



PREVENTIEVE HPV VACCINATIE

Versie 1.0

Inleiding

De recente registratie van een preventief vaccin tegen baarmoederhalskanker geeft aanleiding tot de discussie over de implementatie hiervan in Nederland. In de dagelijkse praktijk van o.a. gynaecologen worden veel vragen gesteld over de wenselijkheid of zelfs noodzaak om over te gaan tot vaccinatie. De vragen hebben betrekking op de veiligheid van het vaccin, de leeftijd waarop vaccinatie zou moeten worden toegepast, de keuze van het juiste middel, de aard van de doelgroep en de eventuele gevolgen voor het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

In dit standpunt, opgesteld door de werkgroep HPV-vaccinatie implementatie van de WOG/NVOG onder voorzitterschap van prof. dr. G.G. Kenter, wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken en worden aanbevelingen gedaan t.a.v. implementatie.

HPV infectie en cervixcarcinoom

De grootste risicofactor voor het ontstaan van cervixcarcinoom is een persisterende infectie met een hoog-risico type humaan papilloma virus (HPV) (1). Uit epidemiologische studies is gebleken, dat minstens 80 % van de jonge vrouwen die seksueel actief worden, een infectie oploopt met een of meerdere typen humaan papillomavirus (HPV). Bij de meeste vrouwen wordt deze infectie geklaard door het immuunsysteem. Pas indien de infectie persisteert, bestaat de kans op het ontwikkelen van een (pre-)maligniteit van de cervix (3,4). Premaligne aandoeningen vormen een indicatie voor kolposcopisch onderzoek en een eventuele behandeling. De minder ernstige afwijkingen kunnen "spontaan" verdwijnen. Uit onderzoek blijkt dat de klaring van een HPV infectie en daarmee het verdwijnen van HPV gerelateerde afwijkingen, gepaard gaat met een specifieke - tegen dit virus gerichte - cellulaire en humorale afweerreactie (5,6,7,8). In 60% van de carcinomen treft men het HPV type 16 aan en in 15% een HPV type 18 (9).

Primaire Profylaxe

In Nederland is het **bevolkingsonderzoek** baarmoederhalskanker (BVO) van kracht. Alle vrouwen tussen 30 en 60 jaar krijgen eens per 5 jaar een oproep voor een uitstrijkje. Gemiddeld geeft 65% van de vrouwen gehoor aan deze oproep" (10). Echter, van de patiënten met cervixcarcinoom blijkt 50% nooit deel te hebben genomen aan het bevolkingsonderzoek". (11). Over de bescherming van **condooms** tegen HPV bestaan wisselende ideeën. In de meest recente studie van Winer et al. (12) wordt aangetoond dat consequent condoomgebruik de incidentie van HPV gerelateerde afwijkingen, dus waarschijnlijk ook een cervixcarcinoom, met de helft vermindert. Weliswaar zijn condooms goedkoop, maar ze beschermen maar gedeeltelijk tegen HPV infecties. Bovendien hebben condooms het bezwaar dat vrouwen afhankelijk zijn van de bereidheid van de partner om een condoom te gebruiken.

Secundaire Profylaxe

Preventieve vaccins worden toegediend om B lymfocyten te stimuleren tot de productie van antilichamen. De taak van deze antilichamen is om het virus te neutraliseren voordat dit het cervix epitheel kan infecteren (13). De afgelopen jaren verschenen enkele artikelen over de resultaten van placebogecontroleerde gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van preventieve vaccins tegen baarmoederhalskanker (14-17). In bovengenoemde studies werden twee vaccins getest bestaande uit zogenaamde virusachtige deeltjes, "viruslike particles" (VLP) van de meest voorkomend high risk HPV typen (HPV 16 en 18), die werden toegediend aan gezonde vrouwen tussen 15 en 25 jaar. Deze VLP vaccins zijn zelf niet infectieus. Uit de studies is gebleken dat er geen ernstige bijwerkingen van de vaccins zijn te verwachten. Bovendien bleek dat vrouwen die een vaccin kregen toegediend minder vaak persisterende infecties HPV 16 en 18 én premaligne afwijkingen aan de cervix vertoonden. Dit effect werd inmiddels getest tot 60 maanden na vaccinatie (14-17). De resultaten van deze studies zijn dus uiterst bemoedigend.

