

## HPV-vaccinatie

Recent verschenen twee vaccins op de markt voor de preventie van HPV-gerelateerde aandoeningen. Cervarix<sup>®</sup> biedt bescherming tegen HPV16 en HPV18, Gardasil<sup>®</sup> biedt daarenboven eveneens bescherming tegen HPV6 en HPV11 welke verwekkers zijn van genitale wratten. Het is belangrijk te onthouden dat vaccinatie **geen** 100% garantie biedt dat men nooit een door HPV veroorzaakte kanker zal krijgen: zowel Gardasil<sup>®</sup> als Cervarix<sup>®</sup> zorgen potentieel voor een bescherming van 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker.

### HET HUMAAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Humane papillomavirussen (HPV's) zijn DNA-virussen die behoren tot de familie van de *Papillomaviridae* (1). Naar de voorkeursplaats voor infectie worden HPV's ingedeeld in cutane en mucosale types (2). Van de tot nu toe meer dan 120 geïdentificeerde HPV-types kunnen er meer dan 40 de mucosa van het ano-genitale en orale gebied infecteren (2). Op basis van hun epidemiologische associatie met kanker, worden de genitale HPV-types onderverdeeld in hoog-risico en laag-risico HPV types (2).

- Hoog-risico (HR) HPV-types (2): momenteel wordt aangenomen dat er zeker 12 HR-HPV-types zijn waarvan vaststaat dat ze oncogeen zijn: types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59. Van 6 andere types (26, 53, 66, 68, 73, 82) acht men het waarschijnlijk. Wereldwijd is HPV16 het meest voorkomende type, verantwoordelijk voor 53.5 % van de baarmoederhalskankers. HPV18 neemt met 17.2% de tweede plaats in. Samen met de types 45 en 31 veroorzaken ze wereldwijd 80% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.

- Laag-risico (LR) HPV-types (2): de LR-HPV-types veroorzaken anogenitale wratten, blijvende subklinische infecties en goedaardige afwijkingen van het epitheel. De types HPV6 en HPV11 zijn samen verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de genitale wratten.

Mucosale HPV-infecties en de daarbij behorende ziektebeelden komen veelvuldig voor. Globaal schat men dat 70 tot 80% van de seksueel actieve bevolking ooit een genitale infectie met HPV heeft doorgemaakt (1). Ongeveer 75-90% van de HPV-infecties verdwijnen spontaan binnen het jaar volgend op de initiële infectie ('clearance' van het virus) (3). Het is voornamelijk onbekend of het virus mogelijk latent in de basale lagen van het epitheel aanwezig kan blijven en op een later tijdstip kan reacteren (1). Als het virus niet wordt geklaard en er dus sprake is van persisterende infecties, kunnen drie stadia doorlopen worden in de ontwikkeling van baarmoederhalskanker: 1) infectie, 2) progressie naar precancereuze letsels en 3) invasie (2).

### PRIMAIRE PREVENTIE

Primaire preventie is de beste manier om HPV-geassocieerde ziektes te voorkomen. Een algemene preventieve maatregel ter bescherming tegen HPV-infecties is het gebruik van condooms (1). Deze bescherming is echter niet volledig aangezien de mannelijke anogenitale huid niet volledig bedekt is (4). De ontwikkeling van HPV-vaccins betekent dus mogelijk een grote vooruitgang in de preventie van baarmoederhalskanker.

Op dit ogenblik zijn twee preventieve vaccins ontwikkeld tegen baarmoederhalskanker, die gebaseerd zijn op lege virusmantels ('L1 virus like particles', VLP's): Gardasil<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur) en Cervarix<sup>®</sup> (GSK).

#### 1. Gardasil<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur)

Gardasil<sup>®</sup> bevat niet alleen VLP's van de types HPV16 en HPV18 maar ook VLP's van de types HPV6 en HPV11 (2).

Uit wetenschappelijke gegevens blijkt dat Gardasil<sup>®</sup> een hoge profylactische werkzaamheid biedt bij toediening aan vrouwen van 16 tot en met 26 jaar, die nog geen contact hadden met één van de HPV-types van het vaccin (2).

Via vergelijking van de immunogeniciteit bij 9- tot en met 15-jarige meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen, wordt aan het vaccin ook bij 9- tot en met 15-jarige meisjes een hoge profylactische werkzaamheid toegeschreven (2).

Gardasil<sup>®</sup> moet intramusculair worden toegediend in 3 doses van elk 0.5 mL, volgens een schema 0, 2, 6 maanden. Een enigszins flexibel schema is mogelijk: de tweede dosis moet minimaal één maand na de eerste worden toegediend en de derde dosis minimaal 3 maanden na de tweede. De drie inentingen moeten binnen een periode van een jaar worden uitgevoerd (2). Sinds 1 november 2007 wordt Gardasil<sup>®</sup> door het RIZIV terugbetaald voor meisjes die op het ogenblik van de eerste toediening minstens 12 jaar zijn maar nog geen 16 jaar (5). Hierdoor zal men nog slechts 10.60 euro per vaccin (of 31.80 voor de drie vereiste dosissen) moeten betalen (5). De voorschrijvende arts moet op het voorschrift 'eerste toediening', 'tweede toediening' of 'derde toediening' vermelden en voor de tweede en derde toediening eveneens de datum van de eerste en eventueel tweede toediening. Er zijn ook tussenkomsten van de mutualiteiten mogelijk (5). Zonder terugbetaling bedraagt de kostprijs 130.22 euro per vaccin (of 390.66 euro voor de drie vereiste dosissen) (6).

#### 2. Cervarix<sup>®</sup> (GSK)

Cervarix<sup>®</sup> bevat enkel VLP's van de types HPV16 en HPV18 (2).

Uit wetenschappelijke gegevens blijkt dat Cervarix<sup>®</sup> een hoge profylactische werkzaamheid biedt bij toediening aan vrouwen van 15 tot en met 25 jaar, die nog geen contact hadden met één van de HPV-types van het vaccin (2).

Via vergelijking van de immunogeniciteit bij 10- tot en met 14-jarige meisjes met die bij 15- tot en met 25-jarige vrouwen, wordt aan het vaccin ook bij 10- tot en met 14-jarige meisjes een hoge profylactische werkzaamheid toegeschreven (2).

Cervarix<sup>®</sup> moet intramusculair worden toegediend in 3 doses van elk 0.5 mL, volgens een schema 0, 1, 6 maanden. Voor Cervarix<sup>®</sup> is in de wetenschappelijke bijsluiters geen flexibel toedieningsschema beschreven (2). Momenteel bestaat er nog geen terugbetaling voor Cervarix<sup>®</sup> door het RIZIV (4). Er zijn wel tussenkomsten van de mutualiteiten mogelijk (4). Zonder terugbetaling bedraagt de kostprijs 130.22 euro per vaccin (of 390.66 euro voor de drie vereiste dosissen) (6).

Het grote verschil tussen beide vaccins is dus dat Gardasil<sup>®</sup> naast bescherming tegen baarmoederhalskanker, ook bescherming biedt tegen genitale wratten (2). Andere verschillen zijn de manier waarop het vaccin geproduceerd werd (Gardasil<sup>®</sup> met behulp van gistcellen en Cervarix<sup>®</sup> met behulp van insectencellen) en het type adjuvans dat werd gebruikt (voor Gardasil<sup>®</sup> het klassieke aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat en voor Cervarix<sup>®</sup> het tweede-generatie adjuvans ASO4: dit is een combinatie van aluminium hydroxyde en een gezuiverd lipide-derivaat verkregen uit *Salmonella Minnesota*) (2).

### **Vaccinatie van meisjes/vrouwen vóór het eerste seksueel contact (2)**

De Hoge Gezondheidsraad adviseert een systematische HPV-vaccinatie voor alle meisjes tussen 10 en 13 jaar vóór hun eerste seksueel contact. In de komende jaren zou elk jaar één leeftijdsgroep moeten gevaccineerd worden door de schoolarts of de arts naar keuze.

De vaccinatie van vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen van 14 tot en met 26 jaar die nog geen seksueel contact hebben gehad en die nog niet gevaccineerd werden in het kader van de algemene profylactische vaccinatie tussen 10 en 13 jaar, kan door de behandelende arts worden aangeboden.

De HPV-vaccinatie moet bovendien kaderen in gezondheidsbevorderende initiatieven met betrekking tot seksualiteit en veilig seksueel gedrag.

