



HPV

Humaan papillomavirus en vaccinatie : een overzicht

Recent zijn twee vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV) op de markt gekomen. Begin dit jaar werd de vaccinatie opgenomen op de lijst met aanbevolen vaccinaties van de Hoge Gezondheidsraad. Het vaccin wordt ook gedeeltelijk terugbetaald door het Riziv, aanvankelijk alleen voor meisjes van 12 tot 15, sinds 1 december 2008 tot 18 jaar. We beschikken reeds over veel wetenschappelijke gegevens over de beide vaccins. Er blijven echter nog heel wat vragen bestaan, zoals de duur van de bescherming en de klinische betekenis van een kruisbescherming. Daarom presenteert Vaxinfo in dit nummer een overzicht van de HPV-vaccinatie.

Ongeveer 500.000 vrouwen per jaar ontwikkelen baarmoederhalskanker, waarvan 80% in ontwikkelingslanden. In België komt deze kanker door de preventie met uitstrijkjes slechts op de tiende plaats in de incidentieranglijst van kankers voor. De diagnose wordt jaarlijks bij ongeveer 600 vrouwen gesteld. In vergelijking met omliggende landen is de incidentie en de mortaliteit door baarmoederhalskanker relatief hoog, ondanks de beschikbare middelen van preventie en behandeling van voorloperletsels. Zowel een quadrivalent als een bivalent HPV-vaccin zijn momenteel ter beschikking om, samen met de screening, de preventie van baarmoederhalskanker te versterken, maar ook om andere HPV gerelateerde kankers waarvoor geen screening bestaat, te voorkomen.

Inhoud Inhoud

HPV p. 1 - 5 ▶

Humaan papillomavirus en vaccinatie : een overzicht

HPV p. 5 - 6 ▶

Discussie over HPV-vaccinatie in Nederland en Engeland

Mazelen p. 6 - 8 ▶

Uitbraken in Europa

Info Veiligheid p. 8 ▶

Recente berichtgeving over optreden van MS na hepatitis B vaccinatie

Mededeling p. 8 ▶

Sabin prize

■ Screeningsprogramma

Bijna alle baarmoederhalskankers worden veroorzaakt door een genitale infectie met het humaan papillomavirus (HPV). De voorloperfase van baarmoederhalskanker kan door een uitstrijkje opgespoord worden en is eenvoudig behandelbaar met een conisatie. Goed georganiseerde screenings- en behandelingsprogramma's zijn zeer effectief in het voorkomen van het squameuze celtypetype van baarmoederhalskanker, dat het meest frequent voorkomt. Het adenocarcinoma komt minder frequent voor. Het voorloperletsel van adenocarcinoma, het adenocarcinoma in situ (AIS), wordt moeilijk opgespoord met het cytologisch onderzoek van uitstrijkjes. Een aantal Europese landen zoals België heeft nog geen georganiseerd screeningprogramma voor baarmoederhalsuitstrijkjes. De dekingsgraad van de uitstrijkjes in België is dan ook een van de laagste van Europa. De cervicale screening met uitstrijkjes is ook moeilijk te implementeren op plaatsen waar minder middelen beschikbaar zijn zoals in ontwikkelingslanden, en is minder geschikt voor het adenocarcinoom dat ontstaat uit de kliercellen van de baarmoederhals.

■ HPV en kanker

Humaan papillomavirussen zijn DNA-virussen met een bolronnd eiwitkapsel, die de basale epitheelcellen (huid- en mucosacellen) infecteren. Hoogrisicogenotypes kunnen leiden tot baarmoederhalskanker, andere mucosale anogenitale kankers (vaginale en vulvaire kanker, anale kanker, peniskanker) en sommige hoofd- en halskankers. Laagrisicogenotypes kunnen enerzijds goedaardige of lagegraads-weefselveranderingen in de baarmoederhals veroorzaken, en anderzijds genitale wratten (condylomata accuminata) en juveniele of recurrenente respiratoire papillomatose (epitheelgroei op de stembanden). De meeste cervicale HPV-infecties zijn asymptomatisch en meer dan 90% van de gedetecteerde infecties verdwijnen binnen de twee jaar. De graad van bescherming na een natuurlijke infectie is niet bekend. Slechts 50 à 60% van

Agiftekantoor
Brussel X

BELGIE - BELGIQUE
PB - PP
B - 11

de vrouwen ontwikkelt detecteerbare serum-antilichamen na een HPV-infectie. HPV-infecties in een vroeg stadium kunnen samengaan met lichte veranderingen in het epitheel. Deze veranderingen zijn opspoorbaar door screening via virologische en/of cytologische technieken, waardoor een vroegtijdige behandeling mogelijk is. Cytologisch onderzoek van cervicale uitstrijkjes kan abnormale squameuze cellen detecteren (SIL, squameuze intraepitheliale letsels). Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) is een term voor abnormaal slijmvlies in de cervix dat gedetecteerd wordt door histologisch onderzoek van cervicale bipten. De ernst van afwijkingen van het epitheel wordt onderverdeeld in graden 1 tot 3. Bij CIN 3 bedraagt het aandeel abnormale cellen de volledige dikte van het cervicale epitheel. Dezelfde graden worden gebruikt voor vaginale en vulvaire letsels (respectievelijk VaIN 1-3 en VIN 1-3). Als de virale infectie chronisch wordt, integreert het virus zich in het DNA van de gastheercel en kan het leiden tot voorloperletsels van kanker: matige of ernstige CIN (CIN 2, CIN3) of AIS (adenocarcinoma in situ). Als deze onbehandeld blijven, bestaat er een hoge kans tot het ontwikkelen van kanker in de loop van de volgende jaren.