Om welke vaccins gaat het?

Het middel Gardasil® (Sanofi-Pasteur) is sinds 1 november 2006 in Nederland geregistreerd en verkrijgbaar voor meisjes/vrouwen 9-26 jaar. Het is een quadrivalent vaccin tegen HPV 6,11,16 en 18. Het vaccin wordt geproduceerd in gistcellen en er is een conventioneel aluminium adjuvans toegevoegd. Vaccinatie vindt 3 maal plaats (0, 2 en 6 maanden). De huidige prijs hiervan bedraagt 375 Euro voor de drie injecties. Het vaccin Cervarix® (GSK) zal naar verwachting in de loop van 2007 worden geregistreerd. Het is een bivalent vaccin tegen HPV 16 en 18. Dit vaccin wordt geproduceerd in insectencellen en maakt gebruik van een nieuw adjuvans. Het vaccin wordt eveneens drie maal toegediend (0, 1 en 6 maanden). De prijs is nog onbekend.

Zijn er bezwaren en beperkingen?

Ondanks deze grote vooruitgang moeten enkele kanttekeningen worden gemaakt, voordat men besluit om tot preventieve vaccinatie over te gaan.

1. Het is niet bewezen dat preventieve vaccins echt **tegen kanker beschermen** en het zal nog tientallen jaren duren voordat dit kan worden vastgesteld. Echter, alle studies laten een 100% bescherming zien voor het optreden van HPV 16 en 18 specifieke CIN laesies. Door de WHO wordt het optreden van CIN laesies voorsnog geadviseerd als eindpunt voor deze vaccinatiestudies. Uit meerdere langdurige follow-up studies blijkt dat 6 tot 13% van de HPV infecties met een high risk type leidt tot een premaligne afwijking (CIN I-III).

2. De **follow-up** van beide preventieve vaccins is van korte duur (max. 60 maanden). De beschermende antilichaam titers blijven constant in deze periode. De vraag is hoe lang een dergelijke bescherming uiteindelijk blijft bestaan. De wenselijkheid van herhalingsvaccinaties is dus nog onbekend. Uit de genoemde studies blijkt dat bescherming samengaat met hoge titers virus neutraliserende antilichamen in het serum. Deze antilichaam titers zijn aanmerkelijk hoger in vergelijking met de titers na natuurlijke blootstelling aan HPV (14,15,16,17). Met toename van de leeftijd zijn titers die bereikt worden door vaccinatie lager dan bij jonge meisjes. Op alle leeftijden zijn de antilichaam titers na vaccinatie echter hoger in vergelijking met titers na een natuurlijke infectie.. Het is nog onduidelijk hoe hoog titers moeten zijn en blijven om infectie te voorkomen.

3. De vaccins beschermen alleen tegen HPV16 en HPV18, samen verantwoordelijk voor **70% van de cervixcarcinomen**. Er zijn aanwijzingen voor kruisbescherming tegen vooral HPV typen in dezelfde fylogenetische tak (16), maar er zal geen 100% dekking worden verkregen. Of andere virustypes in de afwezigheid van HPV16 of 18 een groter gevaar zullen gaan vormen is op dit moment evenmin bekend. Het BVO zal dus voorsnog onverminderd noodzakelijk zijn.

Overwegingen

De gunstige resultaten die bereikt zijn met de twee preventieve vaccins rechtvaardigen de discussie over implementatie ondanks eerdergenoemde beperkingen. Uit verschillende buitenlandse studies blijkt preventief vaccineren kosten effectief te zijn, ook in landen met een incidentie van het cervixcarcinoom als Nederland. Alleen wanneer het grootste deel van de doelgroep gevaccineerd wordt voordat besmetting met het virus plaatsvindt, zal een preventief vaccin optimaal werken. Ervaringen met andere vaccinaties in **het rijksvaccinatie programma** (RVP) laten in Nederland een vaccinatiegraad van 90% zien. Implementatie via het RVP zal dus de grootste kans geven op het bereiken van meer deelnemers in vergelijking met het huidige bevolkingsonderzoek (65%).

Er is nog weinig bekend over het effect van vaccinatie bij vrouwen **nadat ze (mogelijk) al zijn blootgesteld aan HPV**. Lopende studies moeten hierover uitsluitsel geven. Uit eerder genoemde cohort studies bij 12-26 jarigen is bekend dat in deze leeftijdsgroep >70% nog HPV negatief is (18). Van de groep met een doorgemaakte infectie heeft slechts 1 % een dubbelinfectie met type 16 en 18, en heeft geen baat bij vaccinatie. Van de vrouwen met een actieve infectie op het moment van vaccineren, 5% van het totaal, heeft < 40% een HPV 16 of 18 infectie, waarvan 1/3 seronegatief is en 2/3 seropositief. Bovendien heeft 4-5% een al bestaande dysplasie. Deze laatste, evenals de seropositieven zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij het preventieve vaccin. De overgrote meerderheid van deze leeftijdsgroep lijkt dus nog baat te hebben bij vaccineren.

Alleen vaccineren op verzoek (**opportunistisch vaccineren**) heeft als belangrijk bezwaar dat mogelijk de juiste doelgroep niet wordt bereikt en het gemis van een gunstig effect van groepsimmunitet .

Na HPV 16/18 vaccinatie is er op termijn een 50% reductie van CIN 2/3 laesies te verwachten. Voor Nederland betekent dit dat het huidige aantal verwijzingen van 12.000-15.000 / jaar teruggebracht wordt naar 6.000 - 9.000 verwijzingen per jaar. Het aantal ingrepen aan de cervix voor een CIN 2/3 laesie, en de

gevolgen daarvan zal naar verwachting met een zo'n 3.000 afnemen. Dit aspect van **gezondheidswinst** als bijkomend effect van vaccinatie dient meegenomen te worden in het uiteindelijke advies.

Een HPV infectie beperkt zich niet tot vrouwen, ook veel **mannen** blijken een subklinisch HPV infectie te hebben en kunnen dus een virusreservoir zijn (20). De vraag of mannen ook gevaccineerd moeten worden is nog onvoldoende uitgewerkt. Computermodellen hebben berekend dat, indien vaccinatie wordt uitgebreid tot de mannelijke populatie, een extra bescherming van 2,2% op het ontstaan van baarmoederhalskanker optreedt (21). Er zijn nog weinig studies naar de resultaten van vaccinatie bij mannen. Deze worden verwacht in 2008. Vaccinatie van jongens is volgens de huidige berekeningen derhalve niet kosteneffectief.

Het verrichten van een **HPV test voorafgaande aan vaccinatie** is niet kosteneffectief en wordt afgeraden. Een diagnostische test naar het bestaan van een dysplastische lesie aan de cervix voorafgaand aan vaccinatie bij vrouwen na de sexarche is waarschijnlijk evenmin kosteneffectief., en zou alleen worden gerechtvaardigd door de angst voor valse bescherming bij vrouwen met een reeds bestaande afwijking.

Conclusie

1. Gelet op de bovenbeschreven argumenten acht de werkgroep profylactische vaccinatie als primaire preventie tegen baarmoederhalskanker aanbevelenswaardig, zinvol en veilig bij jonge meisjes in de leeftijd van 10-12 jaar. Implementatie in het Rijksvaccinatieprogramma heeft de voorkeur. Vaccinatie met de nu aanwezige vaccins is een belangrijke stap op weg naar uitbanning van (pre) maligne afwijkingen veroorzaakt door HPV. Bij de besluitvorming moet rekening worden gehouden met een aantal nog onbekende factoren en vragen:

1. De duur van de bescherming (thans bekend tot 5 jaar), en dus de mogelijke noodzaak tot booster (herhaal) vaccinatie na een aantal jaren.
2. De onwetendheid over het gedrag van andere HPV typen waartegen het vaccin niet beschermt.

2. Omdat de bescherming slechts geldt voor baarmoederhalskanker veroorzaakt door HPV type 16 en 18, blijft deelname van iedere vrouw tussen 30 en 60 jaar aan het bevolkingsonderzoek (BVO) noodzakelijk

3. Vaccinatie van vrouwen na de sexarche (12-26 jaar) in een vaccinatieprogramma (een zogenaamde catch-up (inhaal) vaccinatie) dient overwogen te worden.

4. Het vaccineren op individueel verzoek (opportunistische vaccinatie) van vrouwen na de sexarche heeft voor het individu hetzelfde kansvoordeel als vrouwen uit groep 3), maar kan maatschappelijke ongelijkheid veroorzaken en mist het voordeel van groepsimmunititeit.

5. Effectiviteit van vaccinatie van jongens en mannen is nog onvoldoende duidelijk.

Literatuur

1. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, RisseEK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999 Jul 3;354(9172):20-5.
2. van Duin M, Snijders P, Schrijnemakers, et al. Human Papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer*: 98, 590-595
3. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al.. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis*. 1996 Nov;174(5):927-36
4. Palefsky JM and Holly EA. Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003 (31):41-6
5. van der Burg SH, Rensing ME, Kwappenberg KM, et al. Natural T-helper immunity against human papillomavirus type 16 (HPV16) E7-derived peptide epitopes in patients with HPV16-positive cervical lesions: identification of 3 human leukocyte antigen class II- restricted epitopes. *Int.J.Cancer* 2001;91:612-18.
6. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res*. 2004 Aug 1;64(15):5449-55.
7. Welters MJ, de Jong A, van den Eeden S, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6-specific memory t-Helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. *Cancer Res*. 2003 ; 63: 636-641.
8. Kataja V, Syrjanen K, Mantyjarvi R, et al. Prospective follow-up of cervical HPV infections: life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data. *Eur J Epidem* 1989; 5:1-7

9. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl:16-24.
10. Bekkers et al. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. Gynecol Oncol 2006; 100: 451-453.
11. Kenter GG, Schoonderwald EM, Koelma IA, Arentz N, Hermans J, Fleuren GJ. The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri: Does interval carcinoma exist? Acta Gynaecol Obstet Scand. 1996; 75: 400-403
12. Winer et al. Condom use and the risk of genital human papilloma virus infection in young women. N Eng J Med, 2006; 345:2645-54.
13. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. Vaccine 2006; 24S3: 106-113.
14. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1645-51.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004 Nov 13;364(9447):1757-6.
16. Villa LL, Costa RIR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncology 2005.
17. Villa LL, Costa RIR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Brit J Cancer 2006; 95: 1459-1466.
18. T.C. Wright et al. HPV vaccine introduction in industrialized countries. Vaccine 2006: chapter 14, S3:122-131.
19. Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Mar;65(1):45-53.
20. Bleeker MC Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. J Am Acad Dermatol. 2002 Sep;47(3):351-7
21. Tairo et al. Evaluating human papilloma virus vaccination program. Emerg. Inf Dis. 2004;10;1915-23.

Colofon

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie NVOG-standpunten behandelen actuele onderwerpen waarover in het algemeen (nog) geen consensus bestaat door het ontbreken van adequate wetenschappelijke onderbouwing. De gegeven informatie heeft derhalve geen dwingend karakter, maar beoogt slechts een advies te geven gebaseerd op het moment van publicatie.

Dit standpunt is opgesteld door prof. dr. G.G. Kenter, dr. R.L.M. Bekkers, dr. H.W. Nijman, dr. W.J. van Driel, prof. dr. R.H.M. Verheijen, prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst, dr. W.A. ter Harmsel en prof. dr. L.F.A.G. Massuger