

Wat de huisarts moet weten over de HPV-vaccinatie

Joyce Nouwens, Doreth Teunissen, Toine Lagro-Janssen

Al bijna tien jaar krijgen twaalfjarige meisjes in Nederland de HPV-vaccinatie aangeboden ter preventie van het cervixcarcinoom. De vaccinatiegraad voor HPV is nog steeds aanzienlijk lager vergeleken met de andere vaccinaties in het rijksvaccinatieprogramma. Zijn er goede redenen voor de terughoudendheid onder ouders en meisjes? De huidige HPV-vaccinaties zijn immers veilige en effectieve vaccins tegen de meest voorkomende hoogrisico-HPV-subtypes die een rol spelen bij het ontstaan van diverse HPV-gerelateerde carcinomen van de huid en slijmvliezen. De HPV-vaccinatie laat een blijvende immuniteit zien na acht tot negen jaar, die nog niet afneemt. Er is tevens sprake van kruisbescherming tegen enkele andere hoogrisicosubtypes. Bij een hogere vaccinatiegraad is er bovendien sprake van een collectieve immuniteit voor de verschillende subtypes van HPV. De vaccinatie is kosteneffectiever als iemand nog niet seksueel actief is geweest, maar heeft ook in de seksueel actieve groep een beschermende werking.

Sinds 2009 biedt het Rijksvaccinatieprogramma (RPV) twaalfjarige meisjes in Nederland de HPV-vaccinatie aan, ter preventie van het cervixcarcinoom.¹ De vaccinatiegraad voor het humaan papillomavirus (HPV) blijft onveranderd laag ten opzichte van de andere vaccinaties in het rijksvaccinatieprogramma: 45,5% versus 90-92%.^{2,3} De oorzaak voor deze lage opkomst is mogelijk terug te voeren op de jarenlange negatieve publiciteit rondom het vaccin. Uit een enquête van het RIVM onder ouders/verzorgenden kwamen de volgende redenen voor hun terughoudendheid naar voren: zorgen rond mogelijke bijwerkingen van het HPV-vaccin (40%), twijfel over de effectiviteit van het HPV-vaccin (12%), te weinig informatie over de HPV-vaccinatie (10%) en negatieve verhalen over de HPV-vaccinatie (10%).² Is die negatieve publiciteit terecht als we kritisch kijken naar de preventieve werking van het vaccin en de mogelijke bijwerkingen? Op die vragen geeft dit artikel een antwoord.

WAT DOET HET HUMAAN PAPILLOMAVIRUS?

HPV is een DNA-virus dat het epitheel infecteert. Er zijn meer dan honderd subtypes HPV bekend. Er is een onderscheid tussen low risk HPV (lrHPV) en high risk HPV (hrHPV), waarbij hrHPV carcinogeen is en lrHPV niet. Onder hrHPV vallen ten minste dertien carcinogene types, waarvan type

16 en 18 het meest carcinogeen zijn. Ongeveer 80% van de mensen raakt tijdens het seksuele actieve leven meerdere malen besmet met een of meer HPV-subtypes.^{4,6} De transmissie vindt plaats door vaginaal, anaal of oraal contact. Transmissie via andere routes is gering. Bij de vrouw bevindt het virus zich na infectie in de overgangszone tussen het cilinderepitheel van de endocervix en het plaveiselepitheel van de ectocervix, waar het zich verder repliceert.^{4,6}

Een HPV-infectie verloopt vaak zonder klachten. In 80% van de gevallen elimineert het afweersysteem de infectie, zonder afwijkingen te geven aan de epitheelcellen.^{4,5} Tijdens een infectie kunnen er afwijkingen ontstaan aan de epitheelcellen met verschillende CIN-stadia. CIN staat voor cervicale intra-epitheliale neoplasie en wordt geclassificeerd als graad 1 (milde cervicale dysplasie), 2 (matige dysplasie) of 3 (ernstige dysplasie of carcinoma in situ). Deze CIN-stadia gaan vanzelf weer in regressie als de infectie wordt geklaard.^{5,7} Een infectie met HPV kan zich in ongeveer vier maanden ontwikkelen tot een CIN-1-laesie en na ongeveer veertien maanden in een CIN-2/3-laesie [figuur 1].^{6,7} CIN-1 kan echter ook worden overgeslagen. Gemiddeld duurt het een tot twee jaar voordat de infectie is geklaard.

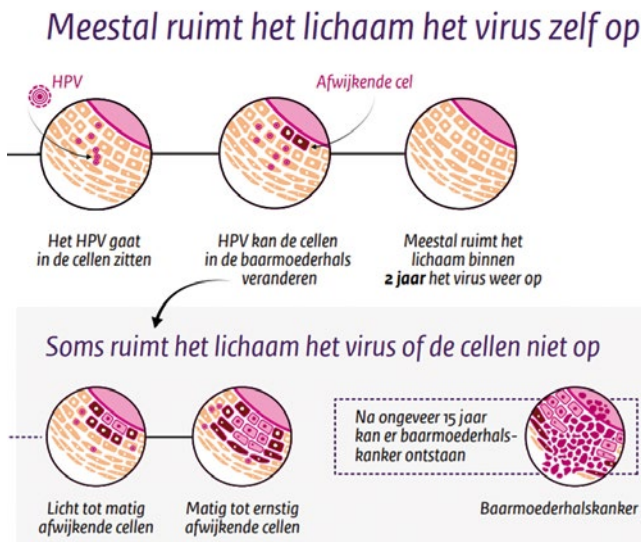
In 10 tot 20% van de gevallen is er sprake van een persisterende infectie, waarvan uiteindelijk 1% zich in een periode van 10 tot 15 jaar kan ontwikkelen tot een cervixcarcinoom.⁵⁻⁷ Hierop

DE KERN

- De immunrespons van een HPV-vaccinatie is hoger dan bij een natuurlijke klaring van HPV-infectie.
- De HPV-vaccinatie geeft na acht tot negen jaar nog steeds een blijvende immuniteit.
- De verschillende vaccinaties geven een kruisbescherming tegen subtypes 31, 33 en 45 [verantwoordelijk voor onder andere cervix- en peniscarcinoom].
- Bij een hogere vaccinatiegraad (> 50%) is er sprake van collectieve immuniteit voor de verschillende subtypes van HPV.
- Huisartsen kunnen een actieve rol spelen bij het informeren over de werking en bijwerkingen van de vaccinatie.

Figuur 1

HPV-infectie



Bron: RIVM

zijn meerdere factoren van invloed, zoals roken, gebruik van orale anticonceptie en een verminderde afweer. Er bestaat een sterk verband tussen roken en het ontstaan van cervixcarcinoom, waarschijnlijk doordat roken het afweersysteem beïnvloedt.^{5,6}

Jaarlijks worden er in Nederland zes- tot zevenhonderd vrouwen gediagnosticeerd met een cervixcarcinoom en overlijden er tweehonderd vrouwen aan deze ziekte. Het cervixcarci-

In 99% van de gevallen veroorzaakt HPV het cervixcarcinoom

noom is een van de weinige vormen van kanker waarbij er een zeer sterk verband bestaat tussen een infectie en het ontstaan van kanker.^{4,7} In 99% van de cervixcarcinomen is HPV de veroorzaker. De hrHPV-types 16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68 en 70 zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van cervixcarcinoom, waarbij type 16 en 18 met 70-75% de belangrijkste rol spelen.^{4,7}