In 2005 werden op wereldschaal 260.000 sterftes veroorzaakt door HPV. De hoogste incidentie wordt gezien in sub-Saharisch Afrika, Melanesië, Latijns-Amerika, de Caraïben, Zuid-Centraal- en Zuid-Oost-Azië.

■ Epidemiologie

Er zijn veel onderzoeken uitgevoerd naar het aandeel van de verschillende HPV-genotypes in cervicale kankers en hoog- en lagegraads-SIL in de verschillende continenten van de wereld. Maar er bestaan enkele hiaten in de kennis over HPV in Centraal-Azië, Afrika en Oost-Europa. Met de mogelijke uitzondering van Europa bleken dezelfde acht HPV-types het meest frequent te zijn in elke bestudeerde regio. De HPV-types 16 en 18 zijn wereldwijd de meest frequente

oorzaak van baarmoederhalskanker. Samen zijn zij verantwoordelijk voor 70% van alle baarmoederhalskankers. De relatieve prevalentie van types 31, 33, 35, 45, 52 en 58 verschilt per regio. Deze types veroorzaken een veel kleinere proportie HPV-infecties en lagegraadsletsels (LSIL). In een recente meta-analyse van de distributie van HPV bij vrouwen met LSIL, waren de meest voorkomende types HPV 16 (26%), 31 (12%), 51 (11%), 53 (10%), 56 (10%), 52 (9%), 18 (9%), 66 (9%) en 58 (8%). Vele andere types werden gedetecteerd en meervoudige infecties kwamen frequent voor.

HPV 16, 18, 45 en 31 zijn samen verantwoordelijk voor 80% van de baarmoederhalskankers. HPV 16 is het meest voorkomende HPV-type in het plaveiselcel carcinoma gevolgd door HPV 18, 45 en 31. HPV 18 en 45 zijn belangrijke types in het adenocarcinoom en zijn verantwoordelijk respectievelijk voor ongeveer 40% en 6% van deze adenocarcinomen.

Een genitale HPV-infectie wordt voornamelijk overgebracht door genitaal huid-op-huidcontact, meestal door seksuele betrekkingen. Een HPV-infectie kan op elke leeftijd voorkomen en wordt waargenomen bij gezonde jonge kinderen. In een cross-sectioneel onderzoek van bijna 20.000 vrouwen tussen 15 en 74 jaar oud zonder cervicale letsels, varieerde de prevalentie van HPV met een factor 10 en meer. Er is een omgekeerd evenredige relatie tussen leeftijd en HPV-prevalentie, maar in de meest verarmde regio's bleek de prevalentie hoog bij alle leeftijdsgroepen. In sommige landen werd er een U-vormige curve van het verloop van de prevalentie volgens leeftijd waargenomen, met een eerste prevalentiepiek bij vrouwen jonger dan 30 jaar en een tweede piekje tussen 55 en 64 jaar.

Een recente meta-analyse toonde aan dat bijna 40% van de vrouwen besmet met HIV en zonder cervicale cytologische abnormaliteiten, ook besmet waren met HPV. Een gelijktijdige besmetting met meerdere HPV-genotypes komt ook meer voor bij vrouwen besmet met HIV. Mannen en vrouwen besmet met HIV hebben ook een hoger risico op anale

kanker geassocieerd met HPV. Het risico op besmetting met HPV is geassocieerd met het aantal seksuele partners dat de man of vrouw gedurende zijn of haar leven heeft gehad. Een lagere HPV-prevalentie wordt waargenomen bij vrouwen die regelmatig een condoom laten gebruiken door hun partner. Een longitudinaal onderzoek heeft aangetoond dat consistent condoomgebruik bij Amerikaanse universiteitsstudenten beschermt tegen nieuwe HPV-infecties en de ontwikkeling van CIN-letsels. Condooms beschermen echter niet volledig tegen de overdracht.

■ Vaccinatie

HPV-vaccins worden bereid met lege proteïnekapsel, de zogenaamde "virusachtige partikels" of "VLP's". Zij worden aangemaakt door middel van recombinante technieken. Deze bevatten noch levende biologische stoffen, noch DNA, en zijn dus niet-infecterend. Het bivalente HPV-vaccin (Cervarix™) beschermt tegen HPV 16 en 18, terwijl het quadrivalente vaccin (Gardasil™) beschermt tegen de genotypes 16, 18, 6 en 11. Klinische trials werden voornamelijk uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika en Europa, maar nog niet in Afrika. De bescherming tegen de HPV-infectie door vaccinatie wordt gemedieerd door antilichamen vanuit de bloedbaan. Het fenomeen van "transudatie" of "exsudatie" in cervico-vaginale secreties is essentieel voor de vaccin geïnduceerde bescherming.

Eén maand na de derde dosis van het quadrivalente vaccin hebben bijna 100% van de vrouwen tussen 15 en 26 jaar opspoorbare antilichamen tegen elk vaccintype van het quadrivalente vaccin. De geïnduceerde antilichaamtiter HPV 16 bleef hoog tot 5 jaar, maar voor HPV 18 is deze significant gedaald. Slechts 65% van de gevaccineerde vrouwen hebben antilichamen tegen HPV 18 vijf jaar na vaccinatie. Het is vooralsnog onduidelijk of de daling van de HPV 18 antistof-titers effectief een aanwijzing is voor een verminderde efficiëntie van het HPV-vaccin. Voorlopig werd na vier

jaar in de 'per protocol' analyse geen verminderde efficiëntie waargenomen. Er waren na vier jaar 2 HPV 16/18 positieve +CIN2/3 en AIS op 8493 gevaccineerde vrouwen tegenover 112 gevallen in de 8464 met placebo gevaccineerde vrouwen. Dit komt overeen met een efficiëntie van 98% (95% CI 94-100).

