

Gezondheidsraad had voor een polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen

Carine van der Vleuten, Marja Oldhoff, Dasja Pajkrt, Rico Rinkel, Jan van Bergen

De Gezondheidsraad doet in haar recente advies over HPV-vaccinatie ter voorkoming van HPV-gerelateerde kanker géén uitspraak over het type vaccin. Een gemiste kans, denken wij. Want het humaan papillomavirus (HPV) kan naast maligniteiten ook anogenitale wratten en larynxpapillomatose veroorzaken; aandoeningen met een grote impact door ziektelast en kosten. Wanneer de Gezondheidsraad expliciet voor brede HPV-vaccins had gekozen, zouden deze niet-oncogene HPV-types ook relatief eenvoudig en effectief aangepakt kunnen worden.

Het advies van de Gezondheidsraad over de HPV-vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma voor meisjes én jongens op de leeftijd van 9 jaar, zal een belangrijke invloed hebben op de incidentie van HPV-gerelateerde kanker door bescherming tegen hoogrisico-HPV-types 16 of 18.^{1,2} De Gezondheidsraad heeft in haar advies de ziektelast van andere, benigne HPV-gerelateerde aandoeningen niet meegenomen en spreekt zich niet uit over het type vaccin. Ze concludeert dat er op dit moment nog te weinig gegevens beschikbaar zijn om een voorkeur uit te spreken voor een van de vaccins. Toch kan een breed 4- of 9-valent

HPV-vaccin (dat ook beschermt tegen de niet-oncogene HPV-types 6 en 11) benigne HPV-gerelateerde aandoeningen, zoals anogenitale wratten en larynxpapillomatose, voorkomen. Dit bespaart veel kosten en leed.³

ANOGENITALE WRATTEN EN LARYNXPAPILLOMATOSE

Anogenitale wratten (AGW, ofwel condylomata acuminata) is een van de meest voorkomende soa's in Nederland en de meest voorkomende virale soa wereldwijd. De incidentie in de huisartsenpraktijk was in 2017 ongeveer 2,4 per 1000 personen.⁴



Wanneer de Gezondheidsraad expliciet voor brede HPV-vaccins had gekozen, zouden niet-oncogene HPV-types ook relatief eenvoudig en effectief aangepakt kunnen worden.

Foto: Hollandse Hoogte

Iedereen kan AGW krijgen, jong en oud. Een infectie met niet-oncogene HPV-types (6 en 11) die AGW veroorzaken, ontstaat door seksueel contact, maar kan ook bij veilige seks optreden omdat condoomgebruik niet altijd tegen HPV-besmetting beschermt. Besmetting kan incidenteel ook optreden via vingers of handdoeken.

Het HPV-virus dat AGW veroorzaakt, kan daarnaast larynxpapillomatose veroorzaken, waarbij papillomen op het slijmvlies van het strottenhoofd groeien, die tot stem- en ademhalingsproblemen leiden. Larynxpapillomatose kan ontstaan door perinatale transmissie via het geboortekanaal.⁵ Beperkte gegevens wijzen erop dat larynxpapillomatose voorkomt bij 4 tot 7 per 100.000 personen.⁵

IMPACT

Ondanks het frequent voorkomen van AGW vindt de Gezondheidsraad de ernst van AGW onvoldoende om vaccinatie te overwegen. AGW geven over het algemeen weinig symptomen en genezen bij een deel van de patiënten binnen twee jaar spontaan. Het voordeel van bescherming tegen AGW als gunstig neveneffect wordt door de Gezondheidsraad niet meegenomen in haar advies.

Maar voor de patiënt zijn AGW wél heel belastend en stigmatiserend. Om die reden wordt vaak direct met behandeling gestart, met een grote kans op recidief. De subjectieve klachten, frequente recidieven en stigmatisering geven een grote lijdensdruk.^{6,7} Schaamte staat het aangaan van een relatie soms in de weg.

Laryngeale papillomatose leidt tot operaties en ziektelast.

Na besmetting met HPV kunnen huidafwijkingen zoals AGW ontstaan, maar de infectie kan ook latent aanwezig zijn en pas later AGW veroorzaken, bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap, immuunsuppressie of hiv-infectie. Bij immuungecompromitteerden zijn AGW een ernstig bijkomend probleem en zeer therapieresistent.⁸ Uit een Deens onderzoek bleek de hazardratio 3,4 voor AGW bij donornierpatiënten vergeleken met de controlegroep.⁹

Met de nieuwe donorwet neemt het aantal orgaantransplantaties naar verwachting toe, wat vaker kan leiden tot uitgebreide, niet-behandelbare HPV-infecties, die een grote impact op de kwaliteit van leven hebben.¹⁰

KOSTEN

HPV-gerelateerde infecties met AGW en laryngeale papillomatose als gevolg leiden tot hoge kosten. De directe zorgkosten gerelateerd aan AGW bedragen in Nederland ongeveer 9 miljoen euro per jaar.¹¹⁻¹⁴ Internationale analyses waarin naast baarmoederhalskanker ook andere HPV-gerelateerde aandoeningen waren meegenomen (waaronder AGW) leverden een incrementele kosten-batenverhouding (ICER) op die gemiddeld 2,9 keer gunstiger is dan de analyses met alleen baarmoederhalskanker als eindpunt.¹⁵

TYPE VACCIN

De 4- en 9-valente vaccins beschermen tegen hoogrisico on-

cogene HPV-types, maar ook tegen de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk zijn voor 90% van de AGW-gevallen.

Vaccinatie met het 4-valente vaccin is effectief tegen AGW.¹⁶ Het vaccin bleek 79 tot 97% van de AGW te voorkomen, afhankelijk van de HPV-status van de gevaccineerde groep.

In veel landen vaccineert men daarom met een breed vaccin, waarbij een (sterke) reductie in AGW is te zien.^{3,17} Zo daalde het aantal diagnoses van AGW bij vaccinatie met het 4- of 9-valente vaccin met 67% ten opzichte van de prevaccinatieperiode en in landen met een hogere participatie (> 50%) zou AGW bijna zijn verdwenen.^{18,19}

Het 9-valente vaccin is wat betreft immunogeniciteit niet-inferieur gebleken ten opzichte van het 4-valente vaccin voor HPV-infecties met type 6 en 11, en is waarschijnlijk even goed werkzaam tegen AGW.²⁰

Ook de incidentie van larynxpapillomatose daalt significant na introductie van een 4-valent vaccin.²¹ In Australië is het aantal gevallen van larynxpapillomatose sinds de introductie van vaccinatie met een breed vaccin afgenomen van 0,16 per 100.000 personen in 2012 tot 0,02 per 100.000 personen in 2016.²² De bescherming tegen HPV-gerelateerde kanker is met 4- of 9-valente vaccins even groot.⁵ Met het oog op een zo uitgebreid mogelijke bescherming, gaat onze voorkeur uit naar een zo breed mogelijk vaccin.

CONCLUSIE

Werkzaamheid tegen niet-oncogene HPV-infecties beschouwt de Gezondheidsraad als gunstig neveneffect van HPV-vaccinatie met brede vaccins. Dit vormt geen doorslaggevend argument in haar advies omdat het geen aandoeningen met ernstige gevolgen betreft. Wij grijpen echter de kans om ons hierover uit te spreken, want AGW en papillomatose hebben een grote ziektelast en brengen veel kosten met zich mee. Door nu niet te kiezen voor een breed vaccin wordt een serieuze kans gemist om dit gezondheidsprobleem op een relatief eenvoudige manier effectief uit te bannen.¹⁹ ■

LITERATUUR

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019.
2. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
3. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, Dinubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016;63:519-27.
4. Slurink IAL, van Aar F, Op de Coul ELM, Heijne ELM, Van Wees DA, Hoenderboom BM, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2018. Bilthoven: RIVM, 2019.
5. Schurink TM, De Melker HE. HPV vaccination: background information for the Dutch Health Council. Bilthoven: RIVM, 2017.
6. Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, Yee K, Kulkarni A, Lara N, et al. Cross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South Korea. *BMJ Open* 2019;9:e025035.
7. Van der Snoek EM, Couwenberg SM, Lammers AM, Van Loon

