoals het aantal sekspartners, zijn waarschijnlijk vooral indicatief voor de blootstelling aan het HPV-virus, maar zijn op zichzelf geen causale risicofactor voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. Vanwege de verhoogde overdracht van het HPV-virus bij seksuele contacten (overigens ook huidhuidcontact in de schaamstreek) wordt HPV-infectie tot de seksueel overdraagbare aandoeningen gerekend, maar opgemerkt moet worden dat 80% van de vrouwen ooit een HPV-infectie oploopt zonder opmerkelijk risicogedrag.

Infectie met high-risk HPV-varianten komt frequent voor in Nederland

In een recent onderzoek onder 2065 Nederlandse vrouwen tussen de 18 en 29 jaar werd een puntprevalentie voor HPV-infectie van 19% gevonden (Lenselink et al, 2009). Van deze vrouwen was 12% geïnfecteerd met een 'high risk' HPV-type en met een 9% 'low-risk' type. De prevalenties voor de meest bekende 'high risk' types, HPV-16 en -18, waren respectievelijk 2,8 en 1,6%. De prevalentie van HPV-infectie nam bij deze groep vrouwen toe met de leeftijd met een piek rond 22 jaar. In een tweede, veel grotere, Nederlandse studie (43.500 vrouwen van 18-65 jaar) werd een 'high risk' HPV-prevalentie gevonden van 5,6% met een piek van naar schatting 24% in de groep 20-25 jarigen (Coupé et al, 2009). Die piek nam af met de leeftijd tot 10,7% bij 25-34 jarige vrouwen en 2,6% in de groep 55-65 jarige vrouwen. De Nederlandse HPV-prevalentiecijfers zijn daarmee van vergelijkbare hoogte

als in andere westerse landen. Infectie van jonge vrouwen met een high risk HPV-variant is in Nederland dus zeker niet zeldzaam.

Persisterende infectie kan na langere tijd tot baarmoederhalskanker leiden

Soms echter persisteert de infectie en wanneer het HPV-virus dan langere tijd latent in de cellen van de baarmoederhals aanwezig blijft, kunnen daardoor afwijkende cellen ontstaan. Meestal verdwijnen deze afwijkingen weer, maar soms ontwikkelen deze zich verder in een ongewenste richting. Deze cellulaire voorstadia van kanker worden ‘intra-epitheliale cervicale nieuwvormingen’ genoemd (cervical intraepithelial neoplasia, aangeduid als CIN) en vervolgens kan daaruit baarmoederhalskanker ontstaan. In alle gevallen van baarmoederhalskanker is sprake geweest van een voorafgaande HPV-infectie. De gemiddelde tijd tussen de besmetting met het virus en het uiteindelijke ontstaan van baarmoederhalskanker wordt geschat op 20 jaar. Ook al is een HPV-infectie een noodzakelijke voorwaarde voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker, niet in alle gevallen leidt een HPV-infectie tot baarmoederhalskanker. Clearance van de infectie is meer regel dan uitzondering, en ook treedt vaak nog regressie van de voorstadia van kanker op, maar factoren die dat proces beïnvloeden zijn niet ontrafeld; niet te voorspellen is bij welke vrouw het proces ongunstig zal verlopen.

Vóórkomen van en sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland relatief laag

Wanneer we een vergelijking maken met andere landen komt baarmoederhalskanker in Nederland relatief weinig voor. De incidentie en sterfte zijn bijvoorbeeld 2,5-3 keer zo groot in de voormalige Oostblok-landen, die nu deel uitmaken van de Europese Unie. Jaarlijks komen er in Nederland 600-750 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker bij. Het gaat dan vooral om vrouwen in de leeftijd tussen 30 en 50 jaar. In de periode 1989-2003 is het aantal nieuwe gevallen (incidentie) van baarmoederhalskanker gedaald van 719 naar 606 (NKR, 2010). Vanaf 2004 tot op heden stabiliseert de incidentie rond de 700 nieuwe gevallen per jaar. In 2007 overleden er in Nederland 204 vrouwen aan baarmoederhalskanker en deze sterfte is in de periode 1980-2007 met ongeveer 40% afgenomen. De grootste afname trad op in de periode 1980-1997. Er zijn sterke aanwijzingen dat de invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek daaraan heeft bijgedragen (zie paragraaf 3.4 en Rebolj et al., 2007).

Naast screening nu ook vaccinatie tegen baarmoederhalskanker

Baarmoederhalskanker ontstaat, zoals hierboven aangegeven, uit door HPV-geïnfecteerde cellen in het slijmvlies van de baarmoederhals. Het proces dat vervolgens tot kanker leidt verloopt meestal relatief langzaam. Daarom is het mogelijk om beginnende cel-afwijkingen via screening op te sporen voordat die zich tot kanker ontwikkeld hebben. Wanneer deze vroege kankers en hun voorstadia tijdig behandeld worden, wordt progressie van de ziekte en daarmee sterfte aan baarmoederhalskanker voorkomen. Met de recente ontwikkeling van HPV-vaccins kunnen infecties met HPV nu ook voorkomen worden.

HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma voor twaalfjarige meisjes en een éénmalige inhaalactie voor 13-16 jarige meisjes

De Gezondheidsraad heeft in 2008 geadviseerd om 12-jarige meisjes in het RVP HPV-vaccinatie aan te bieden (GR, 2008) en de groep van 13-16 jarige meisjes via een éénmalige inhaalactie in 2009 ook te laten vaccineren. HPV-vaccinatie was al in enkele andere Europese landen ingevoerd en HPV-vaccins waren al op de Nederlandse markt toegelaten.

2.3.2 Effectiviteit

HPV-vaccin effectief tegen HPV en voorstadia van baarmoederhalskanker

De Gezondheidsraad kwam in 2008 met haar advies over HPV-vaccinatie waarin overwegingen rond effectiviteit en kosteneffectiviteit meegewogen werden. Er waren op dat moment in Europa twee

vaccins op de markt, waarmee grootschalig veldonderzoek gedaan was: Gardasil en Cervarix. Het quadrivalente vaccin Gardasil is gericht tegen 4 virusvarianten, te weten HPV 16, 18, 6 en 11 en het bivalente Cervarix tegen twee varianten, HPV 16 en 18. Beide bestaan uit zogenaamde Virus Like Particles (VLPs). Het vaccin dat na Europese aanbesteding door Nederland werd aangekocht voor het Rijksvaccinatieprogramma (Cervarix) had een effectiviteit tegen voorstadiën van baarmoederhalskanker (CIN 2/3) van meer dan 90% bij een follow-up van 5 jaar. Er waren voor dit vaccin ook aanwijzingen voor kruisbescherming tegen andere high risk varianten gevonden; weliswaar met een lagere beschermingsgraad. Die mogelijke extra bescherming is door de GR niet in de analyse van de effectiviteit meegenomen. Inmiddels is bij follow-up van meer dan zeven jaar een onverminderde bescherming vastgesteld.

Halvering ziekte last uitkomst effectiviteit studies

De GR ging er in haar advies van uit dat een bescherming van 90% tegen infecties met HPV-16 en -18 haalbaar zou zijn. Dat komt neer op een bescherming van ongeveer 70% vanwege het feit dat maximaal 30% van de gevallen van baarmoederhalskanker door andere HPV-varianten veroorzaakt worden. Daarbij werd door de GR een 85% vaccinatiegraad verondersteld, wat een vrij realistische schatting leek. In totaal geeft dat een geschatte maximale effectiviteit van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker van 54%. Daarnaast concludeerde de GR uit bestaande klinische trials dat er weinig serieuze bijwerkingen van de bestaande vaccins te verwachten waren. Twee modelstudies, die dienden ter onderbouwing van het GR-rapport gaven beide ongeveer 100 minder sterfgevallen per jaar als uitkomst en 220-360 minder ziektegevallen, wat een halvering zou zijn van de huidige ziekte last. Geconcludeerd werd dat deze modeluitkomsten vergelijkbaar waren met Canadese studies. Voor Canada geldt, dat het op diverse punten een vergelijkbare uitgangssituatie heeft als Nederland.

Aannames rond effectiviteit kunnen veranderen

Inmiddels blijkt uit een Finse studie dat de effectiviteit van vaccinatie ook bij een follow-up van ruim 7½ jaar hoog blijft, zowel tegen HPV16 en 18 (meer dan 93%) en daarnaast ook tegen 12 andere 'oncogene' HPV-types (54%) (Paavonen et al., 2009). Ander recent onderzoek, ook gefinancierd door de producent van het Cervarix vaccin, wijst erop dat het in Nederland gebruikte vaccin een sterkere immuunrespons opwekt dan Gardasil, wat een aanwijzing kan zijn voor een langer durende bescherming (Einstein et al, 2009). De verwachtingen rond de beschermende effectiviteit van HPV-vaccinatie kunnen dus iets naar boven worden bijgesteld.

Veiligheid blijft goed en bijwerkingen blijven gering

HPV-vaccins zijn eerder na uitgebreid onderzoek door een groot aantal nationale en internationale public health organisaties (WHO, EMEA, CDC, etc.) veilig verklaard en op basis van onderzoeksgegevens over veiligheid en effectiviteit toegelaten tot de markt. Wel lijkt Cervarix iets vaker bijwerkingen te geven van het soort dat ook bij andere vaccinaties gezien wordt (huidirritaties, lichte koorts). In de landen, waar grootschalig wordt gevaccineerd worden de bijwerkingen uitgebreid en in detail geregistreerd, tot nu toe zonder ernstige signalen. Ook in Nederland is een uitgebreid veiligheidsbewakingsprogramma operationeel en bij de eerste 550.000 toegediende vaccinaties werden geen ernstige aan de vaccinatie toe te schrijven beelden vastgesteld. Wel traden milde voorbijgaande bijwerkingen in tamelijk hoge frequentie op (Van der Maas et al., 2009).

Recent zijn in een overzichtsartikel (Agoratos et al., 2009) nog eens de bijwerkingen van de twee nu gangbare vaccins (het bivalente Cervarix en quadrivalente Gardasil) samengevat, die beide inmiddels in een aantal landen grootschalig worden toegepast. De gerapporteerde neveneffecten vertonen het 'normale' patroon dat bij vaccinaties wordt gevonden, zoals huidreacties op de plaats van de injectie of tijdelijk lichte koorts. Tijdens klinische trials werd ook het gebruikelijk scala aan klachten en

symptomen (hoofdpijn, spierpijn) gemeld, dat in controle groepen ongeveer even frequent voorkwam als in met vaccin behandelde groepen.

Publieksacceptatie: onbevestigde incidenten kunnen houding publiek beïnvloeden

In andere landen zijn enkele zware incidenten gerapporteerd, zoals sterfte zonder heldere doodsoorzaak of ernstige neurologische afwijkingen, die binnen een maand na vaccinatie optraden. In vrijwel alle gevallen kon echter geen verband met vaccinatie worden aangetoond. Er is een grote kans dat incidenten met een dergelijk lage frequentie op toeval berusten. Zo sterven er in Nederland per jaar ongeveer 10 meisjes in de leeftijdsklasse van 12-jarigen en er kunnen dus door toevallige fluctuaties enkele sterfgevallen optreden binnen een maand na vaccinatie die geen relatie met vaccinatie hebben. Wel kunnen meldingen van dergelijke incidenten in de pers de publieke houding tegenover vaccinatie plotseling negatief beïnvloeden. Er zijn rond de HPV-vaccinatie geen nieuwe aanwijzingen dat de eerdere conclusie van de Gezondheidsraad (GR, 2008), namelijk dat de huidige HPV-vaccins veilig zijn, niet zou opgaan. Er zijn inmiddels meer studies gedaan die rapporteren over de gevonden bijwerkingen en die bevestigen de eerdere conclusie van de Gezondheidsraad.

Acceptatie HPV-vaccinatie sterk onder invloed van media en sociale communicatie

Naar aanleiding van in de media gerapporteerde incidenten en sterfgevallen, die enige tijd na HPV-vaccinatie optraden, zijn er in enkele landen (bijvoorbeeld Griekenland, Australië) bij delen van het grote publiek discussies ontstaan over de veiligheid van het HPV-vaccin. Deze gingen door ook nadat onderzoek geen directe associatie kon aantonen. Verder is er in enkele landen irritatie ontstaan over de intensiteit van de media-campagnes van sommige producten en de gesuggereerde mogelijkheid dat experts financieel voordeel hebben bij positieve adviezen. Dit zijn 'sociale' bijwerkingen van media-activiteiten die de effectiviteit van vaccinatiecampagnes negatief kunnen beïnvloeden. Het kan deelnamegraad of acceptatiegraad verlagen. Andere percepties die de deelnamebereidheid bij ouders negatief beïnvloeden zijn de associaties met ongewenst en onveilige seksueel gedrag die aan het verhaal rond HPV-infectie kleven. Verder blijkt het gratis zijn van het vaccin de deelnamebereidheid bij ouders positief te beïnvloeden. In het eerder genoemde artikel (Agaratos et al, 2009) wordt ook gerefereerd aan de mogelijkheid van zogenaamde 'massahysterische' effecten, die tijdens vaccinatiecampagnes op scholen kunnen optreden. Dat soort effecten lijken – zo is geconcludeerd na uitgebreid onderzoek – bij de HPV-vaccinatiecampagne in Australië te zijn voorgekomen.

Deelnamebereidheid in Nederland onverwacht en ongekend laag

In de Nederlandse praktijk bleek in 2009 dat de grote vaccinatiecampagne tegen HPV een uiterst teleurstellend lage opkomst van maar 49% kende. Consternatie en discussies in de media over de wetenschappelijke afwegingen en het mogelijk bestaan van commerciële belangen achter de vaccinatie plus een veel minder dan optimaal bereik van de doelgroepen door goede voorlichting zijn hier mogelijk gezamenlijk debet aan. Bekend is wel dat in Nederland de overgrote meerderheid van ouders positief staat tegenover (gratis) vaccinatie van hun dochters. Dit ondanks kritische geluiden vanuit groepen, die veronderstellen dat hun dochters nooit risicovol seksueel gedrag zullen gaan vertonen of dat hun dochters na vaccinatie meer risicovol seksueel gedrag zullen gaan vertonen. Ook is er weerstand vanuit groepen die – ook zonder sterke argumenten – tegenstander van vaccinatie blijken te zijn.

2.3.3 Kosteneffectiviteit

Modelberekeningen in Gezondheidsraadrapport komen tot gunstige kosteneffectiviteitsverhouding

De Gezondheidsraad (GR, 2008) betrok in haar HPV-advies twee kosteneffectiviteitsstudies, die door verschillende Nederlandse onderzoeksgroepen met verschillende modellen werden uitgevoerd. Onder een reeks aannames t.a.v. discontering (0 en 1,5%), vaccinatiegraad (85%), effectiviteit van het vaccin

(90-95%, maar geen kruisbescherming), infectieverloop, screeningsbereik etc. werd een de kosteneffectiviteit geschat van HPV-vaccinatie naast baarmoederhalskankerscreening ten opzichte van de situatie met alleen baarmoederhalskankerscreening. De kosteneffectiviteitsverhouding werd door de twee modelstudies berekend als €21.000 en €30.000 pr QALY. Omdat onduidelijk is of er op termijn nog 'booster'-vaccinaties op oudere leeftijd nodig en zinvol zijn is er nog wel onzekerheid over de kosteneffectiviteit op de langere termijn.

Tientallen internationale kosteneffectiviteitsstudies komen tot dezelfde conclusie

In een veelheid aan modelleringstudies uit diverse landen zijn verschillende variabelen op een verschillende manier meegewogen, zoals de gekozen vaccinatieleeftijd en de behaalde vaccinatiegraad. Ook veronderstelde groepsverschillen in seksuele activiteit, en een nog onzekere beschermingsduur van het vaccin (er is dan mogelijk een latere 'booster'-vaccinatie nodig) werden gemodelleerd. Daarnaast zijn verschillende manieren van interactie met de screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker onderzocht. Dit alles heeft geleid tot een flinke serie internationaal gepubliceerde (kosten)effectiviteitsstudies, waarvan ook al diverse reviews gemaakt zijn (Marra et al., 2009; Brisson et al., 2009). In sommige landen voeren landelijke adviesinstituten (in Duitsland bijvoorbeeld het DIMDI) vergelijkbare syntheses van onderzoek uit (Damm et al., 2009). De meest algemene conclusies uit bovengenoemde onderzoeksyntheses waren: vaccinatie van (jonge) vrouwen is kosteneffectief en leidt tot vermindering van HPV-infecties, tot vermindering van het optreden van voorstadia van baarmoederhalskanker en van gevallen van baarmoederhalskanker. Vaccinatie van jongens naast vaccinatie van meisjes is waarschijnlijk niet kosteneffectief in landen, waar de vaccinatiegraad voor meisjes hoog is. Punt van onzekerheid is op dit moment nog de duur van de bescherming door het vaccin. Verder blijkt de mate van kosteneffectiviteit sterk te worden beïnvloed door de vaccinprijs en door de incidentie van en sterfte aan baarmoederhalskanker.

Ook in Nederland meerdere economische evaluaties van HPV-vaccinatie

Na of vrijwel tegelijk met enkele internationale reviews (Marra et al., 2009; Brisson et al., 2009) verschenen in 2009 onder andere een drietal onderzoeken, die zich meer specifiek op de Nederlandse situatie richtten (Coupé et al., 2009; De Kok et al., 2009; Rogoza et al., 2009), maar afkomstig waren van verschillende onderzoeksgroepen. Samen met enkele eerder verschenen Nederlandse studies en commentaren (Gezondheidsraad, 2008; De Kok et al., 2008, Boomsma et al., 2008 en Boot et al., 2007) was er sprake van een serie onderzoeken en commentaren, die niet altijd dezelfde eindconclusie opleverden over de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie in Nederland. Recent zijn deze studies en commentaren vervolgens systematisch samengevat en kritisch bekeken (Westra et al., 2009) en de auteurs concluderen dat HPV-vaccinatie in Nederland een kosteneffectieve strategie is en dat er ongeveer 1000 meisjes gevaccineerd moeten worden om 1 sterfgeval te voorkomen. Eerder geuite (schijnbaar) tegenstrijdige conclusies over kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie in Nederland bleken volgens Westra et al. hetzij gebaseerd op onjuiste uitgangsveronderstellingen of ze berustten op een 'ogenschijnlijke tegenstelling', die veroorzaakt werd door verschillen in de (berekening van de) nog acceptabel geachte kosteneffectiviteitsratio.

2.3.4 Gezondheidswinst

Verwachte positieve effecten van HPV-vaccinatie

De verwachte positieve effecten van vaccinatie zijn dat eerst de incidentie en vervolgens de prevalentie van baarmoederhalskanker zullen dalen en vervolgens - maar wel veel later in de tijd - ook de sterfte. Er is dan eerst vooral winst in kwaliteit van leven te verwachten, d.w.z. minder vrouwen die moeten leven met een positieve test, met een voorstadium of vorm van kanker en minder vrouwen die een kankerbehandeling moeten ondergaan, en vervolgens zijn er gewonnen levensjaren te verwachten door een lagere sterfte. Mogelijk vindt na vaccinatie de gezondheidswinst deels ook plaats in de groep

vrouwen die momenteel niet of veel minder goed door screening bereikt wordt, maar die wel verhoogd risico lopen. De helft van de sterfte aan baarmoederhalskanker treedt namelijk op bij vrouwen die niet hebben deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. De precieze gezondheidseffecten van HPV-vaccinatie in Nederland moeten nog door langer durend onderzoek nauwkeurig in kaart worden gebracht. Het landelijk screeningsprogramma kan op termijn dienen als één van de beste bronnen van informatie over de effectiviteit van HPV-vaccinatie, namelijk door de aantallen bij het bevolkingsonderzoek opgespoorde gevallen van (voorstadia van) baarmoederhalskanker te registreren.

2.3.5 Koesteren en innoveren

Koesteren en innoveren in het rijksvaccinatieprogramma

De achter ons liggende halve eeuw is door vaccinatie veel ziekte en sterfte voorkomen. Dat willen we vasthouden; het RVP moet gekoesterd worden. Maar er zijn ook innovaties nodig. Naar aanleiding van de lage opkomst bij de HPV-vaccinaties in 2009 werd in een eerste evaluatie geconstateerd dat de communicatie van het RIVM niet toereikend was geweest om in het tijdperk van dynamische berichtgeving in de media en op internet -waar veel verwarring werd gezaaid over de veiligheid en effectiviteit van HPV-vaccinatie- het vertrouwen vast te houden. De communicatie was te traditioneel en speelde te weinig in op eigentijdse communicatie met de nieuwe media (zoals webfora) waar iedereen een mening kan 'posten'. Een meer innovatieve aanpak was noodzakelijk en werd deels al geïmplementeerd in de nieuwe vaccinatieronde voorjaar 2010.

Interactie tussen primaire preventie en secundaire preventie van baarmoederhalskanker

HPV-vaccinatie biedt de mogelijkheid voor primaire preventie van baarmoederhalskanker. Daarmee worden nieuwe gevallen van die vorm van kanker voorkomen. Op dit moment wordt de sterfte aan baarmoederhalskanker door secundaire preventie verlaagd, namelijk door het landelijke screeningsprogramma. Omdat vaccinatie op dit moment niet alle virusvarianten die kanker kunnen veroorzaken bestrijdt, moet die effectieve screening gekoesterd worden. De huidige vaccins beschermen tegen HPV-typen die voor ruim 70% van de baarmoederhalskanker verantwoordelijk zijn, dus vaccinatie kan niet alle gevallen van baarmoederhalskanker voorkomen. Er zullen – hoewel minder vaak – toch nog gevallen van (voorstadia van) baarmoederhalskanker vóórkomen, die door screening moeten worden opgespoord. Screening zou wel minder kosteneffectief kunnen worden, omdat hetzelfde aantal tests gedaan moet worden om een veel kleiner aantal afwijkingen op te sporen. Tegelijk zijn ook daar door innovaties (zie paragraaf 3.4) waarschijnlijk nog verbeteringen te halen nu nieuwe methoden beschikbaar komen, zoals HPV-tests, en beide programma's zullen complementair worden ingezet bij de bestrijding van baarmoederhalskanker. Het Europese infectieziekteninstituut (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) vestigde de aandacht op de mogelijk teruglopende effectiviteit van de lopende nationale screeningsprogramma's tengevolge van invoering van HPV-vaccinatie (ECDC, 2008). Kortom veel onzekerheden die het lastig zullen maken om de subtiele balans en interactie tussen het koesteren van het goede en innoveren voor het betere te bewaken. Het balanceren met deze onzekerheden vindt uiteraard ook buiten Nederland plaats (Schiffman & Solomon, 2009, Dören et al., 2010).

2.4 Hepatitis B

2.4.1 Inleiding

Hepatitis B-infectie kent acute en chronische fase

Het hepatitis B-virus (HBV) dat zijn naam ontleent aan de leverontsteking die het veroorzaakt, is zeer besmettelijk. Het virus behoort tot de familie van de *Hepadnaviridae*. Deze virussen infecteren bij voorkeur levercellen, maar kunnen sporadisch ook in de alvleesklier of in de nieren gevonden worden. In andere organen dan de lever veroorzaakt het hepatitis B-virus geen schade. Hepatitis B-infectie kent een acute fase en een chronische fase. Na een incubatietijd van 6 tot 26 weken kan hepatitis B zich in de acute fase op 2 manieren manifesteren: als een acute infectie met milde of geen ziekteverschijnselen, of als een heftig ziektebeeld met vermoeidheid, koorts, braken en geelzucht door de leverontsteking. Zeer zelden leidt het tot sterfte door acuut leverfalen bij een fulminante hepatitis. Het sterftepercentage bij acuut leverfalen is hoog (60 - 70 procent), tenzij tijdig wordt behandeld met antivirale middelen of een levertransplantatie kan worden uitgevoerd.

Chronische hepatitis B kan overgaan in levercirrose of leverkanker

Als geen herstel intreedt, kan de acute fase na enige tijd overgaan in een chronische fase. Hoewel het grootste deel van de mensen met chronische hepatitis B geen klachten heeft, kan er bij een deel van hen sprake zijn van verstoring en uitval van leverfuncties, hoge bloeddruk van de poortader en chronische vermoeidheid. Bij 25 tot 35% van de chronisch geïnfekteerden leidt de hepatitis B-infectie op termijn tot levercirrose of tot leverkanker. Van de personen met levercirrose of leverkanker zal 15 tot 25% vroegtijdig overlijden (Maddrey, 2001).

Beloop hepatitis B sterk afhankelijk van de infectieleeftijd

Er is een sterke relatie tussen de leeftijd en het beloop van een acute hepatitis B-infectie. Bij een derde tot de helft van geïnfekteerde oudere kinderen en volwassenen ontstaan ziekteverschijnselen (Shepard et al., 2006). Van de volwassenen geneest meer dan 95 % spontaan binnen drie tot zestien weken en wordt dan immuun. Bij de overigen wordt de ziekte chronisch (Maddrey, 2001). Bij geïnfekteerde kinderen tot zes jaar treden in circa 5 tot 15% van de gevallen ziekteverschijnselen op (Shepard et al., 2006). Bij de overige ziektegevallen bij kinderen verloopt de ziekte met weinig of geen klachten (asymptomatisch). Wel hebben jonge kinderen in vergelijking tot andere leeftijdsgroepen de grootste kans op een chronische infectie. Van de perinataal geïnfekteerde pasgeborenen maakt 90% een asymptomatische infectie door maar wel vaak met (levenslang) dragerschap als gevolg (Lok et al, 2007). Het risico op het ontwikkelen van een chronische HBV-infectie die gepaard gaat met dragerschap erg hoog is bij pasgeborenen. Bij kinderen onder de 5 jaar is dat risico 20-25 % en bij volwassenen minder dan 5%. Draggers kunnen zonder lichamelijke klachten door het leven gaan, maar blijven wel besmettelijk. Men spreekt van chronisch dragerschap wanneer een bepaald HBV-antigeen (HBsAg) langer dan 6 maanden in het serum aantoonbaar blijft.

Overdracht hepatitis B gebeurt via lichaamsvloeistoffen

Overdracht van hepatitis B kan plaats vinden via bloed, sperma, vaginaal vocht en transplantatieweefsel. De virusconcentratie is in serum een factor duizend hoger dan in andere lichaamsvloeistoffen. Besmetting vindt plaats door contact met genoemde besmette lichaamsvloeistoffen. Het virus dringt binnen via beschadigde huid en intacte slijmvliezen. Ook spatten in het oogslimvlies kan overdracht veroorzaken. Ook is overdracht binnen het gezin of binnen een leefgemeenschap (instelling) mogelijk via gemeenschappelijk gebruik van tandenborstels of scheermesjes. In Nederland wordt hepatitis B op dit moment nog het meeste door onbeschermd seksueel contact overgebracht (Van Veen et al, 2007; Koedijk et al, 2008). Als risicogroepen worden

aangemerkt: mannen die seks hebben met mannen, prostitué(e)s en injecterende druggebruikers. Besmetting via bloed-bloed contact kan zich voordoen bij bloedtransfusie of bij zorgverleners die zich prikken met een met besmet bloed vervuilde naald. Ook tussen druggebruikers kan via contact met besmette naalden overdracht plaatsvinden. Perinatale transmissie van het virus door geïnfecteerde zwangere vrouwen naar hun kinderen (zogenaamde verticale overdracht) vindt vooral plaats rond de bevalling en in mindere mate vóór de geboorte (intra-uterien). De moeder-kind overdrachtroute is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van HBV-transmissie. De kans op overdracht varieert van 70-90% bij een HBeAg-positieve moeder tot 10-15% bij HBeAg-negatieve moeders. In Nederland is daarom sinds 1989 screening van alle zwangeren op dragerschap voor hepatitis B. Pasgeborenen van wie de moeder besmet is, worden passief en actief gevaccineerd tegen HBV.

Hoe vaak komen acute en chronische hepatitis B in Nederland voor?

In de jaren 2002-2008 werden in Nederland tussen de 200 en 300 gevallen van acute hepatitis B infectie gemeld en 1450-1500 gevallen van chronische infectie (Boland et al, 2009). In de meeste gevallen (> 85%) was de chronische infectie al in het buitenland opgelopen, d.w.z. bij de geboorte of in de kindertijd. Zo is import via immigratie uit landen met een hoge prevalentie een belangrijke factor die de prevalentie van chronische hepatitis B in Nederland bepaalt; deze is – internationaal gezien – laag en wordt geschat op 0,36-0,55% (Koedijk et al, 2007, Marschall et al, 2008, Hahné et al, 2009).

Opsporing en preventie van hepatitis B-infecties

Hepatitis B is een meldingsplichtige ziekte, die is ingedeeld in groep B2 van de Wet publieke gezondheid. Zowel nieuwe gevallen van acute hepatitis B als chronisch dragerschap wanneer dat voor het eerst wordt vastgesteld moeten gemeld worden bij de GGD. Een melding is de basis voor bron- en contactonderzoek zodat bestrijdingsmaatregelen kunnen worden genomen (bijvoorbeeld vaccinatie van contacten). In Nederland is geen sprake van een systematische opsporing van chronische geïnfecteerden, maar zwangeren worden wel routinematig op chronisch dragerschap onderzocht, zodat pasgeborenen van een positief geteste draagster-moeder door vaccinatie kunnen worden beschermd. Vaccinatie voor werkers in de zorg wordt aanbevolen vanwege het risico op blootstelling aan besmet bloed. Ook wordt vaccinatie aangeboden aan personen uit de groep met een verhoogd risico vanwege (onbeschermd) seksueel contact met meerdere partners.

Huidig vaccinatiebeleid in Nederland: risicogroepen en risicokinderen

Vanaf 2002 voeren de GGD'en een vaccinatiecampagne uit waarbij kosteloze hepatitis B-vaccinatie wordt aangeboden aan specifieke risicogroepen: mannen die seks hebben met mannen, injecterende druggebruikers en prostitue(e)s, gedefinieerd als mannen en vrouwen die seks hebben tegen betaling, en (tot november 2007) mensen met wisselende seksuele contacten. Deelnemers worden vaak op locatie geworven en gevaccineerd, zoals in seksclubs, methadonposten, homohoreca en justitiële inrichtingen. Ook soapolieklinieken werven en vaccineren deze doelgroepen. De tot dan door GGD Nederland met de GGD'en op projectbasis georganiseerde hepatitis B-vaccinatie van risicogroepen is vanaf 1 januari 2009 als structurele activiteit binnen de infectieziektebestrijding door de GGD'en voortgezet en onder de regie van het CIB gebracht. Sinds 1989 worden kinderen in Nederland van wie de moeder draagster is van het hepatitis B-virus (HBsAg-positieve moeders) kort na de geboorte gevaccineerd. De geïnfecteerde moeders worden via het nationale programma dat zwangere vrouwen screent op een aantal infectieziekten en afwijkende bloedgroepen opgespoord (PSIE, perinatale screening infectieziekten en erythrocyten-immunisatie). Direct na de geboorte krijgen de kinderen van draagsters hepatitis B-immuunglobuline en een eerste dosis hepatitis B-vaccin toegediend. De vervolgvaccinaties (op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden) worden in het RVP gegeven. Na een advies van de Gezondheidsraad uit 2001 (GR, 2001) werden vanaf 1 maart 2003 ook alle kinderen van wie één of beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B veel voorkomt binnen het RVP

gevaccineerd. Sinds 2008 worden ook kinderen met downsyndroom binnen het RVP tegen hepatitis B gevaccineerd met het combinatievaccin, terwijl ze voordien via de zorg (huisarts) met separate vaccinatie tegen hepatitis B konden worden beschermd.

WHO beveelt al enige tijd wereldwijde vaccinatie van alle jonge kinderen aan

Al enige tijd geleden is door de WHO aanbevolen dat wereldwijd alle landen, liefst vóór 1997, een universeel nationaal vaccinatieprogramma voor alle kinderen tegen hepatitis B zouden invoeren (WHO, 2001). Binnen Europa hebben diverse landen (o.a. België en Duitsland) dan ook universele programma's ingevoerd, waarbij ook hetzij zuigelingen, hetzij kinderen tussen 11 en 14 jaar, ofwel beide groepen, gevaccineerd worden. Nederland en een reeks andere Europese landen, hebben de algemene vaccinatie van kinderen echter niet ingevoerd of nog uitgesteld (Van Damme et al., 2004). In deze landen beperkt hepatitis B-vaccinatie zich meestal tot risicogroepen en risicokinderen.

De Nederlandse tegenargumenten

In Nederland werden in reactie op het WHO advies (rond 2000) een aantal tegenargumenten gebruikt. Allereerst de lage prevalentie van hepatitis B in Nederland en de daarmee gerelateerde relatief slechte kosteneffectiviteit van de algemene kindervaccinatie. Daarnaast werd ook het risico op een lagere deelname aan het RVP genoemd vanwege een hogere belasting (VWS, 2000). Verder werd aangegeven dat – gezien het feit dat hepatitis B in Nederland vooral bij volwassenen (risicogroepen) werd gevonden – een algemene vaccinatie pas op de zeer lange termijn effecten zou hebben voor die groepen. Het zou ook het op dat moment spelende probleem van hepatitis B in de zorg niet oplossen. Tenslotte ging de minister er (toen nog) vanuit dat vaccinatie van risicogroepen effectief zou kunnen worden uitgevoerd en stelde dat er inmiddels ook nieuw beleid t.a.v. 'veilig vrijen', 'veilig druggebruik', 'veilig werken in de zorg' en het verbeteren van de vaccinatiegraad in risicogroepen was ingezet.

In 2009 is een nieuwe vaccinatiestrategie voorgesteld

In een advies uit 2009 heeft de Gezondheidsraad een aantal overwegingen rond de gewenst geachte intensivering van vaccinatie tegen hepatitis B aangegeven (GR, 2009). Naast continuering van de huidige risicobenadering (mits voldoende effectief) heeft een algemene vaccinatie van zuigelingen plus een inhaalvaccinatie van twaalfjarigen (gedurende elf jaar) de voorkeur van de Gezondheidsraad. De voorgestelde vaccinaties bij zuigelingen zijn relatief simpel in te passen in het RVP, zodat er geen sprake is van een extra prikbelasting. Het huidige DKPTHib-vaccin (tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio en haemophilus influenzae type b) zou vervangen moeten worden door een vaccin dat daarnaast ook een component gericht tegen hepatitis B bevat, zoals dat nu reeds aan bepaalde kinderen wordt aangeboden. Voor de vaccinatie van prepubers zou kunnen worden aangesloten op de HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker die in 2010 voor meisjes van 12 jaar is ingevoerd in het RVP.

2.4.2 Effectiviteit

Langdurige en effectieve bescherming door hepatitis B-vaccin

De WHO geeft aan dat een complete hepatitis B-vaccinatie bij meer dan 95% van de gevaccineerde kinderen, pubers en jonge volwassenen een effectieve bescherming biedt. Aanvankelijk werd gedacht dat het hepatitis B-vaccin geen onbeperkt durende bescherming zou bieden en werd vijf tot zeven jaar bescherming verondersteld (Krugman & Davidson, 1987; Petersen, 2004). Later bleek dat er ook langdurige immuniteit ontstond via het 'immunologisch geheugen' ook na het verdwijnen van antilichamen uit het bloed. Inmiddels lijken personen, die een goede eerste respons op de vaccinatie laten zien minstens 25 jaar beschermd te worden (Gabbuti et al, 2007; Van Damme & Van Herck, 2007). De noodzaak van het geven van boosters (hervaccinaties), bijvoorbeeld aan zorgpersoneel, is daarmee ook sterk afgenomen (Isken et al, 2009).

Gunstige effecten Hepatitis B-vaccinatie in Taiwan

In Taiwan wordt sinds 1984 tegen hepatitis B gevaccineerd. Tussen 1984 en 1999 daalde de prevalentie van dragerschap van bijna 10% naar minder dan één procent. De incidentie en sterfte aan leverkanker daalden ook sterk in die periode. De sterfte ten gevolge van fulminante hepatitis B daalde ongeveer 70 procent (GR, 2009). De Gezondheidsraad maakt hier wel een belangrijke kanttekening bij: “Bij deze gegevens dient men zich te realiseren dat Taiwan een land is waar hepatitis B veel voorkwam. Ook werden de kinderen gevaccineerd met plasmavaccin en niet met het nu gebruikelijke recombinantvaccin.”

Bereik huidige risicogroepenbenadering vergroot, maar onvoldoende effectief

Met de huidige risicogroepenbenadering zijn belangrijke successen geboekt. Het heeft in Nederland een aanzienlijk bereik. Zodoende is over de jaren belangrijke gezondheidswinst geboekt. Continuering van uitsluitend de risicogroepenbenadering zou de voorkeur verdienen, als zou blijken dat deze in voldoende mate effectief is. Ondanks grote inspanningen blijkt de huidige aanpak echter nog niet afdoende: er zijn maar beperkte aanwijzingen dat intensivering van vaccinatieprogramma's resulteert in voldoende bereik binnen de risicogroepen en daarmee voldoende vermindering van de ziektelast. Het valt te betwijfelen of verdere intensivering mogelijk is.

2.4.3 Kosteneffectiviteit*Modelschattingen komen tot gunstige kosteneffectiviteitsverhouding van universele vaccinatie*

De kosteneffectiviteitsverhouding van een algemene vaccinatie toegevoegd aan de huidige risicobenadering zou naar schatting ongeveer €3.000 per gewonnen QALY bedragen. Het maakt voor de kosteneffectiviteitsverhouding niet zoveel uit of de vaccinatie wordt gegeven aan zuigelingen of aan prepubers. De kosteneffectiviteitsverhouding van een inhaalcampagne zou bijna €7.000 tot ruim €8.000 per QALY bedragen, afhankelijk van of dit gecombineerd wordt met vaccinatie tegen baarmoederhalskanker (GR, 2009).

2.4.4 Gezondheidswinst*Verwachte langetermijneffecten algemene hepatitis B-vaccinatie aanzienlijk*

Schattingen van de te behalen gezondheidswinst laten zien dat wanneer het risicogroepenbeleid ongewijzigd doorgaat, geven aan dat dit na 50 jaar de incidentie van nieuwe hepatitis B-virusinfecties omlaag kan brengen met ongeveer 44 procent. Een algemene vaccinatiestrategie zou de incidentie in totaal met 90 procent omlaag kunnen brengen. Dit zou in 50 jaar naar schatting 1500 sterfgevallen extra kunnen voorkomen. Een elf jaar lang herhaalde inhaalcampagne bij twaalfjarigen naast algemene vaccinatie van zuigelingen zou de te behalen gezondheidswinst ruim tien jaar naar voren kunnen halen. Dit zou in 50 jaar tijd naar schatting nog 500 sterfgevallen extra voorkomen (GR, 2009; Kretzschmar et al., 2009).

Immigratie kan belangrijke bron van nieuwe infecties blijven

Hoewel er zowel door algehele vaccinatie (van zuigelingen of prepubers) als door vaccinatie van risicogroepen veel gezondheidswinst op kosteneffectieve wijze te behalen valt, moet tegelijk de mogelijkheid onder ogen worden gezien, dat de prevalentie van hepatitis B in Nederland niet zal dalen. Dat heeft te maken met het feit dat er door voortgaande immigratie uit landen met een hoge prevalentie nog steeds nieuwe gevallen in Nederland zullen binnenkomen. Indirect wijst dit natuurlijk op het mondiale belang van een adequate bestrijding van hepatitis B in landen met een hoge prevalentie.

2.4.5 Koesteren en innoveren

Serologische controle bij vaccinatie van kinderen van besmette moeders

Er is uit serologisch evaluatieonderzoek naar voren gekomen dat kinderen van besmette moeders niet altijd voldoende beschermd worden de vaccinaties. Zo blijkt 1,9% van de zuigelingen ondanks de uitgevoerde vaccinaties toch geïnfecteerd, het percentage langdurig beschermd lijkt 'slechts' 54% te zijn en het percentage zuigelingen dat onvoldoende beschermd is en gerevaccineerd moet worden bedraagt 7,6% (Abbink, 2006). Mede op basis van deze en andere (Hahné et al, 2008) resultaten bij deze doelgroep standaard een serologische controle in te voeren, waarbij zes weken na de laatste vaccinatie wordt gemeten of infectie van het kind daadwerkelijk is voorkómen en of het kind voldoende is beschermd of dat revaccinatie noodzakelijk is.

Risicogroepenbenadering niet optimaal maar wel kosteneffectief

Hepatitis B-vaccinatie bij kinderen van via screening tijdens de zwangerschap ontdekte draagsters is weliswaar niet optimaal effectief, maar voorkomt op een kosteneffectieve wijze wel 250 – 300 nieuwe gevallen van hepatitis B per jaar. Ook andere vaccinatiestrategieën van risicogroepen (in de seksuele gedragsfeer of bij druggebruikers) zijn kosteneffectief, maar kennen geen optimaal bereik. Daar lijkt dus nog winst te boeken. Mogelijk dat een innovatieve benadering kan helpen om bijvoorbeeld via internet jonge homoseksuele mannen tijdig voor de aanvang van seksuele activiteit op het vaccinatieaanbod door de GGD te wijzen.

Behandelingsmogelijkheden toegenomen: nieuwe kansen voor preventie

De behandelingsmogelijkheden van chronisch geïnfecteerden zijn in de laatste jaren door het op de markt komen van effectievere antivirale middelen toegenomen. Dat is een aanleiding om mogelijkheden voor een effectievere of intensievere inzet van screening te onderzoeken, aangezien door snellere opsporing en een betere verwijzing en behandeling van dragers een deel van de chronische gevolgen van hepatitis B-virusinfectie (leverkanker en levercirrose) kan worden voorkomen (secundaire preventie) (Hahné et al, 2009).

Systematische screening van migranten op dragerschap

Een recente analyse suggereert dat systematische screening van migranten op dragerschap van hepatitis B-virus kosteneffectief is (Veldhuijzen et al, 2010). De huidige screeningsprogramma's voor hepatitis B (bijvoorbeeld voor zwangeren) zijn echter vooral gericht op primaire preventie (in dat geval op de preventie van infectie van het kind). De groep met de hoogste prevalentie (migranten) wordt echter geen systematische screening aangeboden. Sinds enkele jaren worden hier wel pilot-projecten over uitgevoerd, bijvoorbeeld gericht op de Chinese bevolkingsgroep in Rotterdam en Den Haag en op Turken in Arnhem. Er is echter nog geen landelijke coördinatie of beleid op dit gebied. Een belangrijke tweede invalshoek is hierbij dat migrantengroepen met een verhoogde HBV-prevalentie vaak ook een verhoogde prevalentie van hepatitis C hebben. Omdat voor hepatitis C secundaire preventie ook van belang is, en het in hetzelfde bloedmonster kan worden aangetoond, zou gecombineerde screening voor zowel HBV als HCV van migranten overwogen moeten worden.

Gezondheidsraad: programma met universele vaccinatie effectiever dan risicogroepenbenadering

De Gezondheidsraadcommissie concludeert dat met een programma waarvan ook algemene vaccinatie deel uitmaakt op termijn een belangrijke extra gezondheidswinst behaald kan worden, ten opzichte van een risicobenadering alleen. De geschatte kosteneffectiviteitsverhouding blijft in alle scenario's onder de grenswaarde €20.000 per QALY. Eventuele invoering van universele vaccinatie zou volgens de Gezondheidsraad gepaard moeten gaan met een inhaalvaccinatie onder twaalfjarigen om zo sneller en meer gezondheidswinst te behalen. Ook de inhaalvaccinatie is kosteneffectief. In de zomer van 2010 besloot de Minister van VWS om het Gezondheidsraadadvies met betrekking tot de algemene

zuigelingenvaccinatie tegen hepatitis B over te nemen. Het advies omtrent de inhaalcampagne onder twaalfjarigen wordt echter niet opgevolgd. Naar verwachting zal algemene zuigelingen vaccinatie tegen hepatitis B per 1 januari 2012 onderdeel uitmaken van het RVP.

3 Screeningen

3.1 Borstkanker

3.1.1 Inleiding

Borstkanker is meest voorkomende kanker in Nederland

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland en kan op elke plaats in verschillende typen weefsel in de borst ontstaan. Van alle patiënten heeft 10-15% een agressieve vorm van borstkanker en ontwikkelt binnen 3 jaar metastasen op afstand (vooral in de botten, longen of lever). In 2008 werd er bij 13.000 vrouwen borstkanker geconstateerd en overleden ruim 3300 vrouwen aan deze ziekte (NKR, 2010) Eén op de acht vrouwen krijgt in haar leven borstkanker en 75% van deze vrouwen is ouder dan 50 jaar. Momenteel is er volop wetenschappelijk discussie (Bernards & Weinberg, 2002; Moulis & Sgroi, 2008) of de kans op metastasen een intrinsieke eigenschap van een laesie is of dat deze kans volgens de meer klassieke hypothese lineair aan progressie gerelateerd is. Indien er al wel metastasen zijn is de prognose bij relatief vroeg gevonden tumoren nog steeds goed door succesvol gebruik van adjuvante therapie. In algemene zin kan gesteld worden dat bij kleine tumoren het gemakkelijker is borstsparend te behandelen. Borstkanker kan voor een groot deel worden opgespoord met behulp van röntgenfoto's van de borsten (mammografie). Hierop kunnen afwijkingen zichtbaar worden die anders of met palpatie van de borst nog niet op te merken zijn. Vrouwen met een familiale belasting als aanwijzing voor een erfelijke vorm van borstkanker, worden in klinische genetische centra onderzocht.

Bevolkingsonderzoek kent landelijke coördinatie en regionale uitvoering

Het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker (kortweg de borstkankerscreening) is erop gericht vrouwen van 50 tot en met 75 jaar met behulp van mammografie elke twee jaar te screenen op de aanwezigheid van (vroeg stadium van) borstkanker. In 1990 is het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker gestart voor vrouwen van 50 tot en met 70 jaar. In 1998 is dit uitgebreid naar vrouwen tot en met 75 jaar. Vanaf 2006 wordt dit landelijk gecoördineerd door het centrum voor bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. De (medisch-technische) kwaliteitsbewaking is in handen van het Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) te Nijmegen. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) is met de evaluatie belast. De regionale coördinatie van de uitvoering van de borstkankerscreening is in handen van regionale stichtingen (screeningsorganisaties). Vanaf 2010 zal het aantal regio's teruggebracht zijn van negen tot vijf. De organisatie en uitvoering van alle bevolkingsonderzoeken naar kanker (borstkanker, baarmoederhalskanker en mogelijk ook dikkedarmkanker) zijn dan in één gezamenlijke regionale stichting worden ondergebracht. In Nederland spelen de integrale kankercentra o.a. een rol bij de kankerregistratie. Die registratie is van belang bij de evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, vooral bij intervalkankers, dat wil zeggen borstkanker die tussen twee screeningsmomenten wordt vastgesteld. Daarnaast geeft de kankerregistratie ook informatie over het aantal borstkankers dat buiten het bevolkingsonderzoek om (bij vrouwen jonger dan 50 en ouder dan 75 jaar) wordt gediagnosticeerd.

3.1.2 Effectiviteit en kosteneffectiviteit

Borstkankerscreening: gezondheidswinst tegen relatief weinig kosten

Er zijn verschillende meta-analyses naar de effectiviteit van borstkankerscreening uitgevoerd. De meest recente is een Cochrane-review en is in 2009 gepubliceerd (Gotzsche & Nielsen, 2009). Hierin wordt op basis van gegevens van zes RCT's naar de effectiviteit van borstkankerscreening geconcludeerd dat door screening de borstkankersterfte na circa. dertien jaar met circa. 20% (95% BI: 12-27%) gereduceerd is. De auteurs van de review concluderen dat, gezien de beperkingen van sommige trials en dat juist de beste onderzoeken de laagste reducties laten zien, de meest waarschijnlijke schatting van de relatieve risicoreductie ca. 15% is. Dit zou een absolute risicoreductie van ca. 0,05% impliceren. In 2007 publiceerden onderzoekers van het LETB een economische evaluatie van borstkankerscreening onder verschillende verwijsstrategieën. Met behulp van het MISCAN (MICrosimulatie SCreening ANalyse) model werd berekend dat het huidige bevolkingsonderzoek een kosteneffectiviteitsratio heeft van ruim €2.000 per gewonnen levensjaar, ongeacht de verwijsstrategie (Groenewoud et al. 2008). Zelfs bij de meest ongunstige aannames laat de doorrekening een gemiddelde kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma van minder dan €5000 per QALY zien. Eerdere berekeningen naar de kosteneffectiviteit van borstkankerscreening in Nederland lieten vergelijkbare resultaten zien.

3.1.3 Gezondheidswinst

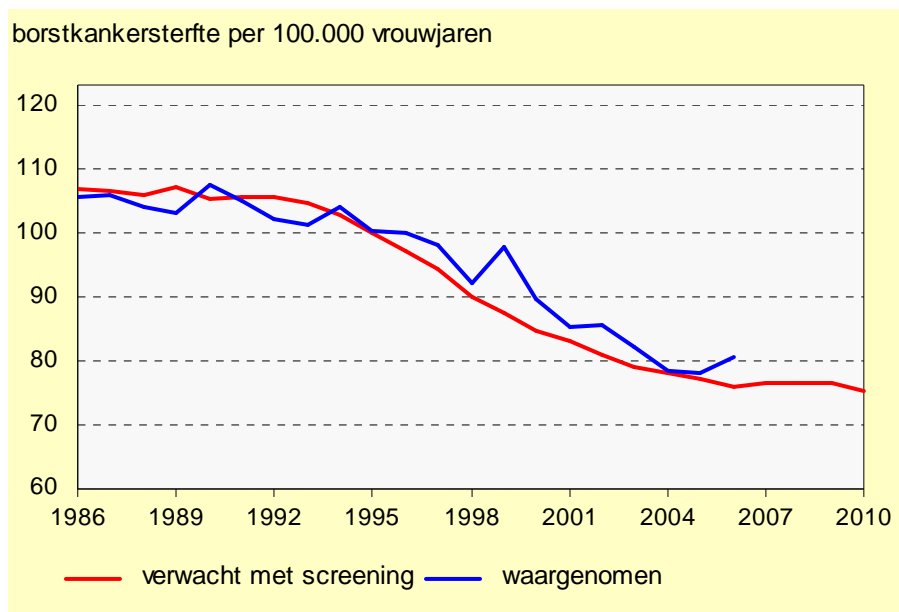
Opkomst, sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde

In Nederland worden jaarlijks ruim 1.1 miljoen vrouwen in de leeftijd van 50-75 jaar uitgenodigd voor een mammografie en in 2007 nam 82% hiervan deel aan het bevolkingsonderzoek. Dit is één van de hoogste deelnamepercentages in de Europese Unie (Harbers et al., 2008). Hiervan werden in 2007 per 1000 vrouwen circa 18 vrouwen (<2%) doorverwezen voor nader onderzoek (LETB 2009). Bij gemiddeld 8 vrouwen van deze 18 op de 1000 wordt een (invasieve) diagnostische of operatieve ingreep verricht en uiteindelijk wordt bij 5,5 op de 1000 vrouwen borstkanker vastgesteld. Bij ca. 2 op de 1000 vrouwen wordt tussen twee screeningsronden in borstkanker vastgesteld (intervalkanker). Het huidige screeningsprogramma heeft dus een sensitiviteit van ruim 70% en een specificiteit van ca. 99%; dat wil zeggen dat 70% van de gevallen van borstkanker wel en bijna 30% niet opgespoord wordt met de screening. De voorspellende waarde van een positieve screeningstest is de afgelopen jaren gedaald van 43% in 1990 naar 30% in 2007. Dit betekent dat thans zeven van de tien gescreende vrouwen met een verdachte bevinding een fout-positieve uitslag hebben. Tweederde van de opgespoorde borsttumoren betreft tumoren in het vroegste stadium (< 2 cm met schone lymfeklieren) en circa 15% betreft een goedaardig voorstadium aangeduid als DCIS (ductaal carcinoom in situ) (LETB 2009).

Aanzienlijke reductie in borstkankersterfte sinds invoering screening

De borstkankersterfte is met bijna een kwart verlaagd sinds de start van het bevolkingsonderzoek. In 2006 was de sterftereductie 24% ten opzichte de jaren 1986-1988 (zie figuur 4.1). Wat de bijdrage van het bevolkingsonderzoek aan deze daling is, is niet eenvoudig vast te stellen. De introductie van het bevolkingsonderzoek heeft het ontstaan van multidisciplinaire mammateams gestimuleerd en in algemene zin kan men stellen dat vroegdetectie en verbeterde behandeling elkaar versterkende fenomenen zijn. Verschillende studies geven uiteenlopende schattingen over de bijdrage van verbeteringen in de behandeling enerzijds en het bevolkingsonderzoek anderzijds. Het valt op dat ook in de leeftijdsgroepen die te jong of te oud zijn om voor screening in aanmerking te komen een duidelijke sterftedaling te zien is. Dit patroon doet zich in bijvoorbeeld de UK ook voor (Jorgensen, 2009). In een recent artikel waarin Otten en collega's laten zien dat de borstkankersterftedalingen in de verschillende leeftijdsgroepen volgen op het moment van invoering van het bevolkingsonderzoek in die leeftijdsgroepen, blijkt dat in de jonge leeftijdsgroep eenzelfde procentuele daling als in de oudere

groepen waarneembaar is (Otten et al., 2008). Op basis van een meta-analyse uit 2006 met data van verschillende landen waaronder Nederland, schatten Berry en collega's (Berry et al., 2006) dat de respectievelijke bijdragen van bevolkingsonderzoek en behandeling ieder circa 50% bedragen. Extrapolerend naar de Nederlandse situatie zou dat betekenen dat de helft van de sterftereductie van 24% aan het bevolkingsonderzoek zou kunnen worden toegeschreven.



Figuur 4.1: Verwachte en waargenomen borstkankersterfte voor vrouwen van 55-75 jaar (LETB, 2008)

Screeningsuitslagen: soms onterecht ongerust en soms onterecht gerust

Vrouwen die een foutpositieve testuitslag krijgen (geen borstkanker, maar wel een positieve test), worden, achteraf gezien, ten onrechte van borstkanker verdacht en krijgen daardoor onnodig te maken met medisch onderzoek met alle psychische en lichamelijke gevolgen van dien. Voor Nederland betreft dit ruim 1% van de onderzochte vrouwen (LETB, 2009). Vrouwen die een foutnegatieve testuitslag krijgen (wel borstkanker, maar geen positieve test), worden, achteraf gezien, gerustgesteld bij de screening terwijl er wel een borsttumor aanwezig of aanstaande was. Hoewel de kans zeer klein is, kan in de twee jaar tussen de screeningsronden alsnog borstkanker worden geconstateerd. In Nederland komen naar schatting rond de 2 van deze zogenaemde intervalkankers voor per 1000 gescreende vrouwen. In totaal zal dus nog bij 2 van de 1.000 vrouwen borstkanker worden ontdekt in het 2-jaarsinterval tussen twee screeningsronden. De helft van deze intervalkankers konden ten tijde van het screeningsonderzoek nog niet met een borstfoto worden opgespoord; bij een kwart blijken bij herbeoordeling van de betreffende borstfoto's kleine afwijkingen zichtbaar waarvoor in het algemeen geen verwijzing noodzakelijk geacht worden, en bij een kwart had achteraf gezien een verwijzing overwogen moeten worden (Fracheboud et al., 2008).

Zouden alle opgespoorde en behandelde (beginnende) tumoren tot symptomen hebben geleid?

Overdiagnose met daaraan gekoppeld overbehandeling, betreft het diagnosticeren en behandelen van (voorstadia van) kanker die tijdens het leven nooit symptomen zouden hebben gegeven omdat ze te langzaam groeien, helemaal niet groeien ('slapen') of zelfs in regressie zouden gaan (Welch & Black, 2010). In de internationale literatuur is volop discussie over de omvang van dit fenomeen binnen de borstkanker screening. (Welch, 2009; Zackrisson et al. 2006). In een recente meta-analyse berekenen Zackrisson en collega's op basis van incidentiepatronen in een selectie van verschillende landen (Nederlandse cijfers werden niet meegenomen) dat 1 op de 3 opgespoorde gevallen van borstkanker overdiagnostiek betreft. Toepassen van deze verhouding op de Nederlandse situatie, zou betekenen dat 1-2 van de 1000 onderzochte vrouwen overgediagnosticeerd en dus overbehandeld wordt. De verwachting is wel dat de omvang van overdiagnostiek in Nederland lager zou kunnen zijn dan in de omringende landen omdat in Nederland het verwijspercentage relatief laag is.

Voorspellen welke voorstadia zich tot invasieve kanker zullen ontwikkelen?

De diagnose waar de discussie zich hierbij op concentreert is DCIS (ductaal carcinoma in situ), een voorstadium dat in de melkbuisjes van de borst ontstaat. Het grote probleem met DCIS is de onzekerheid over de mate van en snelheid waarmee DCIS zich ontwikkelt tot invasief ductaal carcinoom (Welch et al., 2008). Invasief mammacarcinoom is een heterogene ziekte die, in aanvulling op de histopathologie, kan worden onderverdeeld op basis van bepaalde moleculaire eigenschappen (Sotiriou et al., 2009). Een algemeen geaccepteerd model bij het ontstaan van borstkanker is dat er een aantal voorstadia kunnen worden geïdentificeerd met een oplopend risico. Hiervan zijn atypische ductale hyperplasie (ADH) en DCIS voorbeelden. Van de laatste is bekend dat 50% uiteindelijk in een invasieve vorm zal ontaarden en 12-20% zal terug komen ondanks adequate behandeling (Kuerer et al., 2009). Uit recent onderzoek gedaan naar de genetische expressie van deze voorlopers is gebleken dat zowel ADH als DCIS kanker gerelateerde genexpressie laten zien die normaal ductaal epitheel niet heeft (Emery et al., 2008). Een alternatieve moleculaire karakterisering om de maligne potentie van DCIS te karakteriseren is de analyse van myoepitheelmarkers zoals p63 en calponine. Afname van de expressie van deze eiwitten is geassocieerd met maligne potentie (Hu & Polyak, 2008). Helaas is er op dit moment nog geen klinisch voorspellende test welke van deze afwijkingen wel en welke niet invasief zullen worden. Totdat dergelijke voorspellende tests zijn ontwikkeld zijn overdiagnostiek en overbehandeling onontkoombaar.

Stralingsrisico's gering

Uit onderzoek naar de stralingsbelasting van het Nederlandse bevolkingsonderzoek (Zoetelief, 2005) kwam als resultaat naar voren een berekende gemiddelde weefseldosis van 1,3 mGy. Dit levert naar schatting 1 letaal carcinoom op elke 250-400 voorkomen letale carcinomen. Deze resultaten zijn relatief gunstig (Beemsterboer, 1998; LETB XI, 2005). De afgelopen jaren is de totale dosis afgenomen. Aangezien de dosis in de Nederlandse screening extreem laag was, zal het de vraag zijn of bij de invoering van de digitalisering die trend wordt doorgezet. Er zijn nog verbeteringen mogelijk maar met de huidige manier van werken kan in ieder geval worden gesteld dat de dosis niet zal toenemen. Een type digitale mammograaf die in theorie zeer efficiënt met de straling omgaat, gebruikt zogenaamde "fotontellers". Dit type mammograaf is echter nog niet door het LRCB goedgekeurd voor de screening. De exacte stralingsreductie is moeilijk te voorspellen omdat de dosis mede afhankelijk is van de dichtheid van het klierweefsel. Zonder meer uitgaan van de 0,4 mGy (in tegenstelling tot 1,3 mGy in de huidige screening) zoals die door de industrie wordt opgegeven is niet realistisch.

3.1.4 Koesteren en innoveren

Om te koesteren: hoge deelname, laag verwijscijfer

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland kent een hoge deelname en een laag verwijscijfer in vergelijking met andere Europese landen (Harbers et al., 2008). De kwaliteit wordt middels regelmatige, onafhankelijke monitoring en evaluaties bewaakt. Deze eigenschappen dienen ook in een periode van veranderingen in de screeningsorganisaties en daarna gekoesterd te worden. Een belangrijke centrale rol hierbij speelt de landelijke regie en coördinatie door het RIVM.

Innovaties bij borstkankerscreening

De volgende recente of toekomstige innovaties binnen het bevolkingsonderzoek naar borstkanker worden hierna achtereenvolgens behandeld:

1. digitalisering mammografie
2. aanpassingen screeningsleeftijd
3. moleculaire biomarkers
4. risicostratificatie screeningspopulatie.

Digitalisering mammografie

In 2004 is in Nederland een proefonderzoek met een drietal digitale screeningseenheden gestart om te onderzoeken of landelijke invoering hiervan voor de borstkankerscreening haalbaar was. In die tijd was het algemeen geldende principe dat digitale mammografie in ieder geval niet een slechtere performance zou laten zien dan de bestaande analoge manier van werken. Er waren nog grote vragen over de haalbaarheid op het punt van snelheid, en technische betrouwbaarheid. De motivatie was dus in eerste instantie meer gericht op aspecten zoals milieuoverwegingen en een potentieel hogere efficiëntie. Verder kon aan de digitalisering van de Nederlandse radiologie in de ziekenhuizen worden voorspeld dat digitalisering onontkoombaar zou zijn. In de loop van de tijd ontstond er ook evidence dat digitale mammografie niet alleen efficiënter zou kunnen zijn maar dat de diagnostische performance ook zou kunnen verbeteren. Een doorbraak was daarbij de DMIST-trial (Pisano et al., 2005) die in de VS werd uitgevoerd en waaruit bleek dat vooral bij dicht klierweefsel de betere contrastresolutie van digitale mammografen ook tot hogere detectie kon leiden. De trend kon ook in de Nederlandse pilots worden waargenomen. Er werden in het proefonderzoek ruim 80% meer DCIS gevonden en 17% meer invasieve carcinomen (LETB, 2009). Een nadeel van de digitalisering leek de fors verhoogde verwijscijfers te zijn. Uit analyses blijkt echter dat in de pilots deze stijging tijdelijk is en weer naar een acceptabel niveau van ruim 2% (24 op de 1000 gescreende vrouwen) terugzakt. Het digitale detectiecijfer steeg van 5 naar 6 op de 1000 (LETB, 2009). Dit zou voor het landelijke screeningsprogramma een verhoging van de sensitiviteit naar 86% en een verlaging van de specificiteit naar 98% betekenen. De voorspellende waarde van een positieve test daalt naar 26%. In 2006 is door het RIVM het project digitalisering bevolkingsonderzoek borstkanker (DigiBOB) gestart met als doel om in 2009 alle dan gedigitaliseerde screeningsunits gekoppeld te hebben aan een centrale database via een snel glasvezel netwerk. Dit doel is gehaald en inmiddels is de implementatie zover gevorderd dat naar verwachting medio 2010 uitsluitend nog digitaal zal worden gescreend (LETB 2009). De voordelen kunnen als volgt worden samengevat: verbeterde detectie van carcinoma's in situ door meer gedetailleerder en scherpere opnamen; papier en film archieven niet meer nodig; snelle beschikbaarheid van foto's vanuit één centrale database; uitwisseling van foto's met alle ziekenhuizen mogelijk (waardoor er een optimale informatie uitwisseling tussen de screeningsradiologen en de klinische radiologen kan plaatsvinden); opmaat naar digitale diagnostiek (ontwikkeling van software waarmee het computersysteem de radioloog kan ondersteunen bij diagnose). Een belangrijk nadeel is de toename in de detectie van met name ductale carcinoma's in situ (DCIS). Dit lijkt paradoxaal maar het raakt in de kern aan de discussies over het vinden van een optimale balans tussen detectie en behandeling van vroege laesies met een kwaadaardige potentie enerzijds en 'onschuldige' vroege laesies anderzijds. Het

LRCB neemt initiatieven of er een trial haalbaar is om te zien of goed gedifferentieerd DCIS niet met “watchfull waiting” kan worden behandeld.

Verlagen van de screeningsleeftijd

De discussie over het nut van mammografische screening tussen de 40 en 50 jaar wordt al jaren gevoerd. In 2009 zijn de voor- en nadelen van verlaging van de onderste leeftijdsgrens door het LRCB in kaart gebracht (Broeders et al., 2009). Verschillende meta-analyses concluderen dat ook bij vrouwen tussen de 40 en de 50 screening gepaard gaat met een statistisch significante reductie van de sterfte aan borstkanker (bijv. Moss et al., 2006; Gotzsche & Nielsen, 2006). Deze daling is wel minder groot dan bij oudere vrouwen. Ook de verhouding tussen positieve en negatieve effecten (zoals de kans op een foutpositieve uitslag) is minder gunstig bij vrouwen tussen de 40 en de 50 dan bij oudere vrouwen (Armstrong et al., 2007). Belangrijke kanttekening is dat deze onderzoeken uitgevoerd zijn met analoge mammografie en niet met digitale mammografie. Het lijkt erop dat digitale mammografie juist voor jongere vrouwen een gunstiger detectiepercentage heeft in vergelijking met analoge mammografie, met name voor premenopauzale vrouwen met een hoge borstweefsel dichtheid (‘dense breasts’) (Pisano et al., 2005). Al laat Noors onderzoek onder jongere vrouwen juist geen betere testeigenschappen zien van digitale mammografie (Skaane et al., 2004). Op basis van het Nijmeegse bevolkingsonderzoek waarin tussen 1975 en 1989 ook vrouwen jonger dan 50 jaar zijn uitgenodigd is berekend wat voor Nederland de te verwachten screeningsopbrengst zou zijn van een leeftijdsverlaging naar 48 jaar. In deze eerste ronde op 48 jarige leeftijd zouden bijna 400 extra gevallen van borstkanker opgespoord worden. Het LRCB adviseert op basis van de beschikbare literatuur en de projecties van de screeningsopbrengst om naar analogie met het Verenigd Koninkrijk de leeftijdsgrens met één screeningsronde te verlagen (dus van 50 jaar naar 48 jaar).

Moleculaire markers en screeningsonderzoek

Moleculaire biomarkers worden gevonden in bloed (serum/plasma), urine, andere lichaamsvloeistoffen zoals tepelvloeistof of weefsel en kunnen wijzen op de aanwezigheid van ziekten zoals kanker. Deze biomarkers kunnen een aanvulling vormen op beeldvormende technieken die bij mammografie worden gebruikt. Verschillende componenten kunnen als moleculaire biomarker dienen, zoals DNA, RNA, eiwitten en metaboliëten. Moleculaire biomarkers bij onderzoek naar en behandeling van kanker worden steeds gevoeliger en specifieker, hoewel de toepassingen in de klinische praktijk nog altijd schaars zijn (Sawyers, 2008). Bij kankerbiomarkers wordt ondermeer onderscheid gemaakt tussen tumormarkers en risicomarkers en het veld kan ruwweg verdeeld worden in markers voor detectie, diagnose & prognose en behandeling (Rodenburg & de Vries, 2009; Bernards, 2010). In het kader van bevolkingsonderzoek ligt de focus op kankerbiomarkers die een rol zouden kunnen gaan spelen bij vroege detectie van borstkanker. Detectiebiomarkers worden gebruikt om kanker op te sporen voordat er klinische symptomen zijn. Deze biomarkers moeten net als mammografie voldoen aan een hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit. In de wetenschappelijke literatuur worden meer dan 1000 kandidaat biomarkers voor kanker beschreven, maar momenteel zijn er geen individuele moleculaire markers bekend die voldoen aan de eisen die nodig zijn in een screeningsprogramma. Nieuwe technologieën maken het mogelijk honderd tot duizenden genen of eiwitten tegelijkertijd te meten. Met behulp van deze methoden wordt momenteel uitgebreid onderzoek gedaan naar panels van biomarkers voor vroege detectie. Voor diverse kankers, waaronder borstkanker, zijn inmiddels de nodige kandidaat biomarkers voor detectie geïdentificeerd, maar deze markers bevinden zich nog in een validatie fase en zullen met behulp van prospectieve screenings studies in grote populaties bevestigd moeten worden. Desondanks zijn er test panels voor vroege detectie van (borst) kanker commercieel verkrijgbaar, voorbeelden hiervan zijn o.a de BT-test (een combinatie van twaalf verschillende eiwitten), BC-sera Pro e.a. Momenteel lopen in vooral Amerika grootschalige initiatieven om kandidaat biomarkers te valideren in grote prospectieve studies (NCI, <http://edrn.nci.nih.gov/>). Naast eiwitmarkers is er veel

onderzoek naar de mogelijkheden van andere typen markers zoals epigenetische en RNA-markers. Ook hier ligt de nadruk op panels en niet op enkelvoudige markers.

Stratificatie van de screeningspopulatie op basis van risicoprofielen

Een mogelijke ontwikkeling in de toekomst is om niet meer alle vrouwen in een bepaalde leeftijdsgroep uit te nodigen voor de screening, maar om vooraf een selectie op basis van het risico op borstkanker te maken, zodat een veel kleiner deel van de doelgroep daadwerkelijk een mammogram hoeft te laten maken. De huidige voorspellingsmodellen (zie bijvoorbeeld het [Gail model](#)) zijn hiervoor echter nog onvoldoende betrouwbaar om mensen te identificeren met een (sterk) verhoogd risico op een ziekte of aandoening. Verbeteringen van bestaande risicoprofielen met (meerdere) genetische markers als risicovoorspellers zijn tot op heden overwegend teleurstellend (Janssens & van Duijn, 2008; Kraft & Hunter, 2009; Wacholder et al., 2010). Echter om onderscheid te kunnen maken tussen groepen met een verhoogd versus laag risico op het krijgen van kanker gedurende het leven zouden aanvullende risicomarkers in de nabije toekomst wel een rol kunnen gaan spelen. Hierdoor kan bevolkingsonderzoek mogelijk op een efficiëntere wijze worden ingevuld. Pharoah en collega's schatten dat het in theorie mogelijk zou moeten worden om bijna 90% van alle borsttumoren in 50% van een verhoogd-risico populatie op te sporen op basis van een combinatie van bestaande, genetische en andere risicomarkers zoals bijvoorbeeld 'breast density' (Pharoah et al., 2008)

3.2 Hielprik

3.2.1 Inleiding

Neonatale hielprikscreening op reeks zeldzame aandoeningen

De hielprik screening is één van de twee bevolkingsonderzoeken die kort na de geboorte worden uitgevoerd (neonatale screeningen). Het doel is het opsporen van aandoeningen waarbij interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen hebben boven interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen zoals het geven van een geneesmiddel of een dieet, maar ook preventieve maatregelen zoals het vermijden van vasten bij bepaalde stoornissen in de vetzuurstofwisseling. In de eerste week na de geboorte krijgt elke baby in Nederland een hielprik. Biochemisch onderzoek van het hielprikbloed levert belangrijke informatie op over een aantal, veelal erfelijke, ernstige aandoeningen. In 1974 is gestart met de aandoening fenyketonurie (PKU) later gevolgd door twee andere aandoeningen te weten congenitale hypothyreoïdie (CH) en adrenogenitaal syndroom (AGS). Sinds 1 januari 2007 is op advies van de Gezondheidsraad het aantal aandoeningen uitgebreid van 3 naar 17.

PKU: tijdig starten met levenslang dieet voorkomt hersenbeschadiging

Ter illustratie worden hier alleen enkele specifieke kenmerken van PKU als het paradigma van stofwisselingsziektes besproken. Soortgelijke samenvattingen voor de overige 17 aandoeningen zijn o.a. beschikbaar via de hielprikwebsite (<http://www.rivm.nl/hielprik>). Het lichaam van pasgeboren kinderen met PKU is niet in staat om de stof fenylalanine goed af te breken vanwege een defect in het PAH (phenylalanine hydroxylase) gen. Als deze kinderen niet snel na de geboorte worden behandeld, leidt de ophoping van fenylalanine tot hersenbeschadiging, waarvan de eerste tekenen een half jaar na de geboorte al duidelijk worden. Fenylalanine is een aminozuur, een bouwsteen van eiwitten uit de voeding. Kinderen met PKU worden gezond geboren en zijn goed te behandelen, waardoor hersenbeschadiging kan worden voorkomen. Omdat fenylalanine een bestanddeel is van alle eiwitrijke voeding, krijgt het kind een streng dieet gebaseerd op een zogenoemd 'aminozuurpreparaat': een poeder met alle noodzakelijke onderdelen van eiwit, behalve fenylalanine. De precieze instelling van

het dieet en het aminozuurpreparaat is per patiënt verschillend en verandert meestal met de leeftijd van de patiënt. PKU is een erfelijke, autosomaal recessieve aandoening, dat wil zeggen dat het kind van beide ouders een defecte kopie van het PAH gen ontvangt. Beide ouders zijn dus drager van de aandoening.

Bevolkingsonderzoek kent landelijke coördinatie en regionale uitvoering

Het Nederlandse hielprik programma voor pasgeborenen is in 1974 gestart en wordt vanaf 2006 landelijk gecoördineerd door het centrum voor bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. De regionale uitvoering wordt verzorgd door regionale coördinatie programma's (RIVM-RCP's), waarbij de bloedafname wordt verzorgd door diverse beroepsbeoefenaren en instellingen betrokken bij de postnatale zorg. Het bloedonderzoek wordt verricht door vijf screeningslaboratoria onder supervisie van het RIVM. Jaarlijks wordt de hielprikscreening geëvalueerd door TNO-Kwaliteit van Leven en zowel voor de landelijke coördinatie als de diagnostiek en behandeling zijn verschillende adviescommissies ingesteld.

3.2.2 Effectiviteit en gezondheidswinst

Effectiviteit hielprik programma lastig kwantificeerbaar

In vergelijking met andere bevolkingsonderzoeken is het voor het hielprikprogramma minder goed mogelijk om de effectiviteit met gangbare parameters zoals sterftereductie en QALY's op een kwantitatieve wijze tot uitdrukking te brengen. Simpelweg omdat de studies die deze cijfers zouden kunnen leveren niet of nauwelijks voorhanden zijn. Ondanks dit gemis aan kwantitatieve cijfers, blijkt uit diverse bronnen dat gezondheidswinst wordt bereikt bij de pasgeborenen kinderen waarbij dankzij het hielprikprogramma tijdig een diagnose kan worden gesteld.

Gezondheidswinst hielprik programma aanzienlijk

Het totale aantal pasgeborenen kinderen waarbij door de hielprikscreening één van de oorspronkelijke drie aandoeningen (PKU, CH en AGS) wordt vastgesteld, was gemiddeld 88 per jaar (GR, 2005). Hier is al sprake van een aanzienlijke gezondheidswinst omdat voor deze 88 kinderen door de tijdige behandeling ernstig lijden en voortijdig overlijden kon worden voorkomen. Een niet onbelangrijk maar lastig te kwalificeren element hierbij is dat zich bij deze aandoeningen ernstige verschijnselen voordoen die na een late diagnose niet meer zijn te herstellen. De uitkomsten van een omvangrijke Australische studie waarbij op de leeftijd van zes jaar het effect van screening van circa dertig verschillende aandoeningen werd geëvalueerd, leidden tot de volgende conclusie. De hielprikscreening verbeterde de situatie van patientjes op zesjarige leeftijd omdat er minder sterfgevallen en minder ernstige handicaps voorkwamen. (Wilcken et al., 2009).

Gezondheidswinst neemt toe met het aantal gescreende behandelbare aandoeningen.

De Gezondheidsraad concludeerde in haar rapport over de uitbreiding van de hielprikscreening dat de te behalen gezondheidswinst hoog is: 'het aantal extra gezonde levensjaren is groot en de kwaliteit hiervan verbetert sterk'. De uitbreiding naar 17 aandoeningen zou naar verwachting leiden tot een verdubbeling van het aantal kinderen met een aangeboren aandoening (circa 177). Taaislijmziekte wordt hierbij buiten beschouwing gelaten. De praktijk in 2007 en 2008 week enigszins af van deze voorspelling. In eerste instantie werden (door opstartproblemen bij een tweetal aandoeningen) in 2007 en 2008 respectievelijk bij 469 en 259 pasgeborenen een afwijkende uitslag gevonden die paste bij een stofwisselingsziekte. Uiteindelijk bleek bij 75 en 102 kinderen deze uitslag terecht positief (Visser et al., 2009). Dit werd o.a. veroorzaakt door het diagnosticeren van lichtere vormen van enzymdeficiënties waarvan niet altijd zeker is of deze tot klinische verschijnselen zullen leiden. Tezamen met 11 AGS-, 57 CH- en 41 SCZ (sikkelcelziekte) patiënten in 2007 komt het totaal voor het aantal kinderen met een aangeboren afwijking in 2007 uit op 184.

3.2.3 Kosteneffectiviteit

Neonatale hieprikscreening lijkt op basis van buitenlandse modelstudies kosteneffectief

In 1992 is er een eerste kosten-batenanalyse inzake de PKU/CHT screening uitgewerkt in het Financieel Overzicht Zorg 1991 (WVC, 1992). Daarin werd becijferd dat deze gecombineerde screening netto ongeveer negen miljoen gulden per jaar aan kosten binnen de gezondheidszorg bespaart. In 2008 heeft het CvB een inventarisatie gedaan om in beeld te brengen welke Nederlandse kosteneffectiviteit studies er beschikbaar waren voor haar bevolkingsonderzoeken. Uit deze evaluatie bleek dat er tot nu toe alleen eerdergenoemde kosten-batenanalyse van slechts een tweetal aandoeeningen was uitgevoerd om de kosteneffectiviteit van het hiepriks programma in beeld te krijgen. Vanwege de recente uitbreiding (2007) van screenen op 3 aandoeeningen naar screenen op 17 aandoeeningen was er prioriteit om de kosteneffectiviteit van juist dit programma in beeld te brengen. Een recente literatuurstudie vond twintig economische evaluaties, waarvan zeven buitenlandse studies de kosteneffectiviteit van screening op een reeks aandoeeningen middels tandemmassaspectrometrie evalueerden. Bijna alle studies rapporteerden een gunstige verhouding tussen kosten en effecten (Leewis, 2009). De gepubliceerde buitenlandse kosteneffectiviteitstudies verschillen onderling sterk (in aantallen meegenomen aandoeeningen, incidentie van de aandoeeningen, gehanteerde perspectief, vergelijkingsscenario, gebruikte discontovoet, etc.). Ondanks deze verschillen komen ze wel bijna allemaal tot gunstige kosteneffectiviteitschattingen. Er zijn geen redenen zijn om aan te nemen dat het Nederlandse programma een minder gunstige kosteneffectiviteitsratio heeft dan die in de buitenlandse studies.

3.2.4 Koesteren en innoveren

Koesteren: hoge deelname en groot vertrouwen in de hiepriks

Het Nederlandse hiepriks programma is goed georganiseerd. De deelname is constant en op een hoog niveau. Ter illustratie, in 2007 heeft 99.75% van de pasgeborenen kinderen aan dit programma deelgenomen. Het vertrouwen in de hiepriks is hoog en om die reden dient er zorgvuldig en voorzichtig te worden om gegaan met eventuele wijzigingen en of uitbreidingen.

Innoveren: voorlichting is goed maar kan nog beter

Op basis van een door TNO-Kwaliteit van Leven verricht evaluatieonderzoek kan geconcludeerd worden dat ouders mede door de uitbreiding in 2007 beter geïnformeerd zijn dan voorheen (TNO, 2008). Op verschillende onderdelen, waaronder het tijdstip van informeren, informatie over dragerschap, de rol van de zorgverleners, is verdere verbetering wenselijk en mogelijk. Het evaluatierapport bevat een aantal aanbevelingen, waarvan er hier drie genoemd worden. Vooral de kraamverzorgenden blijken een grotere rol te spelen in de voorlichting dan verwacht, het is van belang hen goed in te lichten en te ondersteunen bij het geven van informatie over de hiepriks. De voorlichting in het ziekenhuis zou beter georganiseerd en ingevuld moeten worden. Ouders merken op dat zij het belang vinden vroegtijdige en mondelinge voorlichting over de hiepriks te ontvangen, het liefst ruim voor de bevalling. Ouders geven aan dat er al veel informatie op hen afkomt in de "stressvolle" periode rondom de bevalling.

Innoveren: taaislijmziekte opnemen in hieprikscreening

Op basis van de resultaten van het in 2008 uitgevoerde CHOPIN-onderzoek (Cystic fibrosis Hiepriks Onderzoek bij Pasgeborenen in Nederland) concludeert de Gezondheidsraad dat er nu een goede methode voorhanden is om pasgeborenen op taaislijmziekte te onderzoeken en adviseert daarom om cystic fibrosis op te nemen in het neonatale screeningsprogramma. Het aanbevolen protocol bestaat uit 4 stappen. Deze zijn achtereenvolgens het meten van de concentratie van immunoreactief trypsinogeen, het meten van de concentratie van het pancreatitis associated protein, het onderzoeken van 36 mutaties in het cystic fibrosis transmembraan regulator gen die vaak voorkomen bij patiënten

met cystic fibrosis, en het uitvoeren van een uitgebreid mutatieonderzoek (incl. DF508 verantwoordelijk voor 2/3 van alle CF allelen wereldwijd). Als er twee met cystic fibrosis geassocieerde mutaties gevonden zijn, wordt verwezen naar één van de centra die zijn gespecialiseerd in de behandeling van cystic fibrosis op de kinderleeftijd. Als bij een kind één mutatie (dragerschap) is gevonden, wordt verwezen naar een klinisch geneticus, tenzij de ouders hebben aangegeven geen informatie over dragerschap te willen ontvangen.

Innoveren: uitbreidingen kritisch blijven toetsen

Uitbreiding van het aantal aandoeningen waarop in het hielprikprogramma wordt gescreend betekent niet automatisch een verbetering van de kosteneffectiviteit. Het screenen op aandoeningen waar geen geschikte test of geschikte behandeling voor is, en aandoeningen met erg lage incidentie kunnen er voor zorgen dat het programma een minder gunstige kosteneffectiviteit vertoont. Ondanks wereldwijde consensus over de criteria (Wilson & Jungner) waaraan screenings moeten voldoen, duiken regelmatig discussies op over de voor- en nadelen van de inclusie van onbehandelbare aandoeningen. Het huidige ethisch kader gaat uit van gezondheidswinst: Om 'kandidaat aandoeningen' voor het hielprik screeningsprogramma op voorhand op hun effectiviteit te kunnen beoordelen voor een eventuele opname in het programma hanteert de Gezondheidsraad (GR 2005) een indeling in de volgende drie categorieën: 1. ziekten waarbij aanzienlijke of onherstelbare schade is te voorkomen door vroege opsporing, 2. ziekten waarvoor minder bewijs is voor mogelijke preventie van gezondheidsschade en 3. ziekten waarvoor geen preventie van gezondheidsschade mogelijk is door vroege opsporing. Bij de uitbreiding in 2007 zijn alle stofwisselingsziekten die de Gezondheidsraad (GR 2005) heeft ingedeeld in categorie 1 en waarvoor zij betrouwbare screeningsmethoden beschikbaar achtte, opgenomen in de nieuwe hielprikscreening. De zelfstandige waarde van kennis over een niet behandelbare ziekte uit categorie 3 past daar niet goed in. Ouders in Nederland toonden recent een wel positieve houding hierover, wat een argument kan zijn om ze bij de discussies hierover te betrekken (Plass et al., 2010).

Innoveren: technologie push door genoom-brede technieken

Technologische ontwikkelingen (metabolomics, genome wide screenings technieken, personal genomes en hun combinaties) vergroten het inzicht in het ontstaan van vele metabole en complexe aandoeningen (Mootha & Hirschhorn, 2010; Lupski et al., 2010). Hierbij wordt in de toekomst een verbreding van 'monogenetisch' naar meer 'polygenetisch-omgeving' bepaalde aandoeningen, evenals een uitbreiding naar vele niet-metabole aandoeningen voorzien. De verwachting is dat deze verbreding de komende jaren aanzienlijk zal toenemen onder invloed van de technologie push van genoom-brede technieken. Het advies van de Gezondheidsraad in 2010 om taaislijmziekte (cystic fibrosis) op te nemen in het programma lijkt een voorbode van bovengenoemde ontwikkelingen omdat hier voor het eerst in aanvulling op de biochemische analyses aanvullende genetische kenmerken (mutatieanalyse van het cystic fibrosis gen) bij de diagnose worden betrokken.

3.3 Dikkedarmkanker

3.3.1 Inleiding

Dikkedarmkanker is één van de meest voorkomende kankers in Nederland

Dikkedarmkanker (colon- en rectumkanker) is één van de meest voorkomende vormen van kanker in Nederland. Na borstkanker is het de belangrijkste vorm van kanker bij vrouwen, en na prostaat- en longkanker de belangrijkste kanker bij mannen. In 2007 werd naar schatting bij 11477 personen

dikkedarmkanker vastgesteld en overleden er 4854 mensen ten gevolge van deze ziekte¹. Het aantal mensen met dikkedarmkanker neemt licht toe, vooral bij mannen, mogelijk tengevolge van veranderingen in leefstijl (van Steenbergen et al., 2009). Vooral door vergrijzing zal het absolute aantal personen bij wie dikkedarmkanker wordt vastgesteld verder toenemen. Naar schatting is dit drie procent per jaar waardoor de incidentie in Nederland in 2015 uitkomt op 14.000 (KWF, 2004). Momenteel is 95% van alle nieuwe patiënten met dikkedarmkanker ouder dan 50 jaar.

Dikkedarmkanker ontstaat uit darmpoliepen

Dikkedarmkanker ontstaat onder invloed van een combinatie van (epi)genetische en omgevingsfactoren en is het eindresultaat van een vele jaren (5-20 jaar) durend meerstapsproces waarbij normaal dikkedarmepitheel transformeert naar een kwaadaardige darmtumor. Eén van de eerste waarneembare (goedaardige) voorstadia zijn darmpoliepen. Een poliep is een uitstulping of een verdikking van het slijmvlies dat de binnenkant van de darm bekleedt. Een beperkt percentage groeit uit tot een kwaadaardige darmtumor (carcinoom). Poliepen kunnen hyperplastisch of adenomateus zijn. Hyperplastische poliepen ontwikkelen zich bijna nooit tot een darmtumor. Adenomateuze poliepen (adenomen) hebben een zeker risico om zich tot carcinoom te ontwikkelen, afhankelijk van de poliepgrootte. Ook voor adenomen bestaan er (nog) geen methoden om onderscheid te maken tussen adenomen die uiteindelijk wel of niet doorgroeien tot carcinoom. De vijfjaarsoverleving na endoscopische verwijdering van adenomen in een niet-invasief stadium (Stadium I) is 94 procent, terwijl de gemiddelde vijfjaarsoverleving 59% is voor alle dikkedarmkankers. De succesvolle verwijdering van langzaam groeiende vroege voorstadia vormt feitelijk mede de basis om bevolkingsonderzoek als preventief middel in te zetten. (Voor meer uitgebreide achtergrond informatie over dikkedarmkanker en screening, zie KWF, 2004; Schrijvers et al., 2006; Van den Berg & Bakkenist, 2008; NPK, 2009; Gezondheidsraad, 2009.)

Invoering bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland

In Nederland is al jarenlang discussie over de invoering van bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Na een signalement van de Gezondheidsraad in 2001, werd in 2004 door het KWF de invoering van 'vroege opsporing van dikkedarmkanker' via bevolkingsonderzoek bepleit en werd o.a een voorstel voor de testmethode gedaan (KWF 2004). Eind 2005 werd tijdens een door ZonMW georganiseerde bijeenkomst consensus bereikt over o.a .deze testmethode en de uitvoering van een aantal proefbevolkingsonderzoeken (de Visser et al. 2005). Hierop volgde in mei 2006 een brief van minister Hoogervorst aan de 2^e Kamer met het voornemen om in 2010 te starten. Vervolgens werd eveneens op initiatief van ZonMW in 2008 een expertmeeting georganiseerd, gevolgd door een verzoek van de minister aan de Gezondheidsraad om te adviseren 'over de mogelijkheid en wenselijkheid' van invoering. Eind 2009 verscheen dit advies waarvan de hoofdlijnen zijn weergegeven in Tabel 1. Inmiddels heeft de minister van VWS begin 2010 zijn standpunt over darmkankerscreening aan de 2^e Kamer kenbaar gemaakt (VWS, 2010). Kort samengevat is een besluit tot invoering van het bevolkingsonderzoek uitgesteld tot het voorjaar van 2011 op grond van zowel de huidige financiële situatie van het kabinet als ook door een capaciteitsgebrek in de zorg (coloscopie capaciteit).

¹ Dit cijfer is eind 2009 berekend ten behoeve van de VTV 2010 'Van gezond naar beter'. Inmiddels zijn de daadwerkelijke incidentie en sterfte voor dikkedarmkanker in 2007 vastgesteld op respectievelijk 11824 en 4828 personen (NKR).

Tabel 4.1: Advies Gezondheidsraad 2009

Doelgroep	Alle mensen tussen de 55 en 75 jaar
Screeningsinterval	1 x per twee jaar
Methode	Testen op bloedsporen in de ontlasting (iFOBT) evt. gevolgd door kijkonderzoek van de gehele dikke darm
Start en vervolg	In 2010 starten met het uitnodigen van 65 en 75 jarigen, jaarlijks uitbreiden met twee leeftijdscategorieën zodat na 5 jaar in 2015 alle ca 3.5 miljoen mensen worden bereikt.
Organisatie	coördinatie Centrum voor Bevolkingsonderzoek RIVM, zie ook borstkanker voor verdere organisatorische details

Veel verschillende screeningsmethoden...

Er zijn veel verschillende screeningsmethoden beschikbaar. Deze worden als volgt ingedeeld: ontlasting testen op bloedsporen m.b.v. fecale bloedtesten (gFOBT, iFOBT), endoscopische methoden (coloscopie, sigmoidoscopie), beeldvormende methoden (CT- colografie, MR-colografie), en biomarkers (DNA, RNA, eiwit markers in ontlasting of bloed). Alle methoden hebben hun specifieke voor- en nadelen en verschillen onder andere in gevoeligheid, specificiteit, deelnamebereidheid en kosteneffectiviteit. Bijvoorbeeld, screening op basis van endoscopisch onderzoek van de dikke darm wordt gekenmerkt door hoge sensitiviteit en specificiteit, maar de deelnamebereidheid van mensen aan een bevolkingsonderzoek waarin endoscopie, met name coloscopie, wordt aangeboden is erg laag. Dit wordt veroorzaakt door de noodzakelijke darmvoorbereiding die als belastend wordt ervaren, door de risico's die inherent zijn aan coloscopie, maar ook door (de perceptie van) pijn en ongemak die met het onderzoek gepaard gaan. Daarentegen heeft screening op basis van onderzoek van bloed in de ontlasting (fecaal-occultbloedtest, FOBT) weliswaar een hogere deelnamegraad in de bevolking, maar wordt gekenmerkt door een relatief lage sensitiviteit en specificiteit. Dit ligt o.a. aan het feit dat veel poliepen en een deel van de kankers niet (of onregelmatig) bloeden en er dus ook niet altijd bloed in de ontlasting gevonden kan worden.

Test op bloedsporen in de ontlasting heeft momenteel de voorkeur

In 2005 werd consensus bereikt over de te gebruiken screeningsmethode bij bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Nederland, namelijk de standaard gFOBT (de Visser et al., 2005). Hoewel de gFOBT niet erg gevoelig is (50-60% bij tweejaarlijkse herhaling), ook veel foutpositieve uitslagen (ca 1%) geeft, en de opkomst relatief laag is (47- 50%) was deze test begin 2005 de enige test waarvoor op deugdelijke wijze zowel werkzaamheid, acceptatie als kosteneffectiviteit was beschreven (Lejeune et al., 2004; Hewitson et al., 2007; KWF, 2004). De later ontwikkelde iFOBT maakt gebruik van specifieke antilichamen tegen humaan hemoglobine. Waar voor de gFOBT dieetvoorschriften gelden om het aantal foutpositieven als gevolg van voedingsbestanddelen zo laag mogelijk te houden, is dit voor de iFOBT dus niet nodig. Een belangrijke verbetering is ook het (semi-)kwantitatieve karakter van recente iFOBT's. De detectielimiet kan namelijk worden ingesteld op een specifieke detectie waarde (bv 50, 75, 100 of 150 ng hemoglobine/ml), waardoor het ook mogelijk wordt om, afhankelijk van de vraagstelling, een optimale verhouding tussen sensitiviteit en specificiteit in te stellen. Vanuit zowel internationaal als vanuit proefbevolkingsonderzoek in Nederland is inmiddels naar voren gekomen dat de iFOBT superieur is aan de gFOBT. Over het algemeen wordt de sensitiviteit van de iFOBT als minstens zo goed of beter dan de gFOBT gezien, zonder verlies van specificiteit. De keus van de Gezondheidsraad voor iFOBT is gemaakt op basis van verschillende afwegingen met betrekking tot testeigenschappen en deelnamebereidheid. De feitelijke vergelijking is gemaakt tussen gFOBT, iFOBT en sigmoidoscopie. Andere alternatieven zoals beeldvormende technieken en biomarkers zijn nog onvoldoende ontwikkeld voor toepassing in grootschalig bevolkingsonderzoek. (voor meer achtergrondinformatie over de verschillende testmethoden, zie: Van den Berg & Bakkenist, 2008 en

Gezondheidsraad, 2009). Veelbelovende ontwikkelingen zullen voor enkele van deze testen onder ‘innoveren’ nader worden toegelicht.

3.3.2 Effectiviteit

Screening met iFOBT leidt tot hogere opkomst en meer opgespoorde tumoren dan screening met gFOBT

In Nederland was de opkomst in de proefbevolkingsonderzoeken waarin de iFOBT aangeboden werd duidelijk hoger dan bij de gFOBT. Bij proefbevolkingsonderzoeken met de iFOBT was de opkomst 60 procent tegen 47 bij de gFOBT; vermoedelijk speelt het aantal keren dat ontlasting nodig is – één keer voor de iFOBT, drie keer voor de gFOBT – daarbij een rol. Bovendien is de iFOBT een veel gevoeliger test. Al na één screening wordt 65 procent van het totale aantal deelnemers met darmkanker opgespoord, evenveel als na vijf of zes keer meedoen aan tweejaarlijkse gFOBT-screening. De Gezondheidsraad schatte in 2009 dat met de iFOBT₇₅ circa 2.5 keer zo vaak darmkanker alsook voortgeschreden adenomen worden gevonden als met de gFOBT. De hiermee gepaard gaande toename in het absolute aantal foutpositieve testuitslagen lijkt technisch geen probleem omdat bij een negatief kijkonderzoek de iFOBT pas na 10 jaar herhaald moet worden (GR, 2009). De iFOBT heeft qua opkomst en opbrengst dus een duidelijke meerwaarde ten opzichte van de gFOBT.

3.3.3 Kosteneffectiviteit

Veelheid aan beschikbare modelstudies schatten gunstige kosteneffectiviteitverhouding

Uit de vele beschikbare kosteneffectiviteitanalyses blijkt – ongeacht welke testmethode gebruikt wordt – dat screening in de algemene bevolking tussen de 50 en 75 jaar op dikkedarmkanker kosteneffectief is. De geschatte kosten per gewonnen levensjaar komen niet boven de €20.000. Alle economische evaluaties zijn overigens gedaan vanuit het gezondheidszorgperspectief. Dit betekent dat alleen de directe medische kosten zijn opgenomen in de studies. Kosten zoals reiskosten en productiviteitskosten zijn niet opgenomen. Onder de aanname dat de iFOBT een hogere sensitiviteit heeft (>25%) dan de gFOBT, blijkt de kosteneffectiviteit van de iFOBT in vele evaluaties gunstig ten opzichte van de gFOBT (Gyrd-Hansen, 1998; van Ballegooijen et al., 2003; Wong et al., 2004). Ook Parekh en collega's kwamen tot dezelfde conclusie uitgaande van een sensitiviteit van 40% voor grote adenomen en 76% voor kanker, hierbij was de aanname voor specificiteit 91%. In de sensitiviteitsanalyse wordt aangegeven dat de effectiviteit van iFOBT significant afnam wanneer de deelnamebereidheid onder de 60% komt. (Parekh et al., 2008). Eerste resultaten uit de FOCUS trial, een gemeenschappelijk project van het UMC Nijmegen en het AMC in Amsterdam, bevestigen dit beeld (van Rossum et al 2009). Tenslotte wordt het bovenstaande bevestigd door modelberekeningen met het MISCAN-Colon model op basis waarvan o.a wordt geconcludeerd dat iFOBT superieur is aan gFOBT in deelname, effectiviteit en kosteneffectiviteit (GR, 2009)

3.3.4 Gezondheidswinst

Gezondheidswinst geschat op jaarlijkse reductie van dikkedarmkankersterfte met 1400 gevallen

Voor de Nederlandse situatie wordt in de rapporten van NPK en GR op basis van modelberekeningen geschat dat volledige invoering van het bevolkingsonderzoek zou resulteren in een reductie van circa 1400 sterfgevallen per jaar als gevolg van dikkedarmkanker. Bij een geschatte (toekomstige) sterfte van circa 6700 per jaar betekent dit dat op termijn een sterftereductie van 21% realiseerbaar lijkt (NPK, GR 2009). Schattingen over reducties van het aantal sterfgevallen berusten altijd op modelberekeningen en zijn daarmee sterk afhankelijk van de veronderstellingen in het betreffende model. Een recente voorspelling over de te behalen sterftereductie in de UK als gevolg van de invoering van bevolkingsonderzoek met gFOBT door Parkin en collega's komt uit op 13-17% voor mannen en 12-15% voor vrouwen (Parkin et al., 2008). Deze cijfers gelden voor 20 jaar na de invoering van het

screeningsprogramma en zijn afhankelijk van vele aannamen waaronder opkomst en deelnamebereidheid.

Deelnamegraad bepalend voor gezondheidswinst

De deelnamegraad in verschillende pilotonderzoeken en trials laat een behoorlijke spreiding zien. Gemiddeld kiest ongeveer de helft van de mensen ervoor om in te gaan op het aanbod van een gFOBT. Nederlandse haalbaarheidsstudies laten zien dat de opkomst bij iFOBT screening 12-13% hoger is oftewel op 62% uitkomt (Hol et al. 2009). Studies naar de voorkeuren van mensen laten zien dat de FOBT vaak niet de meest favoriete test is van mensen. Uit verschillende keuze-experimenten blijkt dat factoren als de accuratesse van de test een belangrijke rol spelen, en dat meer mensen daardoor screening met coloscopie zouden verkiezen boven screening met FOBT. Ook spelen socio-demografische determinanten een rol bij deelname. Verschillende studies maken aannemelijk dat een lagere sociaal-economische status gepaard gaat met een lagere opkomst. Over een rol van de huisarts, zowel bij uitvoering als uitnodiging, wordt verschillend gedacht waardoor vooralsnog geen éénduidig advies kan worden gegeven (GR, 2009).

Extra colonoscopiecapaciteit nodig bij screening met iFOBT

Door de hogere opkomst en het hogere percentage ‘positieve’ uitkomsten (bloed in de ontlasting) bij iFOBT-screening is er wel extra coloscopiecapaciteit nodig. Bij alle vormen van screening is coloscopie namelijk de gewenste vervolgdagnostiek en behandeling om hoogrisico-poliepen te kunnen opsporen en verwijderen. Omdat het een aantal jaren kost om de benodigde zorgcapaciteit op te bouwen, is gefaseerde invoering van het screeningsprogramma noodzakelijk. Als variant op de getrapte benadering (volledige invoering in tien jaar, gebaseerd op circa 129.000 coloscopieën) in het NPK rapport, beschrijft de Gezondheidsraad een alternatief dat in vijf jaar tijd kan worden gerealiseerd. Door de aanvangsleeftijd van 50 jaar naar 55 jaar te verhogen en de verwijdsdrempel voor coloscopie van de iFOBT test te verhogen van 50 naar 75 ng/ml wordt het aantal benodigde coloscopieën gereduceerd tot circa 79.000 (GR, 2009). Behalve de benodigde capaciteit is ook de kwaliteitsborging van het endoscopisch onderzoek een belangrijk aandachtspunt (NPK, 2009; GR, 2009).

3.3.5 Koesteren en innoveren

Koesteren: organisatie en infrastructuur screeningsorganisaties

Door alle betrokken partijen wordt benadrukt dat het bijzonder positief is dat het voorgenomen bevolkingsonderzoek naar darmkanker kan worden ingebed vanuit een steeds robuustere op de toekomst gerichte professionele organisatie van screeningsorganisaties, inclusief kwaliteitsborging (NPK, 2009). Hierbij blijft goede samenwerking noodzakelijk tussen alle betrokkenen, zoals screeningsorganisaties, eerste en tweede lijnszorg, GGD'en en IKC's evenals logische inbedding in de lokale structuren. Deze belangrijke verworvenheden die de borstkanker- en baarmoederhalskankerscreening nu succesvol maken moeten worden gekoesterd. In aanvulling hierop is de financiële structuur een punt van aandacht. Als voor darmkanker screening dezelfde financiële structuur als voor de andere kanker screeningsprogramma's wordt gekozen dan is van belang om goede afspraken met de curatieve zorg over de afbakening hiervan nu en in de toekomst te maken.

Innoveren: ontwikkelingen in screeningsmethodieken

Verbeteringen in de screeningsmethodiek kunnen worden beschreven door de methoden te verdelen in endoscopische methoden, beeldvormende technieken en moleculaire biomarkers

Endoscopie

Bij endoscopie wordt onderscheid gemaakt tussen onderzoek van de gehele dikke darm (coloscopie) en onderzoek van alleen het laatste deel van de dikke darm (sigmoïdoscopie). Coloscopie is de meest

gevoelige test voor het opsporen van dikkedarmkanker (sensitiviteit >97%, middelgrote en grote poliepen ca. 85-95%, kleine poliepen ca. 75%). Echter, de belasting voor mensen bij de darmvoorbereiding, de kleine kans op ernstige complicaties, beiden resulterend in een lage deelnamebereidheid (geschat 20-25%), evenals de beperkte huidige coloscopie capaciteit, pleiten tegen coloscopie als primaire screeningsmethode. Hoewel sigmoïdoscopie minder belastend is voor betrokkenen en de kans op complicaties kleiner is, worden de lage sensitiviteit en beperkte opkomst (30%) als grootste nadelen gezien. Een groot voordeel van sigmoïdoscopie als primaire screeningsmethode, mits efficiënt georganiseerd, is een drie tot zesvoudige reductie van het aantal colonoscopiën vergeleken met de FOBT test. Ook is opvallend is dat ondanks de beperkte opkomst een sterftereductie van 28% (iFOBT 21%) wordt geschat. Een finale afweging om sigmoïdoscopie als screeningsmethode te kunnen beoordelen t.o.v de iFOBT kan op dit moment bij gebrek aan gegevens (o.a kosteneffectiviteit) voor de Nederlandse situatie niet worden gemaakt, maar dient wel overwogen te worden als nieuwe gegevens beschikbaar komen (GR, 2009).

Beeldvorming

Twee beeldvormende technieken die gebruikt worden voor colonografie zijn CT en MRI. Een grote hoeveelheid vergelijkend onderzoek laat zien dat CT-colonografie even gevoelig is als coloscopie voor dikkedarmkanker en poliepen >10 mm. De kwaliteit en daarmee de sensitiviteit en de specificiteit van CT-colonografie is ondermeer afhankelijk van hardware en software, van training en ervaring van personeel, en van de kwaliteit van de darmvoorbereiding en het gebruik van contrastmiddel. De risico's van CT-colonografie op darmperforatie zijn veel kleiner dan bij coloscopie, maar CT-colonografie heeft wel een extra risico op het ontstaan van stralingsgeïnduceerde kanker. De ontwikkelingen en het onderzoek op het gebied van MR-colonografie zijn minder ver dan bij CT-colonografie, maar onderlinge vergelijking geeft vergelijkbare testeigenschappen voor colonografie middels MRI en colonografie middels CT. Voordeel van MR-colonografie is het ontbreken van de risico's van röntgenstraling. Kortom voor de toekomst veelbelovende technieken met in principe perspectief op zowel toepassing als primaire screeningstechniek en/of als diagnostisch alternatief voor coloscopie bij vervolgonderzoek na een positieve FOBT of sigmoïdoscopie (Van den Berg & Bakkenist, 2008).

Biomarkers

Bij darmkankeronderzoek is ontlasting een uitstekende bron voor moleculaire biomarkers. Er wordt onderscheid gemaakt tussen enkelvoudige (epi)genetische markers, panels van meerdere (epi)genetische markers en RNA markers. Vooralsnog zijn er onvoldoende gegevens uit grootschalige onderzoeken om gebruik van welke (combinatie van) ontlasting biomarker(s) dan ook te rechtvaardigen in Nederland. Echter, reeds in 2008 is in Amerika voor het eerst een feces DNA-test in de richtlijnen opgenomen (Levin et al., 2008). Wat betreft de toepassing van DNA markers in de feces lijkt met name de ontwikkeling van een combinatie van een beperkt aantal DNA methyleringsmarkers veelbelovend. Recent zijn resultaten van biomarkeranalyses beschreven die suggereren dat behalve biomarkers voor dikkedarmkanker ook biomarkers voor andere gastro-intestinale tumoren zoals bv slokdarm- maag en pancreas tumoren in de ontlasting aantoonbaar zijn (Ahlquist 2009). Echter, validatie en reproduceerbaarheid in grootschalig onderzoek van een beperkt aantal maximaal informatieve markers moeten nog worden vastgesteld voordat toepassing in bevolkingsonderzoek aan de orde is. Aanvullend hierop zijn RNA markers, de op genexpressie gebaseerde combinaties van genen als biomarker, hoewel nog beperkt gedocumenteerd, in principe veelbelovend. Zowel de DNA (methylering) als de RNA markers in bloed lijken eveneens op langere termijn kandidaten om de rol van biomarker bij dikkedarmkanker onderzoek in te vullen. Bloed in plaats van ontlasting als testmedium heeft bepaalde voordelen waaronder afdaling en opslag. Op de langere termijn kunnen eiwitmarkers bepaald in bloed een rol van betekenis gaan spelen, maar deze zijn momenteel nog in een exploratief stadium.

Innoveren: leeftijd, geslacht en detectiegrenzen

De leeftijdsgrenzen die worden gehanteerd om personen uit te nodigen deel te nemen aan een screeningstest voor darmkanker variëren internationaal aanzienlijk. Ook de gebruikte argumenten wisselen en verschillen in organisatie spelen hierbij o.a een rol (Van der Wilk et al., 2007). De aanbeveling van de Gezondheidsraad om voor Nederland uiteindelijk te komen tot de leeftijdsgroep van 55-75 jaar lijkt vooral op pragmatische overwegingen gebaseerd, namelijk om het aantal coloscopiën als gevolg van positieve iFOBT uitslagen zoveel mogelijk te beperken. Dit wordt in het advies gerealiseerd door niet op 50-jarige maar op 55-jarige leeftijd te starten en voorlopig een verwijdsdrempel voor de iFOBT van 75ng/ml te hanteren (geschatte besparing van 43.000 coloscopiën). De prijs hiervan is een verminderde sterftereductie in de groep van voornamelijk mannen in de leeftijd van 50-55 jaar. Voor de toekomst zou onderzocht kunnen worden of (op basis van kennis van de etiologie in verschillen bij het ontstaan van dikkedarmtumoren bij mannen en vrouwen) te overwegen of een verschil in leeftijd voor uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek te rechtvaardigen is (Roy & Bianchi, 2009).

Innoveren: selectieve screening en keuzeopties testmethodiek

Momenteel wordt niet voor selectieve screening gekozen omdat de huidige risicoprofielen niet toereikend zijn om voor screeningsdoeleinden zinvol onderscheid tussen hoog- en laagrisicogroepen te maken, met uitzondering van erfelijke vormen van darmkanker (GR, 2009). In de toekomst kan dit beeld kantelen als uit combinaties van beter inzicht in familiegeschiedenis, meerdere genetische markers en leefstijl een betere indeling kan worden gemaakt. Een andere mogelijkheid om in de toekomst een meer persoonlijke op maat gesneden screening aan te bieden, zou kunnen zijn om mensen te laten kiezen uit een beperkt aantal gevalideerde testmethoden zoals nu in Amerika en andere landen zonder bevolkingsonderzoek wordt toegepast (Smith et al., 2010). Dergelijke aanpassingen stellen overigens aanvullende eisen aan de voorlichting naar de bevolking en de organisatie en structuur van de screening.

3.4 Baarmoederhalskanker

3.4.1 Inleiding

Ontstaan baarmoederhalskanker is jarenlang proces

De baarmoederhals (cervix uteri) is het onderste deel van de baarmoeder (uterus) dat in de vagina uitmondt (baarmoedermond). Baarmoederhalskanker is een kwaadaardige (maligne of invasieve) afwijking van het oppervlakteweefsel (intra-epitheliale nieuwvormingen, aangeduid als CIN) op de grens van de baarmoederhals en de baarmoedermond, de zogenaamde transformatiezone. Deze ziekte ontstaat na een langdurig voorstadium, waarbij sprake is van afwijkingen in de cellen van het oppervlakteweefsel. Het onderliggende weefsel is in dit voorstadium nog onveranderd. Onbehandeld kan uit het voorstadium baarmoederhalskanker ontstaan. De tijd tussen het eerste begin en het ontstaan van baarmoederhalskanker kan 10-15 jaar bedragen. Baarmoederhalskanker kan men op basis van weefselonderzoek globaal verdelen in kanker van het plaveiselepitheel (plaveiselcel carcinomen: 75-80%) en van het cilinderepitheel (adenocarcinomen: 20-25%) (Bulkmans et al., 2004).

Ruim 200 vrouwen overleden aan baarmoederhalskanker in 2007

Jaarlijks komen er in Nederland circa 600-750 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker bij. In de periode 1989-2007 fluctueerde het aantal nieuwe gevallen (incidentie) van baarmoederhalskanker tussen de 718 en 738. In Nederland werd er in 2007 bij 737 vrouwen baarmoederhalskanker geconstateerd (NKR, 2010). Het gaat dan vooral om vrouwen in de leeftijd tussen 30 en 50 jaar, met

een piek rond de 35-jarige leeftijd. Wanneer we een vergelijking maken met andere landen komt baarmoederhalskanker in Nederland relatief weinig voor. De incidentie en sterfte zijn bijvoorbeeld 2,5-3 keer zo groot in de voormalige Oostbloklanden, die nu deel uitmaken van de Europese Unie (Harbers, 2007). In 2007 overleden er in Nederland 204 vrouwen aan baarmoederhalskanker en deze sterfte is in de periode 1980-2007 met ongeveer 50% afgenomen. De grootste afname trad op in de periode 1980-1997.

HPV-infectie belangrijke factor bij ontstaan baarmoederhalskanker

Een hardnekkig aanhoudende infectie met humaan papilloma virus (HPV) is de belangrijkste factor bij het ontstaan van baarmoederhalskanker (Woodman & Young, 2007). Er zijn meer dan 100 verschillende HPV-typen, waarvan er meer dan 40 tot het zogenaamde genitale type behoren. Deze worden op hun beurt weer in drie verschillende groepen verdeeld, waarvan het hoogrisico of oncogene type (hrHPV, waaronder de typen 16, 18, 31, 35 en 45) is geassocieerd met een hoog relatief risico op cervix carcinoom. HPV16 en HPV18 komen het meest voor en zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 70% van de plaveiselcelcarcinomen en 80% van de adenocarcinomen van de cervix. (Zie ook: hoofdstuk 3.3 voor gedetailleerde informatie over vóórkomen in Nederland.) Deze HPV infecties zijn echter niet voldoende om baarmoederhalskanker te laten ontstaan. Of een HPV-infectie ook daadwerkelijk leidt tot het ontstaan van baarmoederhalskanker, hangt voor een deel af van de immuunstatus van de geïnfekteerde vrouw en haar genetische achtergrond. Roken is hierbij waarschijnlijk een ongunstige risicofactor. Baarmoederhalskanker wordt daarom wel gezien als een zeldzame complicatie van een zeer veel voorkomende, meestal seksueel overgedragen infectie met hrHPV.

Bij screening worden met uitstrijkje verzamelde baarmoederhalscellen microscopisch onderzocht

Baarmoederhalskanker ontstaat, zoals hierboven aangegeven, uit door HPV-geïnfekteerde cellen in de transformatiezone. Het proces dat vervolgens tot kanker leidt verloopt meestal relatief langzaam. Daarom is het mogelijk om beginnende cel-afwijkingen op te sporen voordat die zich tot kanker ontwikkeld hebben. Wanneer deze vroege kankers en hun voorstadia tijdig behandeld worden, wordt progressie van de ziekte en daarmee sterfte aan baarmoederhalskanker voorkomen. De feitelijke opsporing vindt plaats door middel van een 'uitstrijkje'. Bij het maken van dat uitstrijkje worden cellen van het epitheel van de baarmoederhals geschraapt en onder de microscoop bekeken. Met deze techniek kunnen baarmoederhalskanker en met name voorstadia eerder worden opgespoord. Bij het beoordelen van de baarmoederhalscellen onder de microscoop krijgt het uitstrijkje een zogenaamde KOPAC-B code toegekend. Deze code staat voor de ernst van de afwijking en kan ook naar de PAP code worden vertaald (Boomsma et al 2009). Aan de hand van deze code informeert het laboratorium de huisarts over het te volgen verdere beleid. Recent kunnen daarbij ook nieuwe technieken (hrHPV-DNA testen) worden ingezet om een specifieke onderliggende HPV-infectie te identificeren (zie ook Innoveren). De laatste jaren worden als resultaat van deelname aan het landelijk bevolkingsonderzoek jaarlijks circa 12.500 vrouwen (van de ruim een half miljoen deelnemende vrouwen tussen de 30 en 60 jaar) doorverwezen voor nader onderzoek. Bij 6500 van deze vrouwen worden geen of zeer geringe afwijkingen gevonden en is geen behandeling nodig. Bij 5500 wordt een cervicale intra-epitheliale neoplasië (CIN) graad 2 of 3 gevonden en bij ongeveer 550 een cervix carcinoom waarvoor behandeling noodzakelijk is (van Rossum, 2008).

Bevolkingsonderzoek kent landelijke coördinatie en regionale uitvoering

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is gestart in 1976 met een aantal proefprojecten die in 1996 hebben geresulteerd in een landelijk programma dat initieel werd gecoördineerd door het College van Zorgverzekeringen (CVZ) en dat vanaf 2006 wordt gecoördineerd door het centrum voor bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. De uitvoering van de screening is ondergebracht bij 5 uitvoeringsorganisaties. Zij zijn verantwoordelijk voor de regionale

kwaliteitsbewaking. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA) is met de jaarlijkse landelijke monitoring en de evaluatie belast. De coördinatie van het onderzoek is qua opzet grotendeels identiek aan het onderzoek beschreven voor borstkanker. In tegenstelling tot borstkanker screening vindt de uitvoering plaats buiten de screeningsorganisaties, met een belangrijke rol voor huisartsen en regionale pathologie laboratoria.

3.4.2 Effectiviteit en kosteneffectiviteit

Herstructurering baarmoederhalskankerscreening leidt tot hogere opkomst en lager verwijscijfer

Na de invoering in 1976 is twintig jaar later, in 1996, een grondige herstructurering van het bevolkingsonderzoek uitgevoerd, omdat o.a. het opkomstpercentage laag was, het percentage herhalingsadviezen met circa 10% aan de hoge kant was, weinig kankers werden opgespoord, relatief veel opportunistische screening voorkwam en (mede daardoor) de toenmalige kosten effectiviteit onderwerp van discussie was. Dit heeft geresulteerd in nieuwe richtlijnen waarbij vrouwen tussen de 30 en 60 jaar eens per 5 jaar worden uitgenodigd. In een evaluatie van Berkers et al. wordt geconcludeerd dat door deze herstructurering aanzienlijke verbeteringen zijn gerealiseerd (Berkers et al., 2007). De 5-jaarsdekkingsgraad² in de leeftijdsgroep van 30-60 jaar nam bijvoorbeeld toe van 69% in 1994 tot 77% in 2003. Het percentage uitstrijkjes waarbij een herhalingsadvies werd gegeven daalde van 10% tot 2% en ook het aantal opportunistische screenings nam beduidend af. Over de effecten op de sterftereductie werden in deze evaluatie, in afwachting van toekomstige cijfers vooralsnog geen uitspraken gedaan. Op basis van de 'kritische kengetallen' zoals geanalyseerd en beschikbaar gesteld door het LEBA blijkt voor 2007 dat van de totaal 818.000 uitgenodigde vrouwen er bij 66% een uitstrijkje is gemaakt. Voor ca 95% was de uitslag negatief en voor 24 per 1000 vrouwen (2.4%) werd een herhalingsadvies na 6 maanden voorgeschreven. Slechts 7 per 1000 vrouwen (0.7%) werd naar een gynaecoloog doorverwezen. Gedurende de laatste jaren lijkt het aantal positieve uitslagen licht te stijgen bij een stabiel opkomstpercentage van ca 66%. Het LEBA concludeert voorlopig dat er geen sterke trends in de opkomst zijn. De toename in de herhalingsuitstrijkjes wegens onvoldoende kwaliteit, komt waarschijnlijk door de invoering van het advies uit begin 2007 om uitstrijkjes zonder endocervicale cellen toch te laten herhalen in die gevallen waarbij er geen niet-afwijkende baarmoedermond is gezien bij het afnemen van het uitstrijkje (Van Ballegooijen & Kok, 2009).

Geschatte kosteneffectiviteit van baarmoederhalskankerscreening niet ongunstig

De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker was in 1993, met €15.500 per gewonnen levensjaar, minder gunstig dan voor de borstkankerscreening (Van Ballegooijen, 1993 en 2001). Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat beide bevolkingsonderzoeken zich onder de gestelde grens van 20.000 euro per QALY bevinden. Verhoging van het opkomstpercentage, met het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Finland als voorbeeld, werd als meest kosteneffectieve maatregel aanbevolen. Uit een meer recente analyse uit 2006 blijkt een gunstiger beeld (Van Ballegooijen et al., 2006) dat waarschijnlijk naar de toekomst toe (zie onder innoveren) nog verder zal kunnen verbeteren. Door een afname van opportunistische screenings en een toename in deelname en dekkingsgraad binnen de doelgroep zijn de geschatte kosten per gewonnen levensjaar tussen 1994 en 2004 afgenomen van € 15.000 naar € 9.000. Verder verlaging is niet onwaarschijnlijk als de dekkingsgraad in de toekomst verder wordt uitgebreid met zelftesten (Gök et al., 2010). Bij deze toekomstige verbeteringen wordt dan ook voorzien dat HPV-screening en dunnelaagcytologie een steeds grotere rol gaan spelen (Goldhaber & Fieberts, 2008). Het lijkt erop dat de kosten per gewonnen

² 5-jaar dekkingsgraad werd gedefinieerd als de proportie van vrouwen tussen 30 en 64 jaar die ten minste eenmaal een uitstrijkje kregen in een periode van 5 jaar.

levensjaar bij een strategie gebaseerd op HPV screening met cytologie triage van eenzelfde orde grootte zijn als het huidige programma (zie ook onder Innoveren) (Berkhof et al., 2010).

3.4.3 Gezondheidswinst

Screening draagt bij aan sterftereductie baarmoederhalskanker

Hoewel een daling in sterfte aan baarmoederhalskanker al vanaf 1962 werd gesignaleerd, werd in 1993 door Van Ballegooien et al. geschat dat de helft van de totale sterftereductie van 60% (ca. 30%) door de screening werd bijgedragen. Latere modelberekeningen schatten dat bij het volgen van het protocol zoals dat in 1996 is ingevoerd, de reductie in sterfte aan baarmoederhalskanker in circa 20 jaar tot 50% kan oplopen (VTV, 1997). Hierbij werd overigens nog geen rekening gehouden met HPV-screening en HPV-vaccinatie. Uit ander onderzoek kwam naar voren dat het krijgen van baarmoederhalskanker dikwijls samenhangt met het niet deelnemen aan de screening (ongeveer 60%) en veel minder vaak met een negatieve screeningsuitslag: 9% in Nederland. Dit is een indicatie dat de effectiviteit en daarmee de gezondheidswinst vooral afhangt van het bereiken van de doelgroep (GR, 2006). Al vanaf het eind van de negentiger jaren is bekend dat lage opkomst met name wordt gezien bij vrouwen met een lage SES, ongehuwde vrouwen, vrouwen die voor de eerste keer een uitnodiging ontvangen (starters) en sommige allochtone groepen en ouderen (VTV, 1997; De Koning & Van Ballegooien, 2006; Kemenade & Casparie, 2009; Gök et al., 2010).

3.4.4 Koesteren & innoveren

Koesteren: organisatie

Het succes van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is mede te danken aan de zich steeds verbeterende organisatie. De laatste aanpassingen leiden tot een nog robuustere op de toekomst gerichte professionele organisatie van screeningsorganisaties, inclusief kwaliteitsborging, waarbij een goede landelijke regie cruciaal is. Hierbij blijft goede samenwerking noodzakelijk tussen alle betrokkenen, zoals screeningsorganisaties, eerste en tweede lijnszorg, GGD'en en IKC's evenals logische inbedding in de lokale structuren (NPK, 2009). Deze belangrijke verworvenheden moeten worden gekoesterd.

Innoveren: opkomst verder te verbeteren door thuistest

In 2006 adviseerde de Gezondheidsraad om het CvB het effect van opkomstverhogende strategieën op de kosteneffectiviteit te laten onderzoeken. Hierbij wordt eraan gedacht om ofwel meer huisartsen te betrekken bij het uitnodigen van de vrouwen in de doelgroep, ofwel om aan de niet deelnemende vrouwen een thuistest aan te bieden. Op basis van onderzoeksresultaten wordt geconcludeerd dat dit laatste een haalbare en effectieve methode is om deelname te verhogen (Gök et al., 2010; Bais et al., 2007). Aanvullend kan ook worden ingespeeld op voorkeuren van vrouwen zoals samengevat in het rapport 'Behoeftetepeiling bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker'. De focus van dit onderzoek lag bij het verlagen van drempels die vrouwen ervaren. Daaruit blijkt dat behalve de huisarts en thuistesten in een 'bevolkingsonderzoek op maat' ook andere aspecten zoals keuze in datum en tijdstip van het uitstrijkje van belang zijn. In de kennissynthese over het verbeteren van de uitnodigingsstrategie van ZonMw wordt de haalbaarheid van dergelijke strategieën meer uitgebreid besproken (Knops-van Dullens et al., 2009). Het uiteindelijke doel, zoals vastgelegd in de kabinetsnota 'Langer Gezond Leven', om de opkomst te vergroten tot 75% lijkt op termijn haalbaar.

Innoveren: verbeteringen in screeningstechnieken lijken mogelijk

Als uitbreiding op het conventionele (cytologische) uitstrijkje bestaan al enige tijd een tweetal aanvullende methoden, te weten de dunnelaagcytologie (dlc, liquid based cytology) en het testen op HPV-DNA. De laatste jaren is er meer bewijs gekomen voor de effectiviteit van deze methoden. Uit eigen land werden door Siebers en collega's de resultaten van een gerandomiseerde vergelijking van

conventionele cytologie en dunnelaagcytologie in Nijmegen en Eindhoven gepubliceerd (Siebers et al., 2009). Zij concludeerden dat dunnelaagcytologie even goed vroege voorstadia detecteert als het conventionele uitstrijkje. In Finland onderzochten Leinonen en collega's in een gerandomiseerd onderzoek HPV DNA screening en cytologie als triage op (leeftijdsafhankelijke) gevoeligheid en specificiteit voor toepassing in primaire screening (Leinonen et al., 2009). Het bleek dat de sensitiviteit van HPV DNA screening met cytologie als triage hoger was dan conventionele screening en dat bij vrouwen boven de 35 jaar de specificiteit ook hoger was. Tenslotte is recentelijk in een aantal RCT's aangetoond dat het testen op HPV eerder en meer CIN-2 en CIN-3 laesies opspoorde dan cytologie (Ronco et al., 2010 ; Bulkman et al., 2007 ; Mayrand et al., 2008 ; Naucler et al., 2007). De hoge negatief voorspellende waarde van de HPV test die uit deze studies blijkt, biedt mogelijkheden om het screeningsinterval te verlengen zonder dat dit resulteert in een verhoogd interval risico op baarmoederhalskanker (Berkhof et al., 2010). Tevens is het daarmee een belangrijke oplossing voor het door van Kemenade et al. geconstateerde percentage van 37% foutnegatieve cytologie uitslagen (Van Kemenade & Casparie, 2009). Samengevat, de sensitiviteit van 65% van het conventionele uitstrijkje wordt door de HPV test verhoogd tot 95%. Echter, de specificiteit van de HPV test is ongeveer gelijk aan dunnelaagcytologie en daarmee ook lager dan het conventionele uitstrijkje (Siebers et al., 2009; Ronco et al., 2007). Aangezien cellen die worden verzameld ten behoeve van dunnelaagcytologie ook bruikbaar zijn voor HPV DNA screening biedt dit in combinatie met bovengenoemde resultaten interessante mogelijkheden voor (kosten) effectieve triages in de toekomst, door bijvoorbeeld dunnelaagcytologie als triage te gebruiken in het geval van een positieve HPV test. Daarnaast mag niet onvermeld blijven dat er een beperkt aantal veelbelovende studies zijn uitgevoerd naar de bruikbaarheid van DNA-veranderingen zoals promoterhypermethylering van (combinaties van) genen als biomarker voor de aanwezigheid van hoog-gradige CIN laesies en baarmoederhalskanker die in de toekomst wellicht ook als waardevolle triage middel zouden kunnen dienen voor HPV-positieve vrouwen. Niet onbelangrijk bij de verschillende overwegingen hierbij is dat zelf-afgenomen materiaal wel geschikt is voor HPV en andere moleculaire testen maar niet voor cytologie. Tenslotte, evenals bij borst- en darmkanker wordt de verbetering van beeldanalyse technieken als hulpmiddel of alternatief voor visuele inspectie als een belangrijke ontwikkeling gezien bij baarmoederhalskanker screening.

Innoveren: voorlichting blijvend punt van aandacht

Het belang van goede evenwichtige voorlichting bij bevolkingsonderzoeken kan niet genoeg worden benadrukt. De voorlichting is ook voor baarmoederhalskanker in de laatste twee jaar sterk verbeterd. Met de informatie die nu wordt aangeboden bij de uitnodiging kan de doelgroep een geïnformeerde keuze maken (van Agt et al. 2008). Uit de eerder vermelde behoeftepeiling bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker kwam o.a een grote onbekendheid over de rol van het HPV virus bij het ontstaan van baarmoederhalskanker naar voren. Hieraan zou in de toekomst extra aandacht besteed kunnen worden.

Innoveren: geen noodzaak tot veranderen screeningsleeftijd & -interval

Hoewel er internationaal geen consensus bestaat over screeningsinterval en leeftijdsgrenzen (Arbyn et al., 2009; Harbers et al., 2008) lijken aanpassingen voor de Nederlandse situatie niet aan de orde. Recent concludeerden van der Aa en collega's in het NTvG het volgende: 'De incidentie- en sterftecijfers van baarmoederhalskanker onder vrouwen jonger dan 30 jaar zijn heel laag en stijgen niet. Met het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek zouden veel afwijkingen (met name CIN-2) worden opgespoord die normaliter in regressie zouden gaan. Omdat de voordelen van het verlagen van de leeftijdsgrens niet opwegen tegen de nadelen in termen van overbehandeling en angst heeft deze verlaging volgens ons op dit moment geen zin.' (Van der Aa et al., 2009) Bij aanpassingen in het screeningsprogramma moeten uiteraard de eventuele consequenties voor zowel screenings- als leeftijdsinterval opnieuw worden bezien (Berkhof et al., 2010).

4 Uitleiding

Veel gezondheidswinst met huidige programma's

In dit rapport zijn voor een aantal vaccinaties uit het RVP en een aantal screeningen uit het NPB de effectiviteit en kosteneffectiviteit in kaart gebracht. De conclusie is dat met deze vaccinaties en screeningen in Nederland veel gezondheidswinst wordt geboekt. Dat blijkt niet alleen uit de effectstudies die in de wetenschappelijke literatuur gevonden zijn, maar ook uit de trends in incidentie of sterfte die voor de betreffende ziekten zichtbaar zijn.

Kosteneffectiviteitsverhouding telkens gunstig

Er is in deze achtergrond studie niet alleen gekeken naar effectiviteit en gezondheidswinst, maar ook naar de kosteneffectiviteit van de programma's. Voor het merendeel van de vaccinaties en screeningen zijn Nederlandse of buitenlandse kosteneffectiviteitsanalyses beschikbaar. Het gaat hier steeds om modelstudies waarin kosten die gepaard gaan met het programma afgezet worden tegen de te verwachten langetermijneffecten. Over het algemeen komen de gevonden studies tot een gunstige schatting van de kosteneffectiviteitsverhouding.

Koesteren: advisering, organisatie en opkomst

Zowel bij het RVP als bij de bevolkingsonderzoeken komen de goede organisatie en de hoge opkomst als te koesteren punten naar voren. Internationaal gezien is de gemiddelde opkomst voor de verschillende programma's hoog, maar is zijn wel grote verschillen. Dit geldt bijvoorbeeld voor bepaalde regio's in Nederland waar de vaccinatiegraad laag is. De bevolkingsonderzoeken worden regionaal uitgevoerd en nationaal gecoördineerd. Zo is er bijvoorbeeld een goede landelijke kwaliteitsbewaking, en monitoring en evaluatie. Tenslotte komt bij de verschillende programma's naar voren dat de wetenschappelijke, gebalanceerde advisering door de Gezondheidsraad over invoering van nieuwe vaccinaties of screeningen gekoesterd moet worden.

Innoveren: ontwikkelingen in wetenschap en techniek bieden kansen voor de toekomst

Een telkens terugkerend thema is dat ontwikkelingen in wetenschap en techniek het innoveren binnen bestaande programma's mogelijk maken. Dit geldt bijvoorbeeld voor de ontwikkeling van vaccins die tegen meer typen van een bepaald virus of bacterie gericht zijn en zo nog meer ziektelast zouden kunnen voorkomen. Het geldt ook voor de identificatie van biomarkers om kanker beter en vroeger op te sporen. De balans tussen detectie en behandeling van vroege laesies met een kwaadaardige potentie enerzijds en 'onschuldige' vroege laesies anderzijds is een terugkerend dilemma bij alle kankerscreeningen. De toekomstige mogelijkheden die hierbij door ontwikkelingen in het genomics-onderzoek naar voren komen, zijn veelbelovend. Een ander overkoepelend thema waar ruimte voor innovatie lijkt, is de communicatie en voorlichting over voor- en nadelen van vaccineren en screenen. Dit komt duidelijk naar voren bij de HPV-vaccinatie, maar ook bij bijvoorbeeld hielprikscreening of baarmoederhalskankerscreening blijkt informatie en kennis beter te kunnen.

Referenties

Meningokokkenziekte

Abbink F, de Greef SC, van den Hof S, de Melker HE. Het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland: het voorkomen van doelziekten (1997-2002). RIVM-rapport 210021001. Bilthoven, 2004.

Campbell H, Ramsay M, Gungabissoon U, Rush M, Miller E, Andrews N. Impact of Meningococcal C conjugate vaccination programme in England. Third surveillance report from the Public Health Laboratory Service (PHLS). 2001.

Dankert J, van der Ende A, Spanjaard L. Meningokokkenziekte in Nederland in de afgelopen vijf jaren, 1996 – 2000. Inf Bull 2001; 12: 251-5.

Deuren M van, Brandtzaeg P, van der Meer J. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66.

Nationaal Kompas Volksgezondheid. Meningokokken C-infectie.

Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Gezondheidsraad rapport, Den Haag, 2002.

Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties. Rijksvaccinatieprogramma 2002-2003. Den Haag: Gezondheidsraad: 2006, 2006/14.

Greeff de SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. Eerste effect van landelijke vaccinatiecampagne tegen meningokokken-C-ziekte: snelle en sterke afname van het aantal patiënten. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147 (23): 1132-5.

E.A. van Lier, P.J. Oomen, M.W.M. Oostenbrug, S.L.N. Zwakhals, I.H. Drijfhout, P.A.A.M. de Hoogh, H.E. de Melker. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. Verslagjaar 2009. RIVM-rapport 210021010/2009, Bilthoven, RIVM, 2009.

Maas NA van der, Kemmeren JM, de Melker HE. Safety of the bivalent human papillomavirus vaccine – results following administration of more than 192.000 doses. Ned Tijdschr Geneesk 2009; 153: A964.

De Melker HE, Van Lier, EA. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Developments in 2008. RIVM Report 210021009/2009, Bilthoven, RIVM, 2009.

Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine 2001; 20: s58-67.

Pace D. Quadrivalent meningococcal ACYW-135 glycoconjugate vaccine for broader protection from infancy. Expert Rev. Vaccines 8 (5), 2009.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. Am J Epidemiol. 2005;162:89-100

Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Maas van der NAT, Wesselo C, Phaff TAJ. Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige Meningokokken C vaccinatie-campagne in 2002. Meldingen bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004: 240082001

Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisations under the national vaccination programme of the Netherlands. Number VIII - Reports in 2001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2003: 000001007/2003.

VWS. Brief aan de Kamer (GZB/GZ 2206727), dd 3 September 2001.

Welte R, van den Dobbelen G, Bos JM, de Melker H, van Alphen L, Spanjaard L, Rümke HC, Postma MJ. Economic evaluation of meningococcal serogroup C-conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine* 2004; 22 (4): 470-479.

Mazelen

Beutels P, Van Damme P, Van Casteren V, Gay NJ, De Schrijver K, Meheus A. The difficult quest for data on 'vanishing' vaccine-preventable infections in Europe: the case of measles in Flanders (Belgium). *Vaccine* 2002; 20 (29-30): 3551-3559.

Carabin H, Edmunds WJ, Kou U, Van den Hof S, Van Hung N. The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialized countries. *BMC Public Health*; 2 (22): 1-13.

Carabin H, Edmunds WJ, Gyldmark M, Beutels P, Lévy-Bruhl D, Salo H, Griffiths UK. The cost of measles in industrialised countries. *Vaccine* 2003; 21 (27-30): 4167-4177.

Hahné S, Mollema L, te Wierik M, van Velzen E, de Coster E, Swaan C, de Melker H, van Binnendijk R. Measles outbreak in the Netherlands, 2008. *Emerging Infectious Diseases*, accepted for publication

Hof S van den, Conyn-van Spaendonck MAE, Steenbergen JE van. Measles Epidemic in The Netherlands, 1999-2000. *J Infect Dis*; 2002:1483-6. [Erratum: *J Infect Dis* 2002;186:1704]

Van Lier EA, Oomen PJ, Oostenbrug MWM, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, De Hoogh PAAM, De Melker HE. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. Verslagjaar 2006-2008. RIVM Rapport 210021007/2008, Bilthoven, 2009.

Lovoll O, Sandbu S. Measles and measles immunisation in Norway: historical review and present situation. *Euro Surveill* 2002; 6 (12).

Muscat M, Bang H, Wohlfart J, Glismann S, Molbak K, EUVAC.NET Group. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009, 373 (9661) 383-389.

Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (12): 796 – 803.

Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004, 189, Suppl 1:S4-16.

Rosian-Schikuta I, Froschl B, Habl C, Stürzlinger H. Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung aus gesundheitspolitischer und ökonomischer Sicht. HTA-bericht 62. DIMDI, Köln, 2007.

Wallinga J, van den Hof S. Measles epidemiology in the Netherlands: an exploratory analysis of notification. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144 (4): 171-174.

Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Reconstruction of measles dynamics in a vaccinated population. *Vaccine* 2003; 21 (19-20): 2643-2650.

Wallinga J, Heijne JC, Kretzschmar M. A measles epidemic threshold in a highly vaccinated population. *PLoS Med* 2005; 2 (11): e316. Epub Oct 18.

Wichmann O, Siedler A, Sagebiel D, Hellenbrand W, Santibanez S, Mankertz A, Vogt G, Treeck U, Krause G. Further efforts needed to achieve measles elimination in Germany: results of an outbreak investigation. *Bull World Health Organ* 2009; 87, 2, 108-115.

Zhou F, Reef S, Massoudi M, Papania MJ, Yusuf HR, Bardenheier B, Zimmerman L, McCauley MM. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *Journal of Infectious Diseases*: 2004; 189 (1): S131-S145.

HPV

Agorastos, T., Chatzigeorgiou, K., Brotherton, J.M.L., Garland, S.M. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.097.

Boomsma L, Drenthen T, Veld K in 't. HPV-vaccinatie weinig zinvol. *Medisch Contact*: 2008; 47; 1948-1951.

Boot HJ, Wallenburg I, Melker HE de, Mangen MJM, Gerritsen AAM, Maas NA van der, et al. Assessing the introduction of Universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in the Netherlands. *Vaccinae*: 2007; 25: 6245-6256.

Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics* 2009;12 (5-6): 343-351. Epub 2009 Aug 11. Review.

Coupé, V.M., Berkhof, J., Bulkman, N.W., Snijders, P.J., Meijer, C.J. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008, feb 12; 98 (3): 646-51.

Coupé VM, Ginkel J van, Melker HE de, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. HPV 16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: Model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer*: 2008; 124: 970-978.

Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Impfung gegen human Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. DIMDI. ISSN: 1864-9645. Köln, 2009.

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*: 2009; 5(10): Epub 2009 Oct 14.

Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag, 2008. Publicatienr. 2008/08. ISBN 978-90-5549-702-7.

Kok IM de, Habbema JD, Mourits MJ, Coebergh JW, Leeuwen F van. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008; 152: 2001-2004.

Kok IMCM de, Ballegooijen M van, Habbema JDF. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101

Lenselink, C.H., Melchers, W.J.G., Quint, W.G.V., Hoebers A.M.J., Hendriks, J.C.M., Massuger, L.F.A.G., Bekkers, R.L.M. Sexual behaviour and HPV infections in 18-29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS ONE* 3(11): e3743. doi:10.1371/journal.pone.0003743. published: Nov 2008.

Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009;27(2):127-47. doi: 10.2165/00019053-200927020-00004.

Paavonen, J., Naud P, Salméron, J., Wheeler, C.M., Chow, S.N., Apter, D., Kitchener, H. Castellsaque, X., Teixeira, J.C., Skinner, S.R., Hedrick, J. et al.... Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types PATRICIA: final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, jul 25; 374(9686): 268-270.

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(4): 806-812.

Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, et al. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: Adaption of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine* 2009; 27: 4773-4783.

Westra TA, Daemen T, Postma MJ, Wilschut JC. Doelmatigheid van Humaan papillomavirus-vaccinatie. Schattingen op basis van Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyses. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A356.

Hepatitis B

Abbink F. Serologische evaluatie hepatitis B-vaccinatie. Voortgangsrapportage 1. Bilthoven: RIVM, 2006.

Boland GJ, Veldhuijzen IK, Janssen HLA, van der Eijk AA, Wouters MGAJ, Boot HJ. Beleid en behandeling bij zwangeren met hepatitis B. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009; 153 (51) 2489-2493.

Gabbuti, A.; Romanò, L.; Blanc, P.; Meacci, F.; Amendola, A.; Mele, A.; Mazzotta, F.; Zanetti, A. R. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. *Vaccine*: 2007, 25 (16): 3129–3132.

Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen Hepatitis B herbeoordeeld. Advies Gezondheidsraad. Den Haag, maart 2009.

Hahné S, Wörmann Nee, Marschall T, Kretzschmar M. Migrants and hepatitis B: new strategies for secondary prevention needed. *Eur J Public Health* 2009; 19(4): 439. Epub 2009 May 19.

Hahné SJM, Zomer T, Heiningen FM van, Boot H, Holty L, Abbink F, Melker HE de. Evaluatie Preventie Perinatale HBV transmissie. Cohort 1.1.200-31.12.2005 (HIBIG O, vaccin 2,4,11 mnd). RIVM briefrapport 210031002. Bilthoven, 2008.

Isken LD, Zaaijer HL, van Steenberghe JE. Hepatitis B revaccination not indicated, even for those at increased risk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A415.

Koedijk FDH, Op de Coul ELM, Boot HJ, van de Laar MJW. Surveillance van hepatitis B in Nederland 2002-2005: acute infectie vooral via seksueel contact, chronische via verticale transmissie door moeders uit endemische gebieden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151; 2389-2394.

Koedijk FDH, van Houdt R, Op de Coul EL, Dukers NH, Niesters HG, Mostert MC, Richardus JH, De Man RA, Van Doornum GJ, van den Hoek JA, van de Laar MJ, Coutinho RA, Bruisten SM, Boot HJ. Hepatitis B virus transmission patterns in the Netherlands, 2004. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(49): 2673-2680.

Kramer MA, Greeff SC de, Hahné SIM, Melker HE de. Morbiditeit en mortaliteit van ziekten uit het Rijksvaccinatieprogramma, 1997-2006. *Infectieziekten Bulletin*: 2008; 19, 161-163.

Kretzschmar M, de Wit A. Universal hepatitis B vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*: 2008; 8(2): 85-87.

Kretzschmar M, Mangen MJ, van de Laar M, de Wit A. Model based analysis of hepatitis B vaccination strategies in the Netherlands. *Vaccine* 2009; 18;27 (8), 1254-1260.

Krugman; Davidson, M (1987). Hepatitis B vaccine: prospects for duration of immunity. *Yale Journal of Biology and Medicine* 60 (4): 333-9.

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45; 507-539.

Maddrey WC. Hepatitis B--an important public health issue. *Clin Lab* 2001; 47 (1-2): 51-55. Review.

Marschall T, Kretzschmar M, Mangen MJ, Schalm S. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20; 1214-1225.

Petersen, K. M. (2004). Duration of Hepatitis B Immunity in Low Risk Children Receiving Hepatitis B Vaccinations from Birth. *Pediatric Infectious Disease Journal* 23: 650.

Ploeg CPB van der, Kateman H, Vermeer-de Bondt PE, Verkerk PH. Verhoogd risico op hepatitis B door onvolledige of ontijdige immunisatie bij een kwart van de zuigelingen van hepatitis-B-virusdraagsters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148, 1820-1824.

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection. *Epidemiology and Vaccination. Epidemiol. Rev.* 2006; 28: 112-125.

Van Damme P, Van Herck K, Leuridan E, et al. Introducing universal hepatitis B vaccine in Europe: differences still remain between countries. *Eurosurveillance* 2004; 8

Vandamme, P, Van Herck, K. (2007). A review of the long-term protection after hepatitis a and B vaccination. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2007, 5 (2): 79–84.

Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJM, Wit A de, Schalm, RA, Man RA de, Richardus JH. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis b virus infection is cost-effective. *Gastroenterology* 2010;138:522–530

WHO. Department of Immunisation Vaccines and Biologicals. Introduction of hepatitis B into childhood immunization services. World Health Organisation, Geneva. 2001.

Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struis JN, Postma MJ, Laar MJW van de, Jager JC. Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis-B (interim rapportage). RIVM rapport 403505004. RIVM, Bilthoven, 2000.

Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjoerup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infectious Disease* 2007, 7 (6): 410-419.

Borstkanker

Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2007;146:516-26.

Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen*, 1998;5:81-7.

Bernards R. It's diagnostics, stupid. *Cell*, 2010;141:13-7.

Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature*, 2002;418:823.

Berry DA, Inoue L, Shen Y, Venier J, Cohen D, Bondy M, Theriault R, Munsell MF. Modeling the impact of treatment and screening on U.S. breast cancer mortality: a Bayesian approach. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2006:30-6.

Broeders MJ, van Schoor G, Bluekens A, Visser R, Otten JD, Paap E, Verbeek AL, Heeten GJ. Advies over een eventuele verlaging van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Nijmegen: LCRB, UMC Radboud, 2009.

Emery LA, Tripathi A, King C, Kavanah M, Mendez J, Stone MD, de las Morenas A, Sebastiani P, Rosenberg CL. Early dysregulation of cell adhesion and extracellular matrix pathways in breast cancer progression. *Am J Pathol*, 2009;175:1292-302.

Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD001877.

Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;CD001877.

Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R, Verbeek AL, de Koning HJ. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat*, 2007;102:211-8.

Harbers MM, van der Wilk EA, Kramers PGN, Kuunders MMAP, Verschuuren M, Eliyahu H, Achterberg PW. Dare to Compare! Benchmarking Dutch health with the European Community Health Indicators (ECHI), 2008.

Hu M, Polyak K. Microenvironmental regulation of cancer development. *Curr Opin Genet Dev*, 2008;18:27-34.

Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet*, 2008;82:593-9.

Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Breast screening: fundamental errors in estimate of lives saved by screening. *BMJ*, 2009;339:b3359.

Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction--are we there yet? *N Engl J Med*, 2009;360:1701-3.

Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, Hylton NM, Middleton LP, Krishnamurthy S, Perkins GH, Babiera G, Edgerton ME, Czerniecki BJ, Arun BK, Hortobagyi GN. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol*, 2009;27:279-88.

LETB. Het elfde evaluatierapport (1990-2003, XI). Rotterdam: Erasmus MC, 2005.

LETB. Tussenrapportage 2007. Rotterdam: Erasmus MC, 2008.

LETB. Het twaalfde evaluatierapport (1990-2007, XII). Rotterdam: ErasmusMC, 2009.

Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;368:2053-60.

Moulis S, Sgroi DC. Re-evaluating early breast neoplasia. *Breast Cancer Res*, 2008;10:302.

Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*, 2008;123:1929-34.

Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008;358:2796-803.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*, 2005;353:1773-83.

Rodenburg W, De Vries A. Biomarkers in breast cancer screening: a future approach?: RIVM, 2008.

Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature*, 2008;452:548-52.

Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology*, 2004;232:197-204.

Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*, 2009;360:790-800.

Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR, Thun MJ, Cox DG, Hankinson SE, Kraft P, Rosner B, Berg CD, Brinton LA, Lissowska J, Sherman ME, Chlebowski R, Kooperberg C, Jackson RD, Buckman DW, Hui P, Pfeiffer R, Jacobs KB, Thomas GD, Hoover RN, Gail MH, Chanock SJ, Hunter DJ. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med*, 2010;362:986-93.

Hielprik

Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag, 2005.

Gezondheidsraad. Neonatale screening op cystic fibrosis. Den Haag, 2010.

Leewis LJB. An international review of the cost-effectiveness of expanded neonatal bloodspot screening and its implications for the Netherlands; (heel) pricking babies around the globe (thesis): Twente University, 2009.

Lifton RP. Individual genomes on the horizon. *N Engl J Med*, 2010;362:1235-6.

Mootha VK, Hirschhorn JN. Inborn variation in metabolism. *Nat Genet*, 2010;42:97-8.

Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*, 2010;125:e99-106.

Scriber CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat*, 2007;28:831-45.

TNO KvL-PeZ. Evaluatie hielprik voorlichting 2008. Zeist, 2008.

Visser G, van Spronsen FJ, de Sain-van der Velden MG, Blom HJ, Wijburg FA. [Extensive neonatal heel injection screening for metabolic diseases in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2009;153:848-53.

Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, Christodoulou J, Cowley D, Ellaway C, Fletcher J, Kirk EP, Lewis B, McGill J, Peters H, Pitt J, Ranieri E, Yaplito-Lee J, Boneh A. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics*, 2009;124:e241-8.

WVC. Financieel overzicht Zorg 1991. Rijswijk, 1992.

Darmkanker

Ahlquist DA. Next-generation stool DNA testing: expanding the scope. *Gastroenterology*, 2009;136:2068-73.

Bakkenist T, Van den Berg M. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. stand van zaken juni 2008;projecten, expert meeting en literatuurstudie: RIVM & ZonMw, 2008.

Ballegooijen van M HJ, Boer R. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood test with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population. . Report to the Agency for Healthcare Research and Quality, 2003;Bethesda.

de Visser M, van Ballegooijen M, Bloemers SM, van Deventer SJ, Jansen JB, Jespersen J, Klufft C, Meijer GA, Stoker J, de Valk GA, Verweij MF, Vlems FA. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cell Oncol*, 2005a;27:17-29.

de Visser M, van Ballegooijen M, Bloemers SM, van Deventer SJ, Jansen JB, Jespersen J, Klufft C, Meijer GA, Stoker J, de Valk GA, Verweij MF, Vlems FA. Report on the Dutch consensus development meeting for implementation and further development of population screening for colorectal cancer based on FOBT. *Cellular oncology the official journal of the International Society for Cellular Oncology*, 2005b;27:17-29.

Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek darmkanker. Den Haag, 2009.

Gyrd-Hansen D. Fecal occult blood tests. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 1998;14:290-301.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane database of systematic reviews Online Update Software*, 2007:CD001216.

Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van der Toet AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 2010;59:62-8.

KWF. Vroege opsporing van dikkedarmkanker: KWF Kankerbestrijding, 2004.

Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *International journal of technology assessment in health care*, 2004;20:434-9.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*, 2008;58:130-60.

NPK. Werkgroep 2 Bevolkingsonderzoek dikke darmkanker: 'scenario's voor een goede invoering'. Den Haag, 2009.

Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008;27:697-712.

Parkin DM, Tappenden P, Olsen AH, Patnick J, Sasieni P. Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the UK. *J Med Screen*, 2008;15:163-74.

Roy HK, Bianchi LK. Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men: potential clinical implications. *JAMA*, 2009;302:1696-7.

Schrijvers CTM, Van Ballegooien M. Wat wordt er met preventie van dikkedarmkanker beoogd? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Preventie\ Van ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Dikkedarmkanker. 2006.

Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*, 2010;60:99-119.

Van der Wilk EA, Melse JM, Den Broeder JM, Achterberg PW. Leren van de burens : Beleid publieke gezondheid internationaal bezien: roken, alcohol, overgewicht, depressie, gezondheidsachterstanden, jeugd, screening. RIVM Rapport 270051010. Bilthoven, 2007.

van Rossum LG, van Rijn AF, van Munster IP, Jansen JB, Fockens P, Laheij RJ, Dekker E. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med*, 2009;67:182-6.

van Steenberghe LN, Lemmens VE, Louwman MJ, Straathof JW, Coebergh JW. Increasing incidence and decreasing mortality of colorectal cancer due to marked cohort effects in southern Netherlands. *Eur J Cancer Prev*, 2009;18:145-52.

VWS. Standpunt darmkankerscreening, brief Tweede Kamer, 16 februari 2010. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2010.

Wong SS, Leong AP, Leong TY. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening strategies in Singapore: a dynamic decision analytic approach. *Stud Health Technol Inform*, 2004;107:104-10.

Baarmoederhalskanker

Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*, 2009;45:2640-8.

Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer*, 2007;120:1505-10.

Berkers LM, van Ballegooijen M, van Kemenade FJ, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst TJ, Habbema JD. [The 1996 revision of the Dutch cervical cancer screening programme: increased

- coverage, fewer repeat smears and less opportunistic screening]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2007;151:1288-94.
- Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst T, Snijders PJ, Meijer CJ. The health and economic effects of HPV DNA screening in the netherlands. *Int J Cancer*, 2010.
- Boomsma LJ, Buis PAJ, Collette C, Janssen PGH. NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2009;52(4):182-91.
- Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*, 2007;370:1764-72.
- Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, v Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ, Meijer CJ. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*, 2004;110:94-101.
- Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006.
- Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Voorhorst F, Belien JA, Babovic M, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*, 2010;340:c1040.
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:308-20.
- Harbers MM, van der Wilk EA, Kramers PGN, Kuunders MMAP, Verschuuren M, Eliyahu H, Achterberg PW. Dare to Compare! Benchmarking Dutch health with the European Community Health Indicators (ECHI), 2008.
- Knops-Dullens R, van de Ven G, Tacken M, Braspenning J. Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker Kennissynthese over het verbeteren van de uitnodigingsstrategie. Nijmegen: ZonMw, UMC St Radboud, 2009.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*, 2009;101:1612-23.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*, 2007;357:1579-88.

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*, 2007;357:1589-97.

NKR. Nederlandse Kanker Registratie. 2010 ;http://www.ikcnet.nl/page.php?id=2905&nav_id=114

NPK. Rapportage van de werkgroepen. Den Haag, 2009.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2010;11:249-57.

Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;302:1757-64.

van Agt HME, Fracheboud J, Rebolj M, Korfage IJ, De Koning HJ. Volledige, evenwichtige en eerlijke voorlichting over nut en risico's van bevolkingsonderzoek naar kanker. Rotterdam: Erasmus MC, 2008.

van Ballegooijen M, Boer R, van Oortmarssen GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JTN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker; leeftijdsgrenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosten-effectiviteits analyse. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993.

van Ballegooijen M, Kok IMCM. Kritische kengetallen baarmoederhalskanker 2004-2008: een eerste commentaar (LEBA rapport). Rotterdam: Erasmus MC, 2009.

van Ballegooijen M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Berkers LM, Habbema JD. De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. LEBA rapport deel 4. Rotterdam: Erasmus MC, 2006.

van Ballegooijen M, Rebolj M, Meerding WJ. De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in 2001. Rapport in het kader van de landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (LEBA): Deel 3. Rotterdam: Erasmus MC, 2001.

van der Aa MA, de Kok IM, Siesling S, van Ballegooijen M, Coebergh JW. Geen basis voor verlaging onderste leeftijdsgrens van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2009;153:B96.

Van Kemenade FJ, Casparie MK. Bij een derde van de vrouwen met baarmoederhalskanker is geen uitstrijkje gemaakt. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2009;153:5.

van Rossum TG, de Melker HE, Houweling H, Voordouw AC, Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Kretzschmar M, Berkhof J, van der Noordaa J. [Vaccines against human papillomavirus (HPV); between registration and implementation]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2008;152:987-92.

VTV. Effecten van preventie. Deel IV van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Bilthoven: RIVM, 1997.

VTV. Zorg voor Gezondheid. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006. Bilthoven: RIVM, 2006.

Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer, 2007;7:11-22.