Met het bivalente vaccin werden de antistoftiters gemeten tegen HPV 16 en 18 na 6,4 jaar. Deze waren meer dan 11 maal hoger dan de antistoftiters gemeten na een natuurlijke infectie. Het fenomeen van de transudatie van antilichamen vanuit de bloedbaan in de cervico-vaginale secreties werd ook aangetoond tot de leeftijd van 55 jaar.

Gelijktijdige vaccinatie tegen hepatitis B en Gardasil™ is toegestaan. Volgens een recente studie kan Gardasil™ ook tegelijk met het vaccin Repevax™ tegen difterië, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis toegediend worden.

■ Bescherming tegen infectie en klinische gevolgen

Voor de registratie van de vaccins wordt CIN 2/3 of AIS beschouwd als een praktisch haalbare en ethisch verantwoorde eindterm. Indien het vaccin beschermt tegen deze voorloperletsels van baarmoederhalskanker, kan men immers aannemen dat het vaccin ook baarmoederhalskanker voorkomt. Voor het bivalente vaccin werden de gegevens verkregen via fase II-trials, die uitgebreid genoeg zijn om de efficiëntie tegen nieuwe of chronische infectie te bepalen. Ondertussen zijn van het bivalente vaccin ook de interimanalyse van de fase III-trial gepubliceerd. Voor het quadrivalente vaccin werden de gegevens verkregen uit zowel fase II- als fase III-trials die de efficiëntie tegen de klinische variabelen CIN 2/3 of AIS, genitale wratten en vaginale of vulvaire voorloperletsels hebben geëvalueerd. De eerste analyses werden uitgevoerd bij vrouwen die gevaccineerd werden volgens protocol en waarbij geen evidentie bestond van vroegere of huidige infectie door de relevante genotypes die in het vaccin zijn opgenomen, tot

minstens één maand na de derde dosis. Voor beide vaccins werd, bij vrouwen die drie doses van het HPV-vaccin kregen toegediend, een efficiëntie aangetoond van meer dan 90% tegen chronische infectie door genotypes 16 en 18. Voor het bivalente vaccin zag men geen gevallen van 16/18-gerelateerde CIN 2 bij 481 gevaccineerde vrouwen en negen gevallen van de 470 vrouwen in de placebogroep, voor een efficiëntie van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval 51,3-100). Voor het quadrivalente vaccin wordt een efficiëntie van 100% gezien voor zowel CIN2/3 of AIS (95% BI 92,9-100), VIN 2/3 (95% BI 41,4-100) als VaIN2/3 (95% BI <0-100) en een efficiëntie van 98,9% voor genitale wratten (95% BI 93,7-100).

Deze HPV-vaccins zijn bedoeld om profylactisch te werken. Desondanks is het niet nodig te screenen op HPV vóór de vaccinatie, gezien slechts een zeer klein aantal vrouwen actueel besmet is met HPV op het ogenblik van de vaccinatie, en de HPV-screening de kostprijs nog verhoogt.

Het is wél nog nodig om de baarmoederhals te screenen met een uitstrijkje bij gevaccineerde vrouwen. Deze vrouwen hebben nog steeds een risico op infectie met andere types van HPV die CIN-letsels en baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. Er wordt aangeraden dat iedere vrouw tussen 25 en 65 jaar zich minstens om de drie jaar zou aanbieden voor een baarmoederhalsuitstrijkje. De meerderheid van de vrouwen met baarmoederhalskanker heeft nooit of zeer onregelmatig een uitstrijkje laten afnemen.

■ Kruisbescherming tegen andere genotypes

De eerste analyses tonen aan dat er een zekere mate van kruisbescherming bestaat tegen genotypes 31 en 45, die nauw verwant zijn met respectievelijk types 16 en 18. In de opvolging van de fase II-trials van het bivalente vaccin, werd een significante vermindering vastgesteld in de incidentie van infectie met type 45 en

type 31. Voor het quadrivalente vaccin werd bij de seronegatieve en HPV DNA-negatieve deelnemers aan de fase II-trial een neutralisatie gezien door serumantilichamen van HPV 18 pseudovirionen (10/10), HPV 45 pseudovirionen (6/10) en HPV 31 pseudovirionen (8/10).

Om klinisch bruikbare resultaten te bekomen, moet men aantonen dat de vaccinatie de incidentie van aanslepende HPV-infectie en de CIN veroorzaakt door types verwant met 16 en 18, verlaagt. De WHO heeft ook gesteld dat de observatie van persisterende HPV-infecties een belangrijk eindpunt is in studies voor de evaluatie van kruisbescherming tegen andere HPV-types dan deze in het vaccin.

Voor het quadrivalente vaccin zijn momenteel gegevens beschikbaar dat het ook partieel beschermt tegen klinische letsels (CIN2/3 en AIS) van de baarmoederhals die veroorzaakt worden door andere hoogrisico HPV-types. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-typen gerelateerd aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-typen werd alleen statistische significatie voor HPV 31 bereikt.

Recent is voor het bivalente vaccin individuele kruisbescherming gemeten na 6,4 jaar tegen incidentele infecties met HPV 31 en HPV 45, maar bescherming tegen klinische letsels door deze HPV-types werd nog niet gerapporteerd.

■ Duur van de bescherming

De bescherming tegen klinische letsels door HPV-vaccintypes werd zowel voor het quadrivalente als het bivalente vaccin aangetoond tot zes jaar. Er is momenteel geen aanwijzing dat een boosterinjectie nodig zal zijn. Modelstudies berekenen een mogelijke bescherming van vijftig jaar, hetgeen waarschijnlijk voldoende is om een levenslange bescherming tegen kwaadaardige letsels te

bekomen. Postmarketing opvolgstudies zijn momenteel reeds begonnen in verscheidene landen. Deze zullen belangrijke additionele informatie brengen over de efficiëntie, de duur van bescherming en de eventuele kruisbescherming, maar ook over de veiligheid van de vaccins en over mogelijke veranderingen in het aandeel van andere HPV-types in de ontwikkeling van pathologie.

■ Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen voor beide vaccins zijn pijn op de injectieplaats, erytheem en oedeem. Deze kwamen significant meer voor bij de gevaccineerde groep dan bij de placebogroep. Een paar deelnemers (0,1%) dienden uit het onderzoek te stappen wegens nevenwerkingen. Er bleek echter geen significant verschil tussen de vaccinatiegroep en de placebogroep. Er werden ook geen teratogene effecten gezien bij vrouwen die zwanger werden tijdens de vaccinatieperiode. Het wordt wel afgeraden om te vaccineren tijdens de zwangerschap. (Zie www.emea.europa.eu).

■ Kosteneffectiviteit

Kennis van de kosten door de ziekte, de veiligheid en effectiviteit van het HPV-vaccin is niet voldoende om het HPV-vaccin al dan niet te introduceren. De geschatte kosten en baten moeten vergeleken worden met andere interventies om de ziekte te voorkomen. De grootte van de baten in een specifiek land zal afhangen van de incidentie, de sterfte en de behandelingskosten van de ziekte te wijten aan de HPV-genotypes waartegen de vaccins bescherming bieden. Ook de efficiëntie, de dekkinggraad, de beschermingsduur en de eventuele kruisbescherming zijn van belang. 91% van de op wereldschaal geschatte kankersterfte door HPV betreft sterfte door baarmoederhalskanker. De preventie ervan is dan ook een prioriteit op wereldschaal. In landen waar de behandeling van andere HPV-geassocieerde aandoeningen (zoals genitale wratten,

recurrente respiratoire papillomatose en andere kankers) duur is, kunnen er grote kostenbesparingen volgen uit het vermijden van deze aandoeningen die vooral door de HPV-types 6, 11, 16 en 18 worden veroorzaakt. Bovendien is de tijd van vaccinatie tot de preventie van genitale wratten veel korter dan de tijd tot er kanker ontstaat.

In landen waar er nauwelijks of geen screening bestaat en weinig mogelijkheid tot behandeling, is het grootste voordeel van HPV-vaccinatie de mogelijke vermindering van kankersterfte omdat screening met baarmoederhalsuitstrijkjes niet mogelijk is. De eerste resultaten van kosten-effectiviteitsmodellen in landen met lage en midden-inkomens suggereren dat een combinatie van vaccinatie en screening één- tot driemaal tijdens het leven, kosteneffectief kan zijn in het voorkomen van baarmoederhalskanker, maar niet aan de huidige kostprijzen van de vaccins. Verder onderzoek is nodig om deze bevinding te evalueren in verschillende settings. Ondertussen zijn ook onderzoeken bezig om na te gaan of met een eenvoudiger doseringschema of andere vaccintypes, die niet koel moeten bewaard worden, niet dezelfde bescherming kan geboden worden, wat kosten kan besparen.

De dekkinggraad die mogelijk is met drie doses van het HPV-vaccin bij pre-adolescente meisjes is de grootste determinant van algemene effectiviteit van het vaccinatieprogramma. Momenteel wordt onderzoek gedaan om de mogelijke toegevoegde kosten en baten te evalueren indien ook oudere vrouwen en/of mannen in het vaccinatieprogramma worden opgenomen. Er wordt verwacht dat de directe individuele bescherming vermindert bij een hogere leeftijd, vermits oudere vrouwen meer kans hebben op een doorgemaakte HPV-infectie. Anderzijds is het twijfelachtig of de natuurlijke immuniteit de vrouw voldoende lang beschermt. Hoe ouder de vrouw is, hoe groter bovendien de kans is dat een HPV infectie persisteert en aanleiding geeft tot voorloperletsels van baarmoederhalskanker.

De mogelijke baten van het vaccineren van mannen zijn directe bescherming te-

gen HPV-gerelateerde aandoeningen en indirecte bescherming van vrouwen door het verminderen van de overdracht van HPV. Dynamische simulatiemodellen tonen echter aan dat, indien een groot deel van de vrouwen bereikt kan worden, er weinig toegevoegde waarde bestaat van het vaccineren van mannen. Bij een lagere dekkinggraad kan het vaccineren van jongens bijdragen aan het indijken van infectie, maar er zullen meer baten worden verkregen per extra gevaccineerd meisje dan per jongen. Implementatieonderzoeken op lange termijn zijn echter vereist om deze complexe modellen te valideren.

Zeer recent werd gesteld dat de duur van de vaccinegeïnduceerde immuniteit een belangrijke impact zal hebben op het kosten-baten profiel.

De huidige prijs van de vaccins bedraagt meer dan 125,4 euro per dosis (met drie dosissen). Fabrikanten hebben verklaard hun prijs te willen aanpassen voor landen met een verschillende economische situatie. De kostprijs van een vaccin is een belangrijke determinant bij de afweging van kosten van eender welk vaccinatieprogramma. De toedieningskosten zijn waarschijnlijk hoger dan bij traditionele vaccins, gezien slechts weinig landen een algemeen gezondheidszorgprogramma aan pre-adolescenten bieden.

In België en het Groothertogdom Luxemburg is zowel het quadrivalente (Gardasil™) als het bivalente vaccin (Cervarix™) op de markt. Beiden worden gedeeltelijk terugbetaald voor gebruik bij meisjes van 12 tot en met 18 jaar (in categorie Bf - 125,4 euro per dosis, waarvan 10,8 ten laste van de patiënt).

