

# VU Research Portal

## Modeling the effects of cervical cancer prevention in the Netherlands

Vink, M.A.

2015

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Vink, M. A. (2015). *Modeling the effects of cervical cancer prevention in the Netherlands*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# 8

## Nederlandse samenvatting



In dit proefschrift hebben we nieuwe wiskundige modellen beschreven om de effecten van preventiemaatregelen tegen baarmoederhalskanker te evalueren. Een gedetailleerde discussie met betrekking tot de onderzoeksvragen zelf is terug te vinden aan het einde van elk hoofdstuk. Dit afsluitende hoofdstuk zal de beleidsvragen die we onderzocht hebben samenvatten en de toegevoegde waarde van wiskundige modellen in het beantwoorden van deze beleidsvragen toelichten. We eindigen met aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en de rol die wiskundige modellen daarin kunnen spelen.

## EFFECTEN VAN HRHPV SCREENEN OP HET BAARMOEDERHALSKANKER RISICO

Meerdere *randomized controlled trials* (RCT's), hebben aangetoond dat het toevoegen van de hrHPV DNA test aan cytologie screenen zowel de sensitiviteit van georganiseerd screenen als de negatief voorspellende waarde van CIN2+ detectie doet toenemen.<sup>1-4</sup> Screenen met behulp van de hrHPV test heeft de potentie om de effectiviteit van baarmoederhalskankerscreening te verbeteren. Vanaf 2016 zal in Nederland de hrHPV test als primair screeningsinstrument gebruikt worden en zal het screeningsinterval worden verlengd van 5 naar 10 jaar voor vrouwen die hrHPV negatief testen op leeftijd 40 en/of 50 jaar.<sup>5</sup> Ondanks dat de populatie-brede onderzoeken het gebruik van de hrHPV test ondersteunen vanwege zijn superieure mogelijkheid om CIN2/3 te detecteren, is het effect van een screeningsintervalverlenging nooit onderzocht. Vanwege de iets slechtere specificiteit van de hrHPV test vergeleken met cytologie lijkt het verlengen van het screeningsinterval aan te raden om een stijging in overtollige colposcopische onderzoeken te voorkomen.

Nieuwe screeningalgoritmen worden bij voorkeur geëvalueerd op het eindpunt baarmoederhalskanker. Echter, de baarmoederhalskankerincidentie is laag in Westerse landen dankzij nationale screeningsprogramma's. De studieomvang benodigd om een nieuw screeningsprogramma te evalueren zou erg groot moeten zijn. Een dergelijke studie is onuitvoerbaar en te kostbaar. Het primaire eindpunt is daarom in de meeste screeningsstudies CIN2/3. In een gepoolde analyse van 4 grote RCT's die elk als primaire eindpunt CIN2/3 hadden, kon wel het effect van hrHPV screenen op de baarmoederhalskankerincidentie bepaald worden. Echter, in geen van deze studies was het effect van een screeningsintervalverlenging een onderzoeksvraag. Wij hebben een simulatiemodel ontwikkeld om het verlengen van het screeningsinterval expliciet te bestuderen. Als input voor dit model is kennis over de duur van CIN2/3 tot kanker essentieel. Deze informatie is lastig te verkrijgen omdat vrouwen die de diagnose CIN2/3 krijgen meestal direct worden behandeld. De follow-up van deze vrouwen is onderhevig aan *informed censoring*: de kans om CIN2/3 te detecteren is kleiner als de doorgroeisnelheid naar kanker groot is. In **Hoofdstuk 2** hebben we een statistisch model ontwikkeld om de duur van CIN2/3 tot kanker te schatten door de leeftijdsspecifieke proportie CIN2/3 versus kanker van nationale kankerregistraties te bestuderen. Dit model houdt expliciet rekening met de censurering die veroorzaakt wordt door het behandelen van CIN2/3. De duur tot kanker voor progressieve CIN2/3 wordt geschat met

behulp van een gamma kansverdeling. Deze kansverdeling heeft een shape parameter die de snelheid beschrijft van het ontwikkelen van kanker na het ontstaan van CIN2/3. De mediane duur van CIN2/3 tot preklinische baarmoederhalskanker is geschat op 23,5 jaar. Voor HPV16-positieve CIN2/3 en HPV16-negatieve CIN2/3 was de mediane duur vergelijkbaar, echter we schatten dat de proportie laesies die binnen 10 jaar doorgroeit tot kanker groter is voor HPV16-positieve CIN2/3.