Naast het cervixcarcinoom kan HPV andere premaligne laesies en maligniteiten induceren, zoals vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) (incidentie 2 per 100.000 vrouwen per jaar), vaginale intra-epitheliale neoplasie (VAIN) (incidentie 0,2 per 100.000 vrouwen per jaar), het peniscarcinoom (incidentie 1,1 per 10.000 mannen per jaar), het keelcarcinoom (incidentie 8,5 per 10.000 personen per jaar), het mondcarcinoom (incidentie 2 per 100.000 personen per jaar) en het anuscarcinoom (incidentie 4 tot 7 per 10.000 personen per jaar). HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor de benigne condylomata acuminata (incidentie 10 per 10.000 personen per jaar).^{7-11,13}

De relatie tussen het doormaken van een HPV-infectie en het krijgen van een van de genoemde ziektebeelden is wisselend. Bij het anuscarcinoom is het verband tussen de HPV-infectie en het ontstaan van een maligniteit net zo sterk als dat bij cervixcarcinoom.⁷⁻¹³

WAT DOET HET HPV-VACCIN?

In Nederland gebruiken we het cervarix-vaccin, een van de drie HPV-vaccins die momenteel beschikbaar zijn: de bivalente (Cervarix), quadrivalente (Gardasil) en 9-valente vaccinatie (Gardasil 9), die intramusculair worden gegeven en beschermen tegen verschillende hrHPV-subtypes [tabel].¹⁴⁻²⁴ De vaccinatie bestaat uit zogenaamde virus like particles (VLP) en bevat geen erfelijk materiaal. De VLP's induceren het immuunsysteem, waardoor IgG-antistoffen ontstaan en een langetermijnimmunitet tegen de HPV-types bij de patiënt.^{19,20,22,23} Uit veiligheidsonderzoeken van de FDA blijkt dat de bivalente en quadrivalente vaccinatie een bescherming biedt van meer dan 90% tegen het ontstaan van premaligne hooggradige cervicale dysplasieën (CIN-2/3).²²

De vaccinatie geeft een betere antistoftiter dan de natuurlijke klaring. De natuurlijke klaring van HPV kan op twee manieren gebeuren: door epitheliale differentiatie, zonder tussenkomst van het immuunsysteem, of door activatie van het immuunsysteem. Er ontstaan niet altijd antistoffen bij een natuurlijke klaring, waardoor een recidief infectie kan optreden met hetzelfde subtype.^{13,17,22} Tevens is er sprake van kruisbescherming tegen subtypes 31, 33 en 45.^{12,16,19,20,22} De kruisbescherming zou mogelijk groter zijn bij het bivalente vaccin.^{16,22} De immunrespons is hoger op jongere leeftijd en blijft langer aanwezig.^{22,23} Inmiddels is duidelijk dat de antistoftiter ook na acht tot negen jaar stabiel hoog blijft.²¹

Bijwerkingen zijn er nauwelijks en betreffen voornamelijk erytheem en pijn rond de injectieplek, en koorts.^{16-18,21,22,25} De vaccinatie is kosteneffectiever als er nog geen seksueel contact is geweest.²² Naarmate er meer seksueel contact is geweest, neemt het risico op een HPV-besmetting toe. De vaccinatie

Tabel

Subtype hrHPV in de verschillende vaccinaties

| hrHPV-subtype | Cervarix [2-valent] | Gardasil [4-valent] | Gardasil 9 [9-valent] |
|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 6 | | x | x |
| 11 | | x | x |
| 16 | x | x | x |
| 18 | x | x | x |
| 31 | | | x |
| 33 | | | x |
| 45 | | | x |
| 52 | | | x |
| 58 | | | x |



Bij een hogere vaccinatiegraad [$> 50\%$] is er een collectieve immuniteit voor de verschillende subtypes van HPV.

Foto: Hollandse Hoogte

heeft geen effect op een al bestaande infectie of precarcinoma-status van de patiënte.²² Onderzoek wijst er overigens op dat vaccineren met het quadrivalente vaccin bescherming biedt tegen een recidief bij CIN-2/3, zowel voor als na behandeling. Voor het bivalente virus is dit niet onderzocht.¹²

WAT WETEN WE OVER HET EFFECT VAN HET VACCIN?