■ Rol van de arts

Het is noodzakelijk dat iedereen, jonge meisjes, adolescenten en hun ouders alsook vrouwen overtuigd worden van het belang van HPV-vaccinatie. De voorlichting omtrent HPV-vaccinatie kadert het best in een algemene voorlichting over de preventie van SOA en het correcte gebruik van contraceptie.

■ Besluit

In ontwikkelingslanden is baarmoederhalskanker de belangrijkste oorzaak van kankersterfte bij vrouwen. 91% van de op wereldschaal geschatte kankersterfte door HPV is sterfte door baarmoederhalskanker. De beschikbare HPV-vaccins zijn zeer effectief in het voorkomen van infectie en ziekte van de baarmoederhals, vagina en vulva veroorzaakt door de vaccin-specifieke genotypes bij vrouwen waarbij geen actuele infectie werd vastgesteld. De bescherming duurt minstens zes jaar. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en efficiëntie van HPV-vaccins in Afrika, noch bij populaties met een hoge HIV-prevalentie. HPV-vaccins reduceren het risico op baarmoederhalskanker maar elimineren het niet. Screeningsprogramma's zullen belangrijk blijven, zelfs na de introductie van HPV-vaccinatie, hoewel de procedures van screening misschien moeten aangepast worden.

De voornaamste doelgroep voor HPV-vaccinatie zijn meisjes in hun pre-adolescentie en vrouwen vóór hun eerste seksuele contact, maar de kosteneffectiviteit bij andere groepen dient nog nagegaan te worden. Uit de fase III-onderzoeken van de HPV-vaccins blijkt dat van de seksueel actieve vrouwen minder dan 0,5% geen voordeel kan verwachten van de vaccinatie omdat er reeds met alle HPV-vaccintypes contact geweest is vóór de vaccinatie. Of er bijkomende voordelen zijn, zal blijken indien men nog meer gegevens heeft over de regionale en nationale variatie in epidemiologie en de natuurlijke overdrachtsweg van HPV, het mechanisme en duurtijd van de bescherming door de vaccins, de kruisbescherming en de kosteneffectiviteit van verschillende strategieën voor vaccinatie en screening. Indien de HPV-vaccinatie systematisch en gratis zou worden aangeboden aan één jaarcohort van meisjes (10 - 13 jaar), zoals aanbevolen wordt door de Hoge Gezondheidsraad, naar het model van de hepatitis B-vaccinatie, dan zou een hogere vaccinatiegraad in de doelgroep beter kunnen worden gegarandeerd. Op dit ogenblik mogen de

HPV-vaccins niet toegediend worden onder de leeftijd van 10 jaar.

Innovatieve methodes zijn noodzakelijk om de invoering van HPV-vaccinatie te financieren. De mogelijke invoering van HPV-vaccinatie in de toekomst creëert mogelijkheden om gezondheidssystemen te versterken, door snel nieuwe overeenkomsten met de vaccinfirma's te sluiten voor de toediening, de financiering en de opvolging van de vaccins.

*Dr Willy Poppe, gynecologie
KU Leuven*

Bibliografie op aanvraag bij het redactie-secretariaat

HPV

Discussie over HPV-vaccinatie in Nederland en Engeland

■ In Nederland

De Nederlandse regering heeft beslist om het HPV-vaccin vanaf 2009 op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor alle meisjes van 12. Ze volgt hiermee het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad. Voor meisjes van 13-16 jaar oud wordt door de raad een inhaalprogramma geadviseerd.

In een kritisch artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde zeggen onderzoekers en artsen van het Erasmus MC in Rotterdam, van het UMC Groningen en het Nederlands Kanker Instituut dat eerst onderzoek nodig is naar het effect van het vaccin bij 12-jarigen. Het is niet uitgesloten dat een grotendeels premenarchale groep anders zou kunnen reageren dan de onderzoekspopulatie van

15-26-jarigen. Onderzoek in een grote groep 12-jarigen is daarom aangewezen om de veiligheid van vaccinatie in de doelgroep vast te stellen, alvorens een vaccinatieprogramma voor de totale populatie kan worden gestart.

Zowel de duur en de mate van bescherming van het vaccin tegen baarmoederhalskanker als de bijwerkingen op lange termijn zijn nog niet bekend. Onderzoeken die met het vaccin zijn gedaan lopen nu 6 jaar. Ook ligt de kosteneffectiviteit van het vaccin, zelfs bij zeer gunstige aannames, boven de geldende norm van kosteneffectiviteit in Nederland voor behandelingen.

De auteurs voeren ook aan dat bij vaccinatie tegen de HPV-typen 16 en 18 een toename kan optreden van infecties met niet-vaccingerelateerde hoogrisico-HPV-typen ('typevervanging'), wat zou kunnen leiden tot een verminderde effectiviteit van het vaccin. Nog volgens de auteurs is baarmoederhalskanker weliswaar een ernstige ziekte, maar is ze in Nederland in de laatste decennia steeds zeldzamer geworden. In 2005 werd bij 687 vrouwen de diagnose 'baarmoederhalskanker' gesteld en in 2007 stierven 204 vrouwen als gevolg van deze ziekte. Nederland is een van de landen met een effectief en efficiënt screeningsprogramma, waardoor de incidentie en de sterfte in Nederland internationaal gezien zeer laag is. Veel van de sterfte aan baarmoederhalskanker vindt plaats bij vrouwen die niet of niet volledig zijn gescreend.