### **Vaccinatie van meisjes/vrouwen van 14 tot en met 25 (Cervarix<sup>®</sup>) of 26 (Gardasil<sup>®</sup>) jaar indien er reeds seksuele contacten hebben plaatsgevonden (2)**

Met de leeftijd neemt de kans op seksueel contact toe en parallel hiermee het risico op infectie met één of meerdere HPV-types die in het vaccin vervat zitten. Over de effectiviteit van HPV-vaccinatie bij vrouwen die al HPV-infectie hebben opgelopen, is slechts beperkte informatie voorhanden. De gegevens die beschikbaar zijn, wijzen op een bescherming tegen de HPV-types in het vaccin waarmee men voordien nog geen contact heeft gehad. Gegevens over de werkzaamheid voor de HPV-types waarmee men besmet is (geweest) bij aanvang van de vaccinatie ontbreken grotendeels.

De Hoge Gezondheidsraad stelt dat de behandelende arts op individuele basis moet beoordelen of vaccinatie van deze patiënten aangewezen is. Op basis van de huidige gegevens stelt de Hoge Gezondheidsraad ook dat het niet aanbevolen is om een HPV-typing te laten uitvoeren in het kader van een indicatiestelling tot vaccinatie. Een eventuele beslissing tot vaccinatie moet ook steeds gepaard gaan met de mededeling dat bescherming tegen relevante baarmoederhalspathologie met het vaccin niet kan gegarandeerd worden.

### **Vaccinatie van vrouwen ouder dan 25 (Cervarix<sup>®</sup>) of 26 (Gardasil<sup>®</sup>) jaar (2)**

Gegevens over de profylactische werkzaamheid van deze vaccins bij vrouwen ouder dan 25 jaar (Cervarix<sup>®</sup>) of ouder dan 26 jaar (Gardasil<sup>®</sup>) zijn momenteel niet beschikbaar.

### **Vaccinatie van jongens/mannen (2)**

Bij gebrek aan gegevens over de klinische effectiviteit van HPV-vaccins bij mannen van gelijk welke leeftijd, doet de Hoge Gezondheidsraad op dit ogenblik geen uitspraak m.b.t. vaccinatie van jongens en/of mannen.

### **Duur van de bescherming (2)**

Omdat HPV-vaccins nog maar kort beschikbaar zijn, kan niet met zekerheid worden gezegd hoe lang de bescherming aanhoudt en of boostervaccinatie na verloop van tijd noodzakelijk is. De hoge antistoftiters die na vaccinatie met Gardasil<sup>®</sup> bij mensen worden bereikt, blijken zeker 60 maanden aan te houden. De resultaten bij Cervarix<sup>®</sup> liggen in dezelfde grootte-orde. In een studie waarbij de immunogeniciteit van Cervarix<sup>®</sup> (met ASO4 adjuvans) werd vergeleken met een formulatie met een klassiek aluminiumzout adjuvans, bleek het gebruik van ASO4 voor significant hogere antistoftiters te zorgen, tot ten minste 3,5 jaar na vaccinatie. De klinische relevantie van deze hogere antistoftiters op de lange termijn bescherming is op dit ogenblik niet gekend.

## **SECUNDAIRE PREVENTIE**

Belangrijk is dat de baarmoederhalsscreening van zowel de gevaccineerden als de niet-gevaccineerden zal moeten worden verder gezet (1, 2). De huidige HPV-vaccins beschermen immers niet volledig tegen alle bekende oncogene HPV-types (2). Daarnaast heeft het vaccin alleen effectiviteit getoond bij vrouwen die HPV-negatief zijn ten tijde van de vaccinatie en heeft het geen therapeutische waarde (1, 2).

### **Referenties:**

1. Heideman DAM, Steenberg RDM, Snijders PJF, Meijer CJLM. 2007. Humaan papillomavirus: van infectie tot kanker. Tijdschrift voor infectieziekten 2: 209-217.
2. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad. 2007. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus. [https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET\\_PG/HOMEPAGE\\_MENU/ABOUTUS1\\_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1\\_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAADI\\_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1\\_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1\\_DOCS/HGR\\_8367\\_NL.PDF](https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAADI_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/HGR_8367_NL.PDF)
3. Uptodate versie 15.3. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Human papillomavirus vaccines.
4. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370: 890-907.
5. [http://www.gezondeid.be/index.cfm?fuseaction=art&art\\_id=4825](http://www.gezondeid.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=4825)
6. <http://www.bcfi.be>

B. Van Meensel (MCH), M. Van Ranst (UZ Leuven), M. Lontie (MCH)

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')