In landen waar de vaccinatieopkomst meer dan 50% is, zien we voor HPV-infecties met type 16 en 18 tussen pre- en postvaccinatie een afname van 64% (vrouwen van 13 tot 19 jaar).¹⁵ In de totale vrouwenpopulatie (gevaccineerd en ongevaccineerd) van 20 tot 24 jaar daalde het aantal gevallen van HPV-subtypes 16 en 18 met 31%. Ook op het gebied van andere aandoeningen zijn positieve effecten zichtbaar. Bij anale infecties met HPV zien we bij vrouwen na vaccinatie een daling van 85%.²³ Bij een lage vaccinatiegraad is er sprake van minder sterke dalingen van de HPV-infecties.^{18,19,23} Bij een hoge vaccinatiegraad van vrouwen met het quadrivalent vaccin zien we ook een daling van 34% in de condylomata acuminata bij mannen tussen de 15 en 19 jaar, wat duidt op een collectieve immuniteit.²³⁻²⁴ Er is tevens een daling zichtbaar van de HPV-subtypes 16 en 18 in de ongevaccineerde vrouwelijke populatie, wat eveneens duidt op een collectieve immuniteit [figuur 2].²³ Indien mannen ook worden ge-

vaccineerd zien we een afname van 90% in genitale laesies veroorzaakt door HPV-subtype 6, 11, 16 en 18, en een afname van anale intra-epitheliale neoplasmata van 78%.²³ Kortom, onderzoek toont aan dat het vaccin bescherming biedt tegen HPV-infecties en dat vaccinatie leidt tot een afname van premaligne cervicale dysplasieën (CIN-laesies). Bovendien leidt een hoge vaccinatiegraad (opkomst hoger dan 50%) tot collectieve immuniteit.

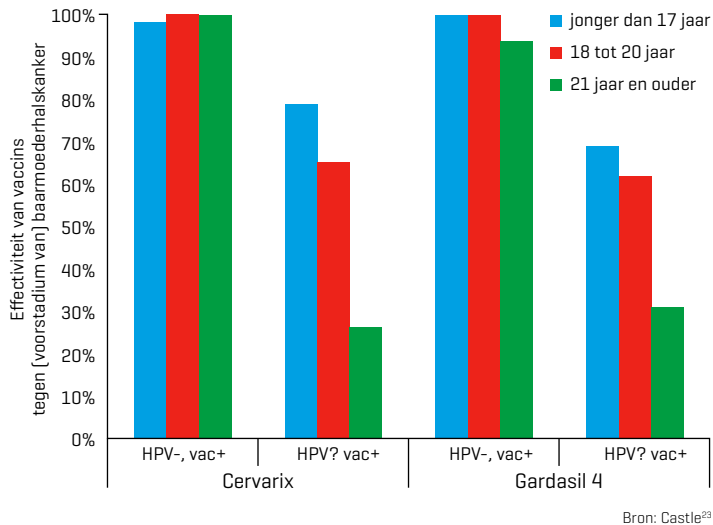
De vaccinatie geeft een betere antistoftiter dan de natuurlijke klaring

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE SITUATIE

Uit mathematisch modelonderzoek blijkt dat de huidige vaccinatiegraad een reductie van 35% geeft bij overlijden aan cervicale carcinomen. Wanneer de vaccinatiegraad van meisjes naar 80% of van meisjes en jongens naar 80% gaat, zal dit een reductie van 50% respectievelijk 60% opleveren.²⁶ Minder effectief dan het vaccineren van beide seksen, maar wel sterftereducerend, is het vaccin aanbieden tijdens

Figuur 2

Effect van vaccinatie [bivalente en quadrivalente vaccins] per leeftijdscategorie en HPV-status [HPV negatieve/nog niet seksueel actieve personen en HPV-status onbekend] op het aantal cervicale dysplasieën [CIN 2, CIN 3]



de screening op cervixcarcinoom of het soa-consult.²⁶⁻²⁸ Daarnaast kan het screeningsinterval op HPV in het bevolkingsonderzoek naar beneden worden gebracht als minimaal 50% van de vrouwen is gevaccineerd, aangezien er dan sprake is van collectieve immuniteit en meer screening niet kosteneffectiever is.²⁷

HOE VERDER?