Doordat vaccinatie de HPV16/18-positieve afwijkingen aan de baarmoederhals voorkomt, is het risico dat een met screening gevonden niet-invasieve afwijking uiteindelijk kanker wordt, verkleind. De prevalentie van HPV16/18 is namelijk groter naarmate de ernst van de afwijking groter is. Dit betekent dat relatief meer vrouwen onnodig behandeld zullen worden voor een dergelijke afwijking die bij screening is ontdekt. Bovendien moet rekening gehouden worden met een verminderde

opkomst voor het bevolkingsonderzoek, omdat gevaccineerde vrouwen zouden kunnen denken voldoende beschermd te zijn.

Reactie Gezondheidsraad

In een reactie op deze publicatie zegt de Gezondheidsraad dat “de auteurs bestaande onzekerheden anders wegen dan de commissie in haar advies. Maar het commentaar bevat geen nieuwe informatie of overwegingen. Het commentaar vormt geen reden het advies te heroverwegen (...) De Raad bespreekt in het advies de mogelijkheid om eerst extra onderzoek uit te voeren zoals voorgesteld door de auteurs. Dergelijk onderzoek zou erg lang duren en dan nog niet de verlangde antwoorden opleveren; de commissie vond het daarom niet verantwoord zo lang te wachten (...) De Raad verwacht dat vaccinatie zo'n 100 sterfgevallen per jaar kan voorkomen. De opname van de vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma is zorgvuldig getoetst aan de daarvoor opgestelde criteria (...) Om de kennis die op dit moment ontbreekt te kunnen aanvullen is het noodzakelijk dat met invoering van de vaccinatie een programma wordt opgezet om de effectiviteit en de veiligheid van vaccinatie, de duur van de bescherming, en de effectiviteit van de voorlichting te bewaken.”

■ Groot-Brittannië

De Britse regering heeft beslist om vanaf september 2008 alle meisjes van 12-13 en 17-18 jaar te vaccineren tegen HPV en volgend schooljaar een inhaalvaccinatie tot 18 jaar te starten. Een interessant artikel gaat in op de achtergronden van de Britse beslissing en stelt enkele onbeantwoorde vragen.

Om optimale bescherming te bieden dient het vaccin vóór de eerste seksuele contacten plaatsvinden. Idealiter wordt het HPV-vaccin toegediend samen met andere pediatrische vaccins om elk verband met seksuele activiteit te vermijden.

Beide vaccins, het quadrivalente Gardasil™ en het bivalente Cervarix™, beschermen voor bijna 100% tegen de met HPV-types 16 en 18 gerelateerde hoog-risico cervicale intraepitheel neoplasie (CIN). Het quadrivalente vaccin beschermt bovendien tegen genitale wratten.

De auteur wijst erop dat een vaccinatie met Cervarix™ hogere antilichaamtiter induceert tegen HPV 18 die bovendien langer persisteren dan deze opgewekt met Gardasil™. Dat kan te maken hebben met het verschil in adjuvans (ASO4, aluminiumhydroxide met monophosphoryl A, bij Cervarix™, aluminiumhydroxide voor Gardasil™). De klinische betekenis van de concentratie van vaccineïnduceerde HPV-antistoffen is tot op heden niet duidelijk. Ook het antwoord op de noodzaak voor een eventuele boostervaccinatie hebben we nog niet. Vooral het verschil in de onderhandelde vaccinkost heeft een doorslag gegeven in de kosteneffectiviteit en heeft de Britse autoriteiten doen besluiten te kiezen voor Cervarix™.

Momenteel zijn studies lopend die de voordelen van de vaccinatie bij oudere vrouwen (bv. boven 25 jaar) evalueren. De eerste studies bij HPV-negatieve vrouwen tussen 24-45 jaar met Gardasil™ wijzen op een goede bescherming tegen persisterende HPV-infecties en met HPV-gerelateerde letsels.

Het artikel bespreekt ook enkele onopgeloste vragen.

Zo moet dringend onderzocht worden of drie dosissen nodig zijn. Dat is vooral belangrijk voor ontwikkelingslanden. Een bijkomende vraag is of beide vaccins alternerend kunnen gegeven worden om de voordelen van beide te combineren.

Moet men ook jongens vaccineren? De meeste modellen tonen aan dat vaccinatie van meisjes het meest kosteneffectief is, op voorwaarde dat een voldoende hoge dekkingsgraad wordt bereikt. Dit laat echter homoseksuele mannen (met een verhoogd risico op HPV-infectie met genitale wratten en anale kanker) onbeschermd. Wanneer men alleen vrouwen vaccineert, waardoor

onvermijdelijk een verband wordt gelegd tussen vrouwen en een seksueel overdraagbare infecties, kan dit in sommige culturele groepen een groot obstakel vormen voor vaccinatie.

Indien wordt aangetoond dat de HPV-vaccins effectief zijn bij mannen, moet overwogen worden om meisjes te vaccineren met Cervarix™ (vanwege de mogelijk betere bescherming tegen cervicale kanker) en jongens met Gardasil. Dit laatste heeft volgens de auteur het voordeel dat een zekere groepsbescherming ontstaat tegen de belangrijkste HPV-types verantwoordelijk voor kanker, terwijl ook homoseksuele mannen zouden beschermd zijn.

Paul Geerts

Bronnen:

- De Kok et al, Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2008.

Het advies van de Gezondheidsraad kan geraadpleegd worden op: www.gr.nl

- Szarewski A, HPV vaccines: peering through the fog, J Fam Plann Reprod Health Care 2008; 34 (4)

Mazelen

Uitbraak in Europa

De voorbije jaren werd in diverse Europese landen een opstoot van mazelen gesignaleerd. Dit toont aan dat het mazelenvirus nog altijd circuleert en onderstreept het belang van een voldoende hoge vaccinatiegraad met twee dosissen van het MBR-vaccin.

■ Frankrijk

In mei 2008 werd in twee privé religieuze scholen in Nord-Pas de Calais en Bourgogne een mazelenepidemie vastgesteld. In totaal werden 110 gevallen gerapporteerd.

