

## HPV-vaccinatie weinig zinvol

Meer aandacht voor risicofactoren baarmoederhalskanker

*De auteurs zijn betrokken bij het project 'Preventie: maatwerk' van de LVG/NHG dat onder meer de uitvoering van het bevolkings-onderzoek baarmoederhals-kanker in de huisartsenpraktijk als aandachtspunt heeft.*

De combinatie van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker en vaccinatie van meisjes tegen het humaanpapillomavirus kost veel geld en levert betrekkelijk weinig op. De overheid kan het geld beter steken in onderzoek naar risicofactoren van de ziekte.

De Gezondheidsraad heeft de minister van VWS geadviseerd om vaccinatie tegen het humaanpapillomavirus (HPV) in te voeren voor meisjes. De raad denkt dat zo de morbiditeit en mortaliteit door baarmoederhalskanker kan worden gehalveerd, al ontbreekt daarvoor nog het bewijs.<sup>1</sup> Er klinken ook andere geluiden.

Zo zou HPV-vaccinatie onvoldoende werkzaam zijn, zou er mogelijk sprake zijn van (ernstige) bijwerkingen als tot anafylaxie kunnen leiden en is vaccinatie niet erg kosten-effectief.<sup>2 3</sup> Maar volgens de Gezondheidsraad heeft het onderzoek waarop deze argumenten zijn gebaseerd geen nieuwe gezichtspunten opgeleverd en dus ziet de raad geen reden om het advies aan de minister te herzien.<sup>4</sup>

Bij vaccinatie tegen HPV spelen drie problemen. Het eerste is een gebrek aan individualisatie. Veel onderzoeken zijn gebaseerd op grote aantallen patiënten die een interventie krijgen, terwijl de terugkoppeling naar het individu moeilijk is te maken. Een ander probleem is het beperkte inzicht in de pathofysiologie van het virus. Het derde probleem is de marketing: door de ontwikkeling van bepaalde medicijnen ontstaat door lobby opeens ook een vraag en een doelgroep.

Grote getallen

Bij preventie gaat het om het number needed to screen (NNS) en het number needed to vaccinate (NNV), ofwel het aantal personen dat onderzocht respectievelijk gevaccineerd moet worden om één sterfgeval door de aandoening te voorkomen. Het NNS is te berekenen aan de hand van de sterfte en de absolute risicoreductie van het preventieprogramma. Daarbij geldt  $NNS=1/\text{absolute risicoreductie}$ . Deze waarden zijn voor de meeste preventieprogramma's bekend.<sup>5</sup>

Het NNS voor het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker is 2560 uitstrijkjes (3600 oproepen bij een deelname van 70%) om per jaar één sterfgeval aan baarmoederhals-kanker te voorkomen (zie tabel 1). Dezelfde berekening voor HPV-vaccinatie levert een NNV op van 100.000, ongeveer de grootte van een leeftijdscohort. Bij een opkomstpercentage van 85% moeten jaarlijks 85.000 vaccinaties worden uitgevoerd om minder dan één sterfgeval te voorkomen (zie tabel 2). In combinatie met het bevolkingsonderzoek wordt het NNV dubbel zo groot.

Dat geldt ook voor het NNS: er zijn 5100 uitstrijkjes (7200 oproepen) nodig om één sterfgeval te voorkomen (zie tabel 3). Dat betekent dat de geplande opzet van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker aangevuld met HPV-vaccinatie een enorme inspanning van de gezondheidszorg vraagt. Er moeten grote aantallen meisjes (226.000) voor vaccinatie en twee keer zoveel vrouwen (7200) als in de huidige situatie worden uit-genodigd voor het bevolkingsonderzoek, met een zeer beperkte winst als we uitgaan van sterfte.

Schadelijke virussen

Het tweede probleem is het beperkte inzicht in de pathofysiologie van HPV. Van het virus zijn verschillende typen bekend waarvan er een aantal schadelijk is. De meeste vrouwen raken door seks besmet met HPV, maar het lichaam ruimt het virus vaak ook weer op. Onduidelijk is welke vrouwen het virus niet opruimen.

Heeft dit te maken met het virusaanbod door bijvoorbeeld wisselende contacten of met de weerstand van de vrouw? Zijn er kenmerken die meer inzicht geven in een groter risico op het persisteren van HPV? Denk bijvoorbeeld aan een vroege sexarchie, wisselende contacten, soa's, regelmatig fluor vaginalis, roken en HPV-gerelateerde infecties als wratten, mollusca, dermatofibromen en condylomen.