Nu we een schatting hadden van de duur tot kanker, konden we de effecten van het nieuwe screeningsprogramma in detail te bestuderen. In **Hoofdstuk 3** hebben we een cohort simulatiemodel ontwikkeld om de verandering in het levenslange baarmoederhalskanker risico na invoering van het nieuwe screeningsprogramma te bestuderen. We richtten ons op de groep vrouwen zonder hrHPV infectie in de leeftijd van 30 tot 50 jaar. In dit hoofdstuk hebben we aangetoond dat we na invoering van dit nieuwe screeningsprogramma een daling verwachten in het baarmoederhalskanker risico voor deze leeftijdsgroepen. De effecten hangen wel sterk af van de aanname over de gemiddelde duur van CIN2/3 tot kanker en van de associatie tussen de leeftijd van de CIN2/3 laesie en het kankerrisico. We hebben een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarin we beiden varieerden en we vonden voor de meeste scenario's een afname in het levenslange kankerrisico. Een toename in kankerrisico observeerden we alleen in het geval dat CIN2/3 snel doorgroeit tot kanker (i.e., 30% progressie tot kanker binnen 10 jaar na het ontstaan van CIN2/3). In de literatuur bestaat onenigheid over de duur van CIN2/3 tot kanker. We hebben onze geschatte duur vergeleken met de geobserveerde duur in een historische longitudinale analyse uit een Nieuw Zeelandse studie, één van de weinig beschikbare studies die empirische data beschrijft op dit gebied.<sup>6</sup> In deze studie werd de duur tot kanker voor de progressieve laesies accuraat beschreven door een gamma verdeling met gemiddelde 10 jaar (en shape parameter 1), wat behoorlijk korter is dan de geschatte duur uit onze analyse. Een belangrijk verschil is dat onze schatter de duur beschrijft vanaf het *ontstaan* van CIN2/3 tot aan kanker, terwijl de schatter uit de Nieuw Zeeland studie de duur weergeeft tussen het moment van CIN2/3 *detectie* tot kanker. De duur tussen het *ontstaan* van CIN2/3 en *detectie* van CIN2/3 was in ons model ongeveer 5 jaar. Deze duur is waarschijnlijk nog langer in een opportunistische screening setting zoals het geval was toen de studie in Nieuw Zeeland werd uitgevoerd.

- *Veiligheid van het nieuwe screeningsprogramma hangt sterk af van de duur tot kanker*
- *De duur van ontstaan van CIN2/3 tot preklinische kanker is lang; de mediane duur is 23.5 jaar*
- *De proportie CIN2/3 laesies die zich snel tot kanker ontwikkelt (binnen 10 jaar) is groter voor HPV16-positieve CIN2/3 dan voor HPV16-negatieve CIN2/3*
- *We verwachten door het nieuwe screeningsprogramma een verdere reductie van het levenslange baarmoederhalskankerrisico voor vrouwen zonder hrHPV infectie tussen de leeftijden 30 en 50 jaar*

## EFFECTEN VAN HPV VACCINATIE OP MARKERS VAN HPV16 INFECTIE

De introductie van HPV vaccinatie zal leiden tot een verandering in infectierisico in de ongevac-cineerde populatie. Deze indirecte effecten van vaccinatie worden *herd effecten* genoemd, en ze zijn relevant voor zowel ongevacineerde vrouwen als voor mannen.<sup>7,8</sup> Het zal enkele decennia duren voordat de klinische impact van HPV vaccinatie op kanker zal worden waargenomen. Tot die tijd bieden studies die de prevalentie van type-specifieke HPV DNA (een marker van huidige infectie) of de prevalentie van type-specifieke IgG antistoffen in serum (een marker van vroegere infectie) onderzoeken de mogelijkheid om eerder de herd effecten van het huidige HPV vaccinatieprogramma te onderzoeken.