In Bourgogne begon de epidemie bij drie niet-gevaccineerde meisjes, in Nord-

Pas-de-Calais bij een niet-gevaccineerde jongen van 14 jaar. De jongen was afkomstig uit dezelfde gemeente als de drie meisjes. In Bourgogne bleek de oorsprong te liggen bij een Zwitserse leerlinge die slechts één enkele dosis van het mazelenvaccin had gekregen. Zij werd besmet tijdens een bezoek aan Oostenrijk.

In Bourgogne werden in totaal 43 van de 147 leerlingen besmet (29%). De leeftijd lag tussen 6 en 18 jaar. 39 van de 43 (91%) waren niet gevaccineerd. Ook één niet-gevaccineerde leraar van 30 jaar raakte besmet. Van de 147 leerlingen had 40% één vaccindosis gekregen, 26% twee. In de school in Nord-Pas-de-Calais werden 9 leerlingen (op 154) besmet, hetzij 6%. Geen enkel van de patiënten was gevaccineerd. Hier bedroeg de vaccinatiegraad 65% voor de eerste en 44% voor de tweede dosis.

Daarnaast waren er ook 57 secundaire gevallen buiten beide scholen. In 52 gevallen ging het om broertjes of zusjes van leerlingen (leeftijd tussen 9 maanden en 21 jaar), in één geval om een ouder. 55 van deze secundaire gevallen (96%) waren niet gevaccineerd.

Dit is de belangrijkste mazelenuitbraak in Frankrijk sinds 2005. De uitbraak bleek gelinkt aan andere recente epidemieën in Europese landen.

■ Nederland

In juni-juli 2008 werd een mazelenuitbraak gerapporteerd in een antroposofische gemeenschap in Den Haag. Tussen 17 juni en 22 juli werden 34 gevallen gerapporteerd, plus nog eens twee gevallen in andere steden die rechtstreeks gelinkt waren aan de uitbraak in Den Haag. De leeftijd van de kinderen lag tussen 4 en 16 jaar. Er waren ook twee volwassenen (een vader en een moeder van twee van de kinderen, van resp. 35 en 48 jaar). Van de 34 patiënten waren er 31 niet gevaccineerd.

Het eerste geval werd vastgesteld bij een 8-jarige niet-gevaccineerde jongen uit een antroposofische school in Den Haag. In de daaropvolgende weken

werden 9 nieuwe gevallen geregistreerd. De school telt 210 leerlingen. In dezelfde periode werd ook een uitbraak vastgesteld in een andere school met 450 leerlingen, eveneens hoofdzakelijk uit een antroposofisch milieu. In deze school werden 16 gevallen vastgesteld. Aan de basis hier lag een 7-jarig kind dat familie was van een van de gevallen uit de eerste school. Daarnaast werden nog eens 8 gevallen geregistreerd buiten beide scholen, maar steeds bij kinderen die verwant waren aan kinderen uit beide scholen. De twee gevallen buiten Den Haag hadden geen familiale banden, maar waren epidemiologisch zeker gelinkt aan de uitbraken in Den Haag. Beide scholen worden vooral bezocht door kinderen van antroposofische ouders die bezwaren hebben tegen vaccinatie. De vaccinatiegraad van de schoolkinderen is niet bekend, maar wordt geraamd op 65% voor de tweede dosis. De gemiddelde vaccinatiegraad tegen mazelen bedraagt in Nederland 96% en 93% voor resp. de eerste en de tweede dosis.

Ondanks de uitbraak en een uitgebreide informatiecampagne in de beide scholen en bij de ouders van de kinderen om hun kinderen te laten vaccineren, weigerde de overgrote meerderheid van de ouders om hun kinderen te vaccineren. Er konden slechts 8 kinderen en 2 ouders gevaccineerd worden.

De oorsprong van de uitbraak is momenteel nog onbekend.

■ Europa

Recent werden in verschillende Europese landen zoals Oostenrijk, Zwitserland, Groot-Brittannië, Spanje en België een aantal uitbraken van mazelen gesignaleerd. De grotere clusters kwamen verspreid voor onder de algemene bevolking, terwijl kleinere clusters meer specifieke groepen troffen zoals reizigers in Groot-Brittannië en Noorwegen, Roma en Sinti-zigeunerbevolkingen in Italië en orthodoxe joodse gemeenschappen in België en Groot-Brittannië. Zwitserse huisartsen en laboratoria signaleerden tussen november 2006 en mei 2008

een grote uitbraak van meer dan 2500 gevallen. Een andere grote cluster met bijna 300 gevallen deed zich voor in maart in een antroposofische school in Salzburg, van waaruit het virus zich verspreidde naar andere gebieden in Oostenrijk, Duitsland (53 gevallen) en Noorwegen (4 gevallen). De meeste leerlingen waren niet gevaccineerd tegen mazelen. Heel waarschijnlijk was het mazelenvirus binnengebracht door Zwitserse scholieren die schoolliepen in Salzburg.

Een recente mazelenepidemie bij Joodse kinderen in Antwerpen bleef, dank zij de vrij hoge vaccinatiegraad in Antwerpen (94%), grotendeels beperkt tot de orthodoxe joodse gemeenschappen met een lage vaccinatiegraad. Enkele artsen raadden de vaccinatie af voor kleine kinderen. Bovendien werken de niet-gesubsidieerde Joodse scholen niet samen met het CLB en werd de vaccinatie van de kinderen niet opgevolgd. Bij deze mazelenepidemie waren er in 14% van de gevallen complicaties (otitis, bronchitis en pneumonie) en 7% van de kinderen moest gehospitaliseerd worden.