### 2. NNV bij HPV-vaccinatie

Aantal geboorten per jaar ongeveer 185.000, waarvan meisjes:	100.000
Incidentie baarmoederhalskanker per jaar <sup>3</sup>	5,8/100.000

### 1. NNS bij baarmoederhalskankerscreening

Sterfte door baarmoederhalskanker zonder screening/jaar	450
Sterfte in leeftijdsgroep 30-60 jaar (80% van totaal)	360
Bij risicoreductie door opsporing van 70% is absolute reductie van sterfte	252
Totaal aantal uitstrijkjes per jaar	650.000
Absolute risicoreductie/jaar 252/650.000	0,00039
Number Needed to Screen = 1/absolute risicoreductie	2560/jaar
Aantal vrouwen dat bij een deelnamepercentage van 70% moet worden opgeroepen	3600

NNS baarmoederhalskankerscreening bij vrouwen tussen 30-60 jaar.<sup>5</sup>

Sterfte zonder screening 50%; overeenkomend per jaar	2,9/100.000
Beschermingsgraad HPV 16/18-vaccin 70%. Resterende sterfte per jaar	1/100.000
NNV ter voorkoming van één sterfgeval per jaar	100.000
Aantal oproepen dat nodig is om 0,85 sterfgeval te voorkomen bij een opkomstpercentage van 85%	100.000

#### NNV bij HPV-vaccinatie zonder bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

Bekend is dat de cellulaire immuniteit die HPV moet klaren afneemt onder invloed van oestrogene hormonen. Daardoor persisteert HPV bij gebruik van orale anticonceptiva langer en daarmee neemt het risico op premaligne afwijkingen van de cervix toe. Dit risico wordt echter weer gecompenseerd door een afname van de incidentie van andere gynaecologische carcinomen.<sup>6</sup>

Een beslisregel zoals bij het inschatten van het cardiovasculaire risico en bij het risico op diepe veneuze trombose zou vrouwen kunnen identificeren die een groter risico lopen op baarmoederhalskanker.<sup>7 8</sup> Deze vrouwen zouden dan in aanmerking komen voor een uitstrijkje en HPV-diagnostiek. Inmiddels is wel bekend dat HPV-vaccinatie antistoffen oproept en dat vrouwen met persisterende HPV-infecties lage antistoftiters hebben.

Dat doet vermoeden dat het mogelijk is om bij aanwezigheid van HPV het immuunsysteem te activeren met een vaccinatie(serie), die het virus vernietigt. De vaccinatie kan dan zowel preventief (geïndiceerde preventie) worden ingezet bij vrouwen die HPV dragen zonder portioafwijkingen, als bij premaligne afwijkingen, zoals intra-epitheliale neoplasie. Als het virus dieper doordringt in de cervix, zal het immuunsysteem van de vrouw worden geactiveerd en is van vaccinatie weinig meer te verwachten.

Denk ook aan de partner van de vrouw. Een man met persisterende HPV infecteert steeds zijn echtgenote en heeft ook zelf een risico op maligniteiten in de anogenitale regio. Het zou niet verwonderlijk zijn als HPV behalve bij penis- en anuscarcinoom ook een rol speelt bij prostaatscarcinoom. Er is kortom meer inzicht nodig in de relatie tussen gastvrouw (en gastheer) en het persisteren van HPV om risicogroepen te identificeren en een beslisregel te ontwikkelen.

#### Onafhankelijkheid

Deskundigen worden uitgenodigd plaats te nemen in commissies, voordrachten te houden en onderzoeksaanvragen te beoordelen. Als opinieleiders vormen zij een belangrijke, invloedrijke doelgroep van de farmaceutische industrie. Gezien de belangrijke derde geldstroom in het wetenschappelijk onderzoek is het als onderzoeker moeilijk de geclaimde onafhankelijkheid vol te houden.

Daarnaast dreigt de invoering van HPV-vaccinatie een politieke keuze te worden die wordt gestuurd door angst voor actiegroepen of stemmenverlies. Nederland wil niet achterblijven als de rest van Europa wel overgaat tot vaccinatie tegen HPV. De politiek moet beseffen dat het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in andere landen minder goed is georganiseerd. De sterftcijfers voor baarmoederhalskanker zijn in Nederland zeer gunstig bij een relatief lang screeningsinterval van 5 jaar.<sup>9</sup>

#### Scenario's

Nederland heeft een aantal mogelijkheden. In de eerste optie blijft het huidige bevolkingsonderzoek gehandhaafd. Bij vrouwen met laaggradige afwijkingen aan de cervix volgt een HPV-bepaling. Bij een positieve uitslag wordt onderzocht of een vaccinatieschema effectief kan zijn. Verder handelen artsen volgens de bestaande richtlijnen. Voor vrouwen die moeilijk te bereiken zijn met het bevolkingsonderzoek is het te overwegen onderzoek op aanwezigheid van HPV in te voeren. Vrouwen uit deze groepen komen eventueel ook in aanmerking voor HPV-vaccinatie.

In de tweede optie wordt naast het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker HPV-vaccinatie ingevoerd. Grote aantallen meisjes en vrouwen worden opgeroepen. Het is te verwachten dat vanwege de vaccinatie de bereidheid afneemt om een uitstrijkje te laten

### 3. NNV bij HPV-vaccinatie én bevolkingsonderzoek

Aantal meisjes dat jaarlijks wordt geboren	100.000
Incidentie baarmoederhalskanker per jaar <sup>3</sup>	5,8/100.000
Sterfte met screening 30%. Dat komt overeen met:	1,74/100.000
Beschermingsgraad HPV 16/18-vaccin 70%. Resterende sterfte per jaar	0,52/100.000
NNV ter voorkoming van één sterfgeval per jaar 1/0,52 x 100.000	192.000
Aantal oproepen per jaar nodig bij een opkomst van 85%	226.000
Door afname van de morbiditeit met 50% wordt het NNS om één sterfgeval per jaar te voorkomen 2560/05	5100
Aantal vrouwen dat bij een deelnamepercentage van 70% moet worden opgeroepen.	7200

maken. Het oproepen en herinneren van vrouwen voor het bevolkingsonderzoek kost veel tijd, huisartsen haken af en de beschermingsgraad daalt nog verder. Andere HPV-typen gaan prevaleren boven HPV 16/18. De incidentie van baarmoederhalskanker neemt toe en vanwege het opheffen van de bestaande structuur wordt Nederland hekkensluiter in Europa op het gebied van baarmoederhalskanker (vergelijk ook de gang van zaken rond perinatale sterfte).

Nederland kan er ook voor kiezen algemene HPV-vaccinatie niet in te voeren: optie drie. Met het uitgespaarde geld wordt een onafhankelijk (cohort)onderzoek uitgevoerd naar risicofactoren voor baarmoederhalskanker. Dat levert een beslisschema op waarmee voor vrouwen een risicoscore is te berekenen:

- Als de risicoscore baarmoederhalskanker vrijwel uitsluit, krijgt de vrouw voorlichting. Verdere actie is niet nodig.
- Als de risicoscore baarmoederhalskanker niet uitsluit en op een laag risico duidt, komt de vrouw in aanmerking voor een uitstrijkje al dan niet aangevuld met HPV-screening. HPV-vaccinatie speelt mogelijk een rol bij laaggradige cervixafwijkingen en aanwezig HPV, dat blijkbaar onvoldoende immuun-respons oproept.
- Als de risicoscore een hoog risico op baarmoederhalskanker aangeeft, komt de vrouw in aanmerking voor een uitstrijkje en HPV-screening en regelmatige controles. HPV-vaccinatie kan een mogelijkheid zijn, ook zonder cervixafwijkingen of positieve HPV-screening.

#### Hielprik

Het schot hagel op baarmoederhalskanker wordt met deze optie ingeruild voor schieten met scherp. Dat biedt aanzienlijke voordelen: minder slachtoffers, lagere kosten en meer effectiviteit.

Mogelijk kunnen DNA-technieken in de toekomst de vatbaarheid voor bepaalde aandoeningen aangeven. Het DNA-profiel wordt na de geboorte middels de hielprik in kaart gebracht. Bepaalde HLA-typen zouden mogelijk een verhoogd risico geven op baarmoederhalskanker. Deze vrouwen worden vervolgens hun leven lang gecontroleerd. Wel is het zo dat iedereen een aantal potentieel schadelijke genen met zich meedraagt die maar zelden tot expressie komen. De meeste aandoeningen zijn op meerdere genen gelokaliseerd. Naast het genetisch materiaal is de omgeving van groot belang bij het krijgen en het beloop van een ziekte. Genetische typering lijkt voorlopig een weinig zinvolle optie.

Louwrens Boomsma, huisarts, wetenschappelijk medewerker NHG  
dr. Ton Drenthen, senior wetenschappelijk medewerker NHG  
Kees in 't Veld, huisarts, hoofd afdeling Implementatie NHG  
Correspondentieadres: [l.boomsma@nhg.org](mailto:l.boomsma@nhg.org); c.c.: [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl)

#### Samenvatting

- De invoering van HPV-vaccinatie kost veel geld en levert betrekkelijk weinig winst op.
- De overheid kan dat geld beter steken in onderzoek naar de risicofactoren van baarmoederhalskanker met als doel een risico-score te ontwikkelen.
- Zo wordt duidelijk welke vrouwen een hoog risico lopen (en die dus regelmatig moeten worden gecontroleerd) en welke vrouwen betrekkelijk weinig risico's lopen.
- Onderzoek moet uit-wijzen of HPV-vaccinatie kan worden ingezet bij vrouwen wiens lichaam die HPV niet opruimt.

#### PDF van dit artikel

Rapport Gezondheidsraad: [Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker](#)

#### Referenties:

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienummer 2008/08 of via [www.gr.nl](http://www.gr.nl).
2. Anonymus. Vaak allergische reactie na HPV-vaccin. Medisch Contact 2008; 63: 1461 (betreft CMAJ early online 1 sept 2008).
3. Kok IMCM de, Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, Leeuwen FE van, Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 2001-4.
4. Reactie Gezondheidsraad op referentie 3 via [www.gr.nl](http://www.gr.nl) geraadpleegd 5 september 2008.
5. Boomsma LJ, Lidt de Jeude CP van. 'Number Needed to Screen'; een hulpmiddel bij de beoordeling van preventieprogramma's. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144: 2345-8.
6. Appleby P, Beral V, Berrington de GA, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007; 70 (9599): 1609-1621.
7. NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement via [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
8. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose via [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
9. Boomsma LJ, Assendelft WJJ. De Belgische Aanbeveling cervixkanker-screening en de NHG-Standaard Cervixuitstrijken vergeleken. Huisarts Wet 2003; 46: 205-6.