- AM. Anogenital warts: influence on quality of life in Dutch soldiers. *Sex Transm Dis* 2013;40:650-1.
8. Egelkraut EM. The biology of genital human papillomaviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually transmitted diseases. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2008:463-87.
 9. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Sorensen SS, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients. A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant* 2019;19:156-65.
 10. Nederlandse Transplantatie Stichting. Jaarverslag 2018. Nieuwe kansen omarmen. Leiden: Nederlandse Transplantatie Stichting, 2019.
 11. RIVM. Genitale wratten. Bilthoven: RIVM, 2019.
 12. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2015.
 13. Langley PC, White DJ, Drake SM. Patterns of treatment and resource utilization in the treatment of external genital warts in England and Wales. *Int J Std Aids* 2004;15:473-8.
 14. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhunewa ED, De Vrij EL, Nijman HW, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013;13:75.
 15. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugner AK, De Wit GA, Meijer CJ, De Melker HE, et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:361-75.
 16. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.
 17. Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23:30-40.
 18. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:497-509.
 19. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011;87:544-7.
 20. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Gardasil 9. Amsterdam: European Medicines Agency, 2015.
 21. Deverell M, Phu A, Zurynski Y, Elliott E. Australian Paediatric Surveillance Unit Annual Report, 2016. *Commun Dis Intell* 2017;41:E284-9.
 22. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018;217:208-12.

Van der Vleuten CJM, Oldhoff JM, Pajkrt D, Rinkel RNPM, Van Bergen JEAM. Gezondheidsraad had voor een polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0581-1. Radboudumc, afdeling Dermatologie, Nijmegen: dr. C.J.M. van der Vleuten, dermatoloog, secretaris domeingroep SOA NVDV, Carine.vanderVleuten@radboudumc.nl. UMCG, afdeling Dermatologie, Groningen: dr. J.M. Oldhoff, dermatoloog, lid domeingroep SOA NVDV. Amsterdam UMC – locatie AMC, afdeling Kindergeneeskunde/Immunologie, Amsterdam: dr. D. Pajkrt, kinderarts infectioloog-immunoloog; afdeling Huisartsgeneeskunde: prof. dr. J.E.A.M. van Bergen, hoogleraar soa en hiv in de eerste lijn, huisarts, programmaleider Professionals Soa Aids Nederland. Amsterdam UMC – locatie VUmc, afdeling KNO hoofd-halsschirurgie, Amsterdam: R.N.P.M. Rinkel, kno-arts namens de NVKNO. Centrum Infectieziekte bestrijding RIVM, Bilthoven: prof. dr. J.E.A.M. van Bergen, adviseur soa-bestrijding. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

COMMENTAAR GEZONDHEIDSRAAD

Van der Vleuten et al. pleiten voor toepassing van het 4- of liever nog 9-valente vaccin. Zij noemen het een gemiste kans dat de Gezondheidsraad zich niet uitsprekt over de vaccinkeuze vanwege de mogelijkheid om met dit vaccin ook benigne HPV-gerelateerde aandoeningen, zoals genitale wratten en larynxpapillomen, te voorkomen. Zij wijzen op de grote ziektelast met bijkomende kosten die deze afwijkingen met zich meebrengen, afwijkingen die voorkomen kunnen worden door gebruik te maken van een vaccin dat ook tegen de gerelateerde HPV-types 6 en 11 beschermen. Momenteel wordt gevaccineerd met een bivalent vaccin gericht tegen HPV-types 16 en 18. Graag licht ik de keuze van de Gezondheidsraad toe. De commissie HPV van de Gezondheidsraad heeft ervoor gekozen om zich te richten op het voorkomen van HPV-gerelateerde kankersoorten en niet op alle HPV-gerelateerde soa's, mede gelet op de acceptatie in de bevolking. Dit kan met alle drie beschikbare vaccins. Door op dit moment te

kiezen voor een 4- of 9-valent vaccin, zou er een signaal van de Gezondheidsraad uit kunnen gaan dat het huidige vaccin niet goed genoeg is. Zowel genitale wratten als larynxpapillomen veroorzaken een flinke ziektelast voor degenen die erdoor worden getroffen, daar is de Gezondheidsraad het over eens, maar ze zijn niet lethaal. De Gezondheidsraad heeft gepleit voor nader wetenschappelijk onderzoek om de effectiviteit en kosten van de drie beschikbare vaccins te berekenen. Ook kruisbescherming is daar een onderdeel van. Mocht een dergelijk onderzoek, dat momenteel wordt voorbereid, tot een uitkomst leiden die toepassing van een ander dan het huidige vaccin aanbeveelt, dan levert dat extra winst op voor bovengenoemde benigne afwijkingen. Tot die tijd komt een pleidooi voor een van de drie vaccins te vroeg.

Prof. dr. G.G. Kenter, emeritus hoogleraar gynaecologische oncologie, Amsterdam UMC en AVL/NKI, Amsterdam, voorzitter commissie Vaccinatie tegen HPV