Voor de praktijk

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) wil tegen 2010 de mazelen (en congenitale rodehond) in Europa uitroeien. Dat wil zeggen dat het virus niet meer circuleert in Europa en dat de verspreiding van het virus bij herintroductie spontaan stopt. Om dit objectief te realiseren is een vaccinatiegraad van minstens 95% voor de twee dosissen van het MBR-vaccin vereist. Ook het melden van verdachte gevallen moet versterkt worden.

Bronnen:

- Noury U, Stoll J, Haeghebaert S, Antona D, Parent du Châtelet I, The investigation team. Outbreak of measles in two private religious schools in Bourgogne and Nord-Pas-de-Calais regions of France, May-July 2008 (preliminary results). Euro Surveill. 2008;13(35):pii=18961. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18961>

- Van Velzen E, de Coster E, van Binnendijk R, Hahné S. Measles outbreak in an anthroposophic community in The Hague, The Netherlands, June-July 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(31):pii=18945. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18945>
- Lernout T, Kissling E, Hutse V, Top G. Clusters of measles cases in Jewish orthodox communities in Antwerp, epidemiologically linked to the United Kingdom: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2007; 12(46):pii=3308. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3308>

Info Veiligheid

Recente berichtgeving over optreden van MS na hepatitis B vaccinatie

Op 8 oktober 2008 verscheen in *Neurology* een nieuwe studie over het optreden van MS na hepatitis B vaccinatie bij kinderen.

Het betreft een case-control studie uitgevoerd in Frankrijk, opgezet om de risico's van een eerste optreden van MS bij kinderen na te gaan na hepatitis B vaccinatie. De cohorte cases (N=349) is samengesteld uit kinderen jonger dan 16 jaar die een eerste episode van MS hebben vertoond tussen 1/1/1994 en 31/12/2003. De cohorte controles (N=2941) werd toevalsgewijze uit de algemene bevolking geselecteerd (random telephone dialing). Het is de derde analyse die over deze cohorte wordt gepubliceerd; de 2 vorige analyses, gepubliceerd in 2007, toonden geen verhoging van het risico op MS noch op MS recidieven bij kinderen die tegen hepatitis B waren gevaccineerd.

In deze derde publicatie toont de algemene statistische analyse geen verhoging van risico op MS na hepatitis B vaccinatie, ongeacht het soort vaccin, het aantal injecties, of de tijd tussen optreden van symptomen en laatste vaccinatie.

In een subanalyse besluiten de auteurs dat kinderen die hun basisvaccinaties volgens het aanbevolen schema hebben gekregen een statistisch significante verhoogd risico vertonen voor MS, indien de vaccinatie met het Engerix-B

vaccin werd uitgevoerd, meer dan 3 jaar voordien. Tot op heden heeft geen enkele epidemiologische studie een verband getoond tussen een hepatitis B vaccinatie en het optreden van MS bij kinderen. De gevallen van MS die optreden na toediening van hepatitis B vaccins blijven binnen de te verwachte frequenties van spontane gevallen van MS in een niet gevaccineerde populatie. De Wereldgezondheidsorganisatie, de Europese regelgevende autoriteiten, het *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)*, en het Belgisch Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) bekritisieren de conclusies van de auteurs en stellen de baten / risicoverhouding van de hepatitis B-vaccinatie niet in vraag. Zij besluiten :

- dat de algemene analyse in deze studie geen verband aantoonde tussen hepatitis B vaccinatie en MS;
 - dat er geen wetenschappelijke evidentie is dat hepatitis B vaccinatie geassocieerd zou zijn met MS, ongeacht het merk van vaccin;
 - dat omwille van methodologische beperkingen de resultaten van de subanalyse bij kinderen voor wie het vaccinatieschema werd gerespecteerd aan het toeval kunnen te wijten zijn.
- Deze resultaten veranderen de huidige aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie niet: elk land wordt aanbevolen om de hepatitis B-vaccinatie op te nemen in haar systematische vaccinatieprogramma, naast andere initiatieven voor risicogroepen.

www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/en/

SABIN PRIZE

De laboratoria GlaxoSmithKline n.v. reiken een tweejaarlijkse prijs (10.000 €) uit ter bekroning van een originele studie in het gebied van de vaccinologie. De prijs zal voor de zesde maal toegekend worden in 10 juni 2009 op het *European Society of Pediatric Infectious Diseases congress* in Brussel.

De werken moeten worden ingediend vóór 4 mei 2009. Het reglement is beschikbaar op het internet adres www.vaccisurf.be. Voor alle bijkomende inlichtingen worden de kandidaten verzocht zich te wenden tot het secretariaat van : Prof. Dr. Anne Malfroot voorzitter van de jury van de Sabin Prize, Clinic of Pediatric Respiratory Diseases, Infectious Diseases and Travel Clinic, Cystic Fibrosis Clinic, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB) Laarbeeklaan 101 1090 Brussel • Tel: 02/477.57.65

OPZET VAX INFO

Vax Info wil de artsen praktische en concrete informatie over vaccinatie geven. Bovendien houdt het de arts op de hoogte over de standpunten van specialisten betreffende de nieuwste ontwikkelingen in verband met de vaccinatiepolitiek in België en op wereldvlak.

Alle gepubliceerde artikelen worden besproken door de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie. Auteurs noch experts worden voor hun medewerking vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen deze laatste.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

Verantwoordelijke uitgever : P. Trefois,
65 Sans Soucistraat - 1050 Brussel.

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

Elk nummer van Vax Info kan geraadpleegd worden op www.vaccisurf.be

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat, Sans Soucistraat 65, 1050 Brussel. Fax: 02/512 54 36. De vragen worden dan in een volgend nummer beantwoord door een lid van de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties».