

Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004. <http://www.nivel.nl/nationalestudie> (> rapporten > kernrapport 1 > 5: Incidentie en prevalentie van aan de huisarts gepresenteerde klachten en aandoeningen per ICPC), geraadpleegd januari 2007.

Van der Spuy ZM, Le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001125.

Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk

factors for incident vertebral fractures in men and women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1172-80.

Van Houten ME, Lammes FB. Praktische gynaecologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005.

Van Kasteren YM. Premature ovarian failure. Therapeutical and aetiological aspects [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1999.

Van Kasteren YM. Prematuur ovarieel falen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2142-6.

Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.

Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: patho-

physiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32.

Verri A, Nappi RE, Cecchini AP, Vallero E, Luzi S, Zara C. Eating disorders and Axis I psychiatric comorbidity in amenorrhoeic women. *Int J Eat Disord* 1998;24:137-46.

Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod* 1998;13:3347-50.

Wieringa-de Waard M, Vos J, Bonsel GJ, Bindels PJ, Ankum WM. Management of miscarriage: a randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation. *Hum Reprod* 2002;17:2445-50.

## Standpunt NHG over HPV-vaccinatie

### Verzoeken om HPV-vaccinatie in afwachting van advies van de Gezondheidsraad vooralsnog terughoudend benaderen

#### Aanleiding

Sinds kort is er met Gardasil<sup>®</sup> een vaccin op de Nederlandse markt dat infecties met het humaan papillomavirus (HPV) type 16 en 18 kan voorkomen. Omdat deze twee virustypen verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer tweederde deel van de gevallen van baarmoederhalskanker, is de verwachting dat met dit vaccin ook de kans op deze maligniteit belangrijk afneemt. Het vaccin beschermt tevens tegen genitale wratten die een relatie hebben met de HPV-typen 6 en 11.

De introductie van het vaccin gaat gepaard met een intensieve marketingcampagne die deels ook op consumenten is gericht. De fabrikant adviseert om meisjes en jongens te vaccineren voordat zij seksueel actief worden. Vaccinatie kost € 400,- en wordt op dit moment niet vergoed.

Door deze marketingcampagne krijgen vooral huisartsen, maar ook gynaecologen, kinderartsen en GGD-artsen geregeld te maken met vragen van patiënten over het nut van dit vaccin en met verzoeken om vaccinatie. Het NHG geeft hierbij een advies hoe huisartsen daarmee om kunnen gaan.

#### HPV en baarmoederhalskanker

Ondanks een opkomstpercentage van 60-70%<sup>2,3</sup> bij het bevolkingsonderzoek op vroege stadia van baarmoederhalskanker krijgen in Nederland jaarlijks ongeveer 600 vrouwen deze ziekte, terwijl er jaarlijks circa 235 vrouwen aan overlijden.<sup>4</sup> De relatieve vijfjaarsoverleving na behandeling loopt afhankelijk van de leeftijd uiteen van 40% (bij 75-plussers) tot 85% (bij vrouwen jonger dan 44 jaar).<sup>4</sup>

Veertien oncogene of hoogrisico-HPV-typen (hrHPV) hangen samen met baarmoederhalskanker. HPV16 en HPV18 komen het meest voor en zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 55 en 11% van de gevallen van baarmoederhalskanker.<sup>5,6</sup> Besmetting vindt plaats bij seksuele activiteit. In Nederland is de prevalentie van hrHPV bij vrouwen van 20-24 jaar met een normaal uitstrijkje 10%, boven de 30 jaar daalt die prevalentie naar 3,5%.<sup>7</sup> Bij ongeveer 80% van de vrouwen die met een hrHPV-type geïnfecteerd waren, is het virus na één jaar verdwenen.<sup>8-10</sup> In cellen met baarmoederhalskanker worden vrijwel altijd hrHPV-typen gevonden; bij 66% speelt hrHPV16 of hrHPV18 een rol, het restpercentage lijkt verdeeld onder 5 andere typen.<sup>6</sup> Toch krijgt niet iedere vrouw die met een hrHPV-type wordt geïnfecteerd, ook daadwerkelijk baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker is een relatief zeldzame complicatie van een dergelijke HPV-infectie. Het ontstaan van kanker is het resultaat van een multifactorieel proces. Behalve een persisterende hrHPV-infectie spelen ook andere factoren, zoals genetische veranderingen een grote rol.<sup>5,10</sup>

#### Resultaten van onderzoek met HPV-vaccins

Er zijn onlangs HPV-vaccins ontwikkeld die de vorming van hoge titers van virusneutraliserende antistoffen induceren, waardoor infectie kan worden voorkomen. Drie onderzoeken hebben de effectiviteit en veiligheid beoordeeld van 3 verschillende vaccins (HPV16; HPV16 en -18; HPV6, -11, -16 en -18) bij vrouwen van 16-23 jaar en 15-25 jaar. Ruim 300 tot ruim 700 gevac-

cineerden werden hierbij vergeleken met controlegroepen van vergelijkbare grootte. De follow-upduur bedroeg in één onderzoek gemiddeld 17 maanden, de maximale duur liep in de 3 onderzoeken uiteen van 27 tot 48 maanden. De onderzoeken gaven de volgende resultaten te zien: De vaccins werden goed verdragen: er waren nauwelijks lichte en geen ernstige bijwerkingen. De effectiviteit in termen van het voorkómen van voorbijgaande HPV-infecties bedroeg 91-92%. Voor het voorkómen van persisterende HPV-infecties was dit 89-100% en voorkómen van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) – algemeen beschouwd als een voorstadium van cervixcarcinoom – was dit 100%.<sup>11-13</sup> De onderzoekspopulaties waren te klein en de follow-upduur was te kort om uitspraken te kunnen doen over een daling van de incidentie van cervixcarcinoom. Overigens wordt een gerandomiseerde trial om dit te onderzoeken gegeven de aangetoonde reductie van CIN algemeen als onethisch beschouwd.

#### Adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad

Bovenstaande onderzoeksresultaten en de introductie van het vaccin op de Nederlandse markt roepen de vraag op of het vaccin op dit moment moet worden opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma en zo ja op welke manier. De minister heeft inmiddels de Gezondheidsraad hierover om advies gevraagd.<sup>14</sup> Hoewel er nog een aantal vragen over de wijze van inzet van het HPV-vaccin beantwoord moeten worden (leeftijd bij vaccinatie, wenselijkheid van inhaalslag bij jonge vrouwen tot 20 of 25 jaar, ook vaccina-

tie van jongens, noodzaak van boosters),<sup>15,16</sup> lijkt vaccinatie voldoende kosteneffectief en leeft in brede kring de verwachting dat de Gezondheidsraad met een positief advies zal komen.

### Vooralsnog terughoudendheid bij verzoeken om vaccinatie

In afwachting van het uitkomen van dit advies is het NHG van mening dat er op dit moment terughoudend kan worden gereageerd op verzoeken om vaccinatie. De meeste jonge meisjes lopen geen acuut groot risico om een HPV-infectie op te lopen die tot cervixcarcinoom leidt. Zolang meisjes niet seksueel actief zijn, is het risico op infectie vrijwel nihil. Het risico neemt toe met het aantal sekspartners met wie men onbeschermd contact heeft. Uitstel van vaccinatie totdat de Gezondheidsraad heeft geadviseerd over opname ervan in het Rijksvaccinatieprogramma is in veel gevallen goed mogelijk.

Met dit beleid ontstaat er geen ongelijkheid in de zorg en wordt voorkomen dat patiënten het relatief dure vaccin zelf moeten betalen, terwijl er gereede kans is dat het binnen afzienbare tijd door de overheid verstrekt wordt.

Bij patiënten die ondanks uitleg over dit beleid en de daarmee samenhangende

financiële consequenties bij hun wens tot vaccinatie blijven, is er geen bezwaar om dit verzoek in te willigen. Het is bij eventuele vaccinatie wel aan te bevelen de vrouw te vertellen dat deelname aan het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker noodzakelijk blijft omdat niet alle HPV-virussen door het vaccin gedekt worden.

Tjerk Wiersma

### Literatuur

- 1 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
- 2 Nationaal Kompas Volksgezondheid, [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).
- 3 De Nooijer DP, De Waart FG, Van Leeuwen AWF, Spijker WWJ. Opkomst bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker hoger na uitnodiging door de huisarts, in het bijzonder voor groepen met doorgaans lage participatiegraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2339-43.
- 4 [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl).
- 5 Walboomers JMM, Meijer CJLM, Steenbergen RDM, Van Duin M, Helmerhorst ThJM, Snijders PJF. Humaan papillomavirus en het ontstaan van baarmoederhalskanker: concept van carcinogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1671-4.
- 6 [www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1406/art\\_effectief.html](http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1406/art_effectief.html)
- 7 Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ, Risse EK, Van Diest PJ, Bleker OP, et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
- 8 Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
- 9 Rozendaal L, Walboomers JMM, Van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst ThJM, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-9.
- 10 Meijer CJLM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Verheijen R, Helmerhorst ThJM, Walboomers JMM. Humaan papillomavirus en screening op baarmoederhalskanker: stand van zaken en mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1675-9.
- 11 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- 12 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuidt A, et al. 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;364:1757-65.
- 13 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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 Oncol* 2005;6:271-8.
- 14 [www.gezondheidsraad.nl/werkprogramma](http://www.gezondheidsraad.nl/werkprogramma) 2007.
- 15 Crosbie EJ, Kitchener HC. Human papillomavirus in cervical screening and vaccination. *Clinical Science* 2006;110:543-52.
- 16 Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nature reviews. Cancer* 2006;6:753-62.