Momenteel is er acht tot negen jaar na vaccinatie nog steeds sprake van een goede immuniteit. De duur van de immuniteit is niet bekend en zal moeten worden onderzocht. We zullen moeten bekijken of er type replacement plaatsvindt, wat inhoudt dat andere hrHPV-types cervixcarcinoom gaan veroorzaken.^{6,20,22} Dit lijkt nog niet het geval te zijn. Er is onderzoek gaande naar de bijwerkingen, effectiviteit en

Ga tijdens het anticonceptieconsult actief het gesprek aan om jongens en meisjes aan te moedigen zich te laten vaccineren

veiligheid van Gardasil 9. De resultaten zijn veelbelovend – ze laten een goede immunrespons zien na slechts één injectie, en een reductie van 97% van de incidentie van cervix-, vulva- en vaginale carcinomen.²²

Wat kunnen we in Nederland verder nog doen? Vaccinatie van jongens en/of de risicogroep van MSM (mannen die seks hebben met mannen) behoort tot de mogelijkheden. Uit

onderzoek blijkt dat MSM vaccineren kosteneffectiever zou zijn dan vaccineren van jongens. De hrHPV-subtypes worden behalve met cervixcarcinoom ook in verband gebracht met andere vormen van carcinomen.²¹ Vaccinatie kan hier mogelijk ook tegen beschermen. Dit geldt zeker voor het anuscarcinoom, waarbij de causale relatie met HPV net zo sterk is als die met het cervixcarcinoom.^{7,8,14} Het zou goed zijn wanneer zowel jongens als meisjes worden gevaccineerd, want dan wordt de boodschap afgegeven dat seksuele gezondheid een zaak is van meisjes/vrouwen en jongens/mannen samen. Hopelijk leidt vaccinatie van meisjes en jongens bij een goede voorlichtingscampagne tot een hogere vaccinatiegraad. Huisartsen kunnen hierbij een rol spelen door goede voorlichting te geven over de veiligheid en effectiviteit van het vaccin. Ze kunnen tijdens het anticonceptieconsult actief het gesprek aangaan, om zo jongens en meisjes aan te moedigen om zich te laten vaccineren.

CONCLUSIE

Het HPV-vaccin is een veilig en effectief vaccin tegen verschillende hrHPV-subtypes die een rol spelen bij het ontstaan van cervix- en andere carcinomen. Het HPV-vaccin geeft een betere antistofiter dan natuurlijke klaring.²² De HPV-vaccinatie laat momenteel een blijvende immuniteit zien na acht tot negen jaar en deze immuniteitsduur daalt nog niet.²⁰ Er is tevens sprake van kruisbescherming tegen subtypes 31, 33 en 45, die verantwoordelijk zijn voor onder andere cervix- en peniscarcinoom.^{12,16,20,22,23} Bij een hogere vaccinatiegraad zien we een collectieve immuniteit voor de verschillende subtypes van HPV.^{21,22} De vaccinatie is effectiever als iemand nog niet seksueel actief is geweest, maar is ook daarna effectief.²² Momenteel is de vaccinatiegraad in Nederland zo laag dat er geen sprake is van collectieve immuniteit. Veel jonge mannen en vrouwen lopen daarbij de mogelijkheid mis om zich te beschermen tegen diverse carcinomen vanwege ongegronde zorgen over de effectiviteit en veiligheid van het HPV-vaccin. Redenen genoeg voor huisartsen om met ouders actief het gesprek over de vaccinatie aan te gaan en vaccinatie aan te moedigen. ■

LITERATUUR

1. Klink A. Brief aan de Tweede Kamer der Staten Generaal van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. d.d. 8 juli 2008.
2. Van Lier EA, Geraedts JLE, Oomen PJ, Giesbers H, Van Vliet JA, Drijfhout IH et al. Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, 2018.
3. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). Lagere opkomst HPV-vaccinaties. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. www.rivm.nl. Geraadpleegd september 2018.
4. World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biologicals. Human papillomavirus (HPV). Geraadpleegd maart 2018.
5. Boomsma LJ, Buis PAJ, Collette C, Janssen PGH. NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom (tweede herziening). Huisarts Wet 2009;52:182-91.

6. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). LCI-richtlijn. Humaan papillomavirusinfectie – cervixkanker. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. Geraadpleegd maart 2018.
7. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). HPV Humaan Papillomavirus. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. Geraadpleegd maart 2018.
8. Van Haaren KMA. NHG-Praktijkhandleiding Baarmoederhalskanker. Utrecht: NHG, 2016.
9. Van Lieshout A, Pronk A. Steeds meer anuscarcinoom in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010;154:A1163.
10. Oncoline. Richtlijn Anuscarcinoom Versie 2.0. www.oncoline.nl. Geraadpleegd maart 2018.
11. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). LCI-richtlijn. Humaanpapillomavirusinfectie – anogenitale wratten. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. Geraadpleegd november 2017.
12. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
13. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). LCI-richtlijn. HPV-vaccinaties buiten het Rijksvaccinatieprogramma. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. Geraadpleegd maart 2018.
14. Oncoline. Richtlijn NVOG/NKI. CIN, AIS en VAIN. Geraadpleegd maart 2018.
15. Richel O, De Vries HJC, Dijkgraaf MGW, Van Noesel CJM, Prins JM. Riskfactors for anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men who have sex with men. *Plos One* 2013;8:e84030.
16. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565-80.
17. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2014;134:e657-65.
18. Nicol AF, De Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LS, Oliveira NS, Provance DW Jr, et al. HPV vaccines: their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:418-22.
19. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:469-79.
20. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis* 2016;22:56-6.
21. Arbyn M, Broeck DV, Benoy I, Bogers J, Depuydt C, Praet M, Sutter PD, et al. Surveillance of effects of HPV vaccination in Belgium. *Cancer Epidemiol* 2016;41:152-8.
22. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta, 2006-2014. *Vaccine* 2016;34:1800-5.
23. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect* 2016;144:449-68.
24. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
25. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). Wijziging HPV-vaccinatieschema: 1 prik minder. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding. www.rivm.nl. Geraadpleegd september 2018.
26. Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV vaccine cohort study. *CMAJ* 2018;190:E648-55.
27. Matthijssse SM, Naber SK, Hontelez JAC, Bakker R, Van Ballegooijen M, Lansdorp-Vogelaar I, et al. The health impact of human papillomavirus vaccination in the situation of primary human papillomavirus screening: a mathematical modeling study. *PLoS One* 2018;13:e0202924.
28. Matthijssse SM, Hontelez JA, Naber SK, Rozemeijer K, De Kok IM, Bakker R, et al. Public health benefits of routine human papillomavirus vaccination for adults in the Netherlands: a mathematical modeling study. *J Infect Dis* 2016;214:854-61.

Nouwens J, Teunissen D, Lagro-Janssen T. Wat de huisarts moet weten over de HPV-vaccinatie. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-018-0400-0.
 Huisartsenpraktijk Jongsma-Nouwens, Oosterhout: J. Nouwens, kaderhuisarts urogynaecologie, joycenouwens@home.nl. Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, ELG, Radboudumc, Nijmegen: dr. D. Teunissen, kaderhuisarts urogynaecologie; prof.dr. T. Lagro-Janssen, emeritus hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen.
 Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.