Om de herd effecten van profylactisch HPV16/18 L1 VLP vaccinatie te monitoren via serosurveillance, is het essentieel dat de natuurlijke HPV16/18 antistofrespons in de algemene bevolking voor introductie van vaccinatie in kaart is gebracht. Deze kan dienen als benchmark voor toekomstige serologische studies. In **Hoofdstuk 4** hebben we de natuurlijke HPV16 IgG serum antistofrespons tegen HPV16 L1 virus-achtige deeltjes (VLP) bestudeerd, uit data verzameld vóór introductie van vaccinatie in Nederland.<sup>9</sup> De serologische waarden zijn gemeten met een VLP-gebaseerde multiplex immunoassay, ontwikkeld om de antistofrespons te meten die wordt geïnduceerd na profylactische HPV16/18 L1 VLP vaccinatie. Deze immunoassay genereert een zwak signaal wanneer hij gebruikt wordt om natuurlijk-geïnduceerde HPV16 of HPV18 antistoffen te meten: de antistoflevels van natuurlijke HPV antistoffen zijn laag en moeilijk te contrasteren van de achtergrondruis veroorzaakt door de assay zelf.<sup>10</sup> Wij hebben een twee-component mixture model met leeftijdsspecifieke mixing proporties ontwikkeld om de HPV16 seroprevalentie, vóór introductie van vaccinatie, in de algemene Nederlandse bevolking te schatten. We gaven dit model a-priori kennis mee: omdat het zeer onwaarschijnlijk is dat jonge kinderen geïnfecteerd zijn met een hoog-risico HPV type namen we aan dat de antistofconcentraties gemeten in 0-10 jarigen alleen de seronegatieve mixture component informeerden. We schatten de sekse specifieke HPV16 seroprevalentie en toonden aan dat mannen een zwakkere seropositieve respons hebben dan vrouwen, terwijl de seronegatieve respons onafhankelijk was van geslacht. Het gebruik van een cut-off waarde om personen als seropositief te classificeren zal de werkelijke seroprevalentie onderschatten vanwege de slechte sensitiviteit gecombineerd met een hoge specificiteit. De sensitiviteit is lager voor mannen dan voor vrouwen en daarom zal deze onderschatting nog sterker zijn voor de mannelijke populatie. Individuele classificatie door middel van een cut-off waarde is niet nodig wanneer men geïnteresseerd is in de HPV seroprevalentie in de algemene bevolking. Omdat we serologische data voor monitoringdoeleinden willen inzetten, is het afdoende om personen een kans toe te kennen dat ze seronegatief of seropositief zijn, zoals in onze aanpak met het mixture model.

Om de serologische respons na een natuurlijk infectie beter te begrijpen hebben we een gezamenlijke analyse gedaan van HPV16 en HPV18 antistof concentraties in vrouwen met behulp van een 4-component bivariaat mixture model (**Hoofdstuk 5**). Dit bivariate model is beter in

staat individuen in de juiste component te classificeren (i.e., seropositief of seronegatief voor HPV16 en/of HPV18) vergeleken met een univariate analyse. Daarnaast kan met dit model de associatie in het natuurlijk voorkomen van HPV16 en HPV18 seropositiviteit, en de correlatie in antistofconcentraties binnen een component gekwantificeerd worden. De geschatte marginale HPV16 seroprevalentie van het bivariate model was hoger dan de HPV16 seroprevalentie van de univariate analyse in **Hoofdstuk 4**. In **Hoofdstuk 6** hebben we een link ontwikkeld tussen een incidentie HPV16 infectie en een daaropvolgende serologische respons, zodanig dat de HPV16 seroprevalentie van het transmissiemodel overeenkwam met de geschatte seroprevalentie uit **Hoofdstuk 4**. We schatten dat na HPV16 infectie ongeveer 76% van de vrouwen seroconverteerde. Indien we deze seroconversierate zouden willen schatten met behulp van de hogere HPV16 seroprevalentie uit **Hoofdstuk 5**, dan zou dit getal waarschijnlijk rond de 100% geschat worden. Het zou verder onderzocht moeten worden of en hoe deze verschillen in marginale seroprevalentie de interpretatie van toekomstige serologische studies beïnvloedt.

De afhankelijkheid tussen HPV16 en HPV18 antistoffen kon bestudeerd worden met de bivariate analyse. We vonden een sterke correlatie tussen de natuurlijke antistofconcentraties in de mixture componenten die representatief waren voor dubbel seropositiviteit of dubbel seronegativiteit. Deze correlatie kan veroorzaakt zijn door de multiplexassay zelf. Mogelijk vertonen de natuurlijke HPV16 en HPV18 antistoffen in ongevaccineerde vrouwen een hoge kruisreactiviteit in deze assay, of is de uitslag van het type-specifieke signaal beïnvloed door een systematische assay variatie, ondanks de hoge reproduceerbaarheid van de assay.<sup>9</sup> De sterke correlatie in de seropositieve antistofconcentraties kan ook het immunologische profiel van de respons op een HPV infectie van de gastheer weergeven. Een alternatieve verklaring is dat de antistofrespons is gericht op gedeelde epitopen van HPV16 en HPV18. Deze kunnen geboost worden nadat men meerdere keren is blootgesteld aan HPV. Daarnaast observeerden we een sterkere leeftijds-specifieke associatie op dubbelseropositiviteit van HPV16 en HPV18 dan verwacht, in het bijzonder voor de leeftijdsgroep 10-20 jaar. Dit kan wijzen op hoog seksueel risicogedrag onder de 10-20 jarigen met dubbel seropositiviteit.

In **Hoofdstuk 6** hebben we een HPV transmissiemodel gebruikt, zoals eerder gepubliceerd,<sup>11</sup> om te bestuderen hoe HPV vaccinatie het infectierisico in de ongevaccineerde bevolking verandert. We onderzochten de herd effecten van HPV vaccinatie op de HPV16 infectie prevalentie en op de HPV16 seroprevalentie. Grote afnames in zowel de HPV16 infectie prevalentie als in de seroprevalentie worden al binnen 10 jaar na introductie van HPV vaccinatie verwacht. Omdat de gevaccineerde vrouwen hun mannelijke partners beschermen van infectie, zal de afname groter zijn in ongevaccineerde mannen (afname van 74%) vergeleken met ongevaccineerde vrouwen (afname van 58%). Voor ongevaccineerde vrouwen beperkt de afname zich tot de gevaccineerde leeftijden terwijl er bij ongevaccineerde mannen ook een afname wordt verwacht bij de oudere leeftijdsgroepen. Daarnaast lieten we zien dat na de introductie van vrouwenvaccinatie, een kleine toename in HPV16 incidentie in vrouwen rond leeftijd 30 verwacht wordt. Onze predicties van de prevalentie en seroprevalentie kunnen gebruikt worden om modeluitkomsten te valide-

ren met cross-sectionele data wanneer deze beschikbaar komen en zullen daarmee een bijdrage leveren in het monitoren van de effecten van HPV vaccinatie.

- *Het gebruik van een cut-off waarde om seropositiviteit te bepalen zal de prevalentie van natuurlijke HPV16 antistoffen (de HPV seroprevalentie) onderschatten*
- *Wanneer we de HPV16 seroprevalentie in vrouwen schatten in een gezamenlijke analyse met HPV18, is deze hoger dan de HPV16 seroprevalentie uit een univariate analyse*
- *HPV16 en HPV18 seropositiviteit komt samen vaker voor dan verwacht, in het bijzonder voor de leeftijdsgroep 10-20 jaar*
- *Bij de huidige vaccinatiegraad van 60% verwachten we al binnen 10 jaar na introductie van HPV16/18 vaccinatie een grote afname in de HPV16 infectie prevalentie en HPV16 seroprevalentie in de ongevaccineerde bevolking. Deze afnames zullen groter zijn voor ongevaccineerde mannen dan voor ongevaccineerde vrouwen.*

## TOEKOMSTIG ONDERZOEK

### Monitoren van de effecten van HPV vaccinatie

Het uiteindelijke doel van HPV vaccinatie is het verkleinen van de baarmoederhalskankerincidentie. Totdat de klinische effecten zichtbaar worden kunnen alternatieve eindpunten (e.g., incidente of prevalentie HPV infectie, seroprevalentie of CIN2/3 laesies) aangewend worden om de effectiviteit van HPV vaccinatie eerder te kwantificeren. In dit proefschrift hebben we de verandering van markers van HPV infectie onderzocht: de HPV DNA status (representatief voor huidige HPV infectie) en de aanwezigheid van HPV antistoffen (representatief voor een doorgemaakte HPV infectie). De eerste effecten van HPV vaccinatie zullen zichtbaar worden in studies die deze alternatieve eindpunten onderzoeken. Echter, eindpunten die verder in het ziekteproces liggen zullen een betere weergave bieden van de uiteindelijke effectiviteit van het vaccin op baarmoederhalskanker. De effecten van HPV vaccinatie op de meer geavanceerde eindpunten, in het bijzonder CIN2/3 prevalentie, zullen in verloop van de jaren zichtbaar worden. Een veranderende CIN2/3 prevalentie zal zich openbaren via het nationaal bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Dit bevolkingsonderzoek zal een aanvulling vormen op de huidige studies die de vaccinatie-effecten monitoren door middel van HPV infectie markers.

De effecten van het bivalente HPV vaccin zullen in zowel de gevaccineerde als de ongevaccineerde populatie gemonitord moeten worden. Naast studies in de tienerpopulatie die de type-specifieke HPV DNA prevalentie en HPV seroprevalentie bestuderen (de HAVANA studie waarbij een cohort van deels-gevaccineerde jonge meisjes over tijd wordt gevolgd,<sup>12</sup> en de PASSYON studie waarbij cross-sectionele onderzoeken onder bezoekers van SOA poli's worden gedaan<sup>13</sup>), zijn twee andere data bronnen beschikbaar die gebruikt kunnen worden om deze populatie-effecten bestuderen: het Nederlandse netwerk van pathologie-uitslagen (PALGA) en



de populatie-brede serologische PIENTER studies. In de volgende alinea's bespreken we de mogelijkheden om de vroege effecten van vaccinatie te monitoren met behulp van deze bronnen.

### *Monitoren door middel van HPV DNA prevalentie studies*

De hrHPV test zal vanaf 2016 als primair screeningsinstrument gebruikt worden in het Nederlands bevolkingsonderzoek.<sup>5</sup> Dit biedt de mogelijkheid om de effecten van vaccinatie op een veranderende hrHPV prevalentie in vrouwen te monitoren vanaf 2023 (wanneer de gevaccineerde cohorten de screeningsleeftijd zullen bereiken). De hoge participatiegraad van georganiseerd screening, ongeveer 70% van de Nederlandse vrouwelijke bevolking, is een groot voordeel voor het monitoren van de vaccinatie-effecten. Omdat deze effecten met name beperkt zijn tot de gevaccineerde leeftijdsgroepen (**Hoofdstuk 6**), kunnen de hrHPV DNA prevalentie profielen van de screenings cohorten in 2016 als een benchmark dienen voor de pre-vaccinatie periode. Vanaf 2023, wanneer de gevaccineerde cohorten de screeningsleeftijd van 30 jaar bereiken, verwachten we een substantiële afname in de hrHPV prevalentie binnen de gevaccineerde vrouwen. Echter, voor ongevaccineerde vrouwen van deze leeftijd zal een dergelijke reductie beperkt zijn (**Hoofdstuk 6**). Voor monitoringsdoeleinden zou het waardevol zijn om de type-specifieke verandering in de HPV DNA prevalentie te bestuderen en daarvoor zou een klinisch gevalideerde HPV test als screeningsinstrument gebruikt moeten worden die op zijn minst informatie geeft over de aanwezigheid van de HPV16 en HPV18 genotypes. Om het effect van het bivalente vaccin op andere types te bestuderen (kruisbescherming van vaccinatie) is het verstandig om het cervicale materiaal van screen-positieve vrouwen verder te typen.

### *Monitoren door middel van HPV antistoffen uit cross-sectionele serologische studies*

De volgende serologische studie (PIENTER-3; gepland voor 2016/2017) zal het mogelijk maken om de eerste populatie-brede effecten van het bivalente HPV vaccin op de seroprevalentie in Nederland te onderzoeken. Het gebruik van deze serologische PIENTER studies is tweeledig. Ten eerste kan men in de gevaccineerde populatie het antistof niveau wat door het vaccin geïnduceerd wordt monitoren. De hoogte van de serologische respons wordt gezien als een mate van bescherming door vaccinatie, ook al is het onbekend welk antistofniveau de garantie biedt beschermd te zijn tegen een toekomstige HPV infectie. Een afname in het HPV16/18 antistofniveau kan een indicatie zijn voor een afnemende vaccinbescherming tegen HPV infecties en kan dus een imperfecte bescherming tegen baarmoederhalskanker betekenen. Daarnaast kan de PIENTER-3 studie gebruikt worden om het antistofniveau te vergelijken tussen de cohorten die 3 doses vaccinatie kregen versus 2 doses. Als de antistofniveaus van de 2-doses cohorten veel lager liggen, dan kan dit een imperfecte bescherming betekenen. Echter, de PIENTER-3 studie kan te vroeg komen om de effecten van het 2-doses vaccinatieschema te bestuderen aangezien deze pas van kracht is sinds 2014.

Ten tweede kunnen de serologische studies inzicht geven in de indirecte effecten van HPV vaccinatie. We verwachten een grote afname in HPV16 en HPV18 seroprevalentie in de ongevaccineerde populatie al binnen 10 jaar na de introductie van HPV vaccinatie (zie **Hoofdstuk 6**).

Ondanks het potentieel van de grote afname in seroprevalentie, valt het te bezien of de afname in HPV seroprevalentie inderdaad geobserveerd zal worden in 2017. De natuurlijk HPV16/18 antistofrespons gemeten met behulp van de serologische assay is zwak en daarom schatten we de HPV16 seroprevalentie met relatief grote 95% waarschijnlijkheidsintervallen. Met de huidige vaccinatiegraad van 60%, kan in een populatie-brede studie slechts de data van de overige 40% vrouwelijke deelnemers gebruikt worden om de indirecte effecten van vaccinatie te bepalen. Ook al is de verwachte afname in seroprevalentie groot, mogelijk is deze niet zichtbaar door een gebrek aan statistische power. Merk op dat de serologische studies wel als groot voordeel hebben dat ze een verandering in de HPV infectiedynamiek in de mannelijke bevolking kunnen laten zien. Omdat we in de mannelijke bevolking een groter effect verwachten dan in de ongevaccineerde vrouwen, en we daarnaast alle mannen kunnen gebruiken voor het bepalen van de effecten, is de volgende PIENTER studie veelbelovend voor het analyseren van de reductie in HPV16 transmissie in de mannelijke populatie.

### ***Gevolgen als de bescherming door vaccinatie niet levenslang is***

Tot nu toe heeft men aangetoond dat het bivalente vaccin bescherming biedt tegen incidentele en persistente HPV infecties, en tegen incidentele CIN2/3 laesies tot 9,4 jaar na vaccinatie.<sup>14</sup> Echter, vaccins bieden zelden levenslange bescherming<sup>15</sup> en daarom zal de duur van bescherming nauwlettend gemonitord moeten worden. De duur van bescherming zal overduidelijk impact hebben op de directe effecten van vaccinatie, maar het beïnvloedt ook de indirecte effecten zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**. Gevaccineerde personen die hun bescherming verloren hebben kunnen mogelijk voordeel hebben van de afgenomen *force of infection*. De impact van een vaccin wat niet levenslang beschermd zal verder bestudeerd moeten worden. Het gebruik van een transmissiemodel wat het natuurlijk verloop van infectie maar ook de complexe structuur van infectie-transmissie bevat, is hierin noodzakelijk.

### ***Monitoren door middel van CIN2/3 prevalentie***

Alle uitslagen van pathologieonderzoek, binnen of buiten het bevolkingsonderzoek, worden in Nederland geregistreerd door het pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerd archief (PALGA). Na de introductie van HPV16/18 vaccinatie zal de CIN2/3 prevalentie veranderen. Ook al worden de meeste CIN2/3 laesies in vrouwen van screeningsleeftijd gediagnosticeerd, jaarlijks worden er rond de 500 CIN2/3 laesies gedetecteerd in vrouwen onder de 29 jaar via opportunistische screening (PALGA data van de jaren 2000-2005, zie appendix **Hoofdstuk 2**). Het eerste empirische bewijs van de effectiviteit van HPV16/18 vaccinatie zal in de komende jaren zichtbaar worden in de PALGA database. Wanneer de gevaccineerde cohorten de screeningsleeftijd behalen (vanaf 2023), verwachten we een flinke reductie in de CIN2/3 diagnoses in zowel de gevaccineerde als ongevaccineerde vrouwelijke populatie. In Nederland worden jaarlijks rond de 1800 vrouwen in de leeftijd 29-30 jaar gediagnosticeerd met CIN2/3.<sup>16</sup> Als we een vaccinatiegraad van 60% aannemen en er van uit gaan dat 60% van de CIN2/3 laesies wordt veroorzaakt door HPV16 (zie appendix **Hoofdstuk 2**), dan kunnen we een afname van minstens 650 CIN2/3 laesies

tegenoet zien. Dit zal een onderschatting zijn van de werkelijk te behalen afname aangezien het vaccin ook bescherming biedt tegen door HPV18 veroorzaakte CIN2/3, het vaccin enige kruisbescherming biedt tegen niet-vaccin types, en er effecten in de ongevaccineerde vrouwelijke populatie verwacht worden.

Op dit moment zijn screening- en vaccinatieregistraties niet aan elkaar gekoppeld in Nederland. Bovendien is het momenteel niet gebruikelijk om hooggradige laesies of het uitstrijkje voorafgaand aan de detectie van de laesie, te typeren. Dit bemoeilijkt het bepalen van de effecten van HPV vaccinatie. Het is noodzakelijk dat de screening- en vaccinatieregistraties gekoppeld worden om de vaccinatie-effecten in gevaccineerde vrouwen en de indirecte effecten in ongevaccineerde vrouwen te kunnen onderscheiden. Uitstrijkjes en bipten van CIN2/3 laesies zouden in ieder geval gedeeltelijk gegenotypeerd moeten worden, om nauwkeurig de effecten van HPV16/18 vaccinatie te kunnen bepalen, de mate van kruisbescherming in kaart te brengen en *type replacement* uit te kunnen sluiten.

### **Optimalisatie van het screenings programma voor gedeeltelijk gevaccineerde cohorten**

Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskankerscreening zal ook na de introductie van vaccinatie blijven bestaan. Het huidige vaccin biedt geen bescherming tegen alle oncogene HPV types, ook al is kruisbescherming aangetoond en is recentelijk een nieuw nonavalent vaccin goedgekeurd door de Food and Drug Administration. Echter, levenslange bescherming voor de vaccin-types is nog niet aangetoond en de vaccinatiegraad is verre van 100%. De introductie van HPV vaccinatie in het rijksvaccinatieprogramma zal waarschijnlijk een nadelige invloed hebben op de efficiëntie van het bevolkingsonderzoek. Het beoordelen van een uitstrijkje is subjectief en een daling in de CIN2+ prevalentie zal de positief voorspellende waarde van cytologiescreening doen dalen.<sup>17,18</sup> Men verwacht dat dit probleem minder sterk aanwezig is wanneer de hrHPV test als primair screenings instrument wordt gebruikt; de uitslag van de hrHPV test is objectief en hangt niet af van de hrHPV prevalentie in de bevolking. Desalniettemin zal voor een individu het verwachte voordeel van screenen in de post-vaccinatie era dalen vergeleken met de pre-vaccinatie era. Daarom zal het screeningsprogramma aangepast moeten worden om de balans tussen de opbrengsten en lasten veroorzaakt door screening te herstellen. Een intuïtieve manier om de screeninglasten te verlagen is door het uitnodigingsschema te wijzigen en vrouwen minder frequent uit te nodigen om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek (e.g., langere intervallen tussen screeningsronden). Merk op dat het nieuwe Nederlandse bevolkingsonderzoek dat in 2016 van start zal gaan al een intervalverlenging bevat. Dit programma is echter niet specifiek ontwikkeld voor de gevaccineerde cohorten. Een herziening van het screeningsinterval wordt verder ondersteund door het gegeven dat de prevalentie van het meest oncogene hrHPV type, HPV16, sterk zal afnemen door vaccinatie. Verder onderzoek naar het optimale screeningsinterval en of het screeningsalgoritme af zou moeten hangen van vaccinatiestatus is noodzakelijk. Wiskundige modellen zullen hier een essentiële rol spelen omdat in dergelijke berekeningen re-

kening gehouden zal moeten worden met herd effecten, en men zal de verwachte verandering op het baarmoederhalskankerrisico moeten bestuderen voor meerdere screeningalgoritmes.

Concluderend kunnen we stellen dat de introductie van HPV vaccinatie en van de hrHPV test in baarmoederhalskankerscreening zal leiden tot een afname van het levenslange baarmoederhalskankerrisico voor zowel de gevaccineerde als de ongevaccineerde vrouwelijke populatie. In de komende decennia zullen de effecten van vaccinatie gemonitord worden en zullen primaire en secundaire preventieprogramma's geïntegreerd moeten worden om vrouwen een optimale bescherming tegen baarmoederhalskanker te bieden. Modellerstudies zullen een handig hulpstuk zijn om deze integratie verder te onderzoeken, zodat deze kan leiden tot een optimale implementatie.

## REFERENTIES

1. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16): 1589-1597.
2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3): 249-257.
3. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1): 78-88.
4. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916): 524-532.
5. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Feasibility study for improvements to the population screening for cervical cancer [in Dutch]. 2013.
6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5): 425-434.
7. Bogaards JA, Coupe VM, Xiridou M, et al. Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology.* 2011;22(4): 505-515.
8. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, et al. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis.* 2011;204(3): 372-376.
9. Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, et al. Seroprevalence of seven high-risk HPV types in The Netherlands. *Vaccine.* 2012;30(47): 6686-6693.
10. Stanley M, Gissmann L and Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10: K62-67.
11. Bogaards JA, Xiridou M, Coupe VM, et al. Model-based estimation of viral transmissibility and infection-induced resistance from the age-dependent prevalence of infection for 14 high-risk types of human papillomavirus. *Am J Epidemiol.* 2010;171(7): 817-825.
12. Mollers M, Scherpenisse M, van der Klis FR, et al. Prevalence of genital HPV infections and HPV serology in adolescent girls, prior to vaccination. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(6): 519-524.
13. Vriend HJ, Boot HJ, van der Sande MA, et al. Type-specific human papillomavirus infections among young heterosexual male and female STI clinic attendees. *Sex Transm Dis.* 2012;39(1): 72-78.
14. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8): 2147-2162.
15. Moxon ER and Siegrist C-A. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *The Lancet.* 2011;378(9788): 348-359.
16. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol.* 2007;29(1): 19-24.
17. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, et al. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3: S3/171-177.
18. Franco EL and Ferenczy A. Cervical cancer screening following the implementation of prophylactic human papillomavirus vaccination. *Future Oncol.* 2007;3(3): 319-327.