

BAARMOEDERHALSKANKER EN VACCINATIE TEGEN HUMAAN PAPILLOMAVIRUS

In België zijn twee vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV) beschikbaar: Cervarix® en Gardasil®. Bij jonge vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie niet geïnfecteerd zijn met HPV 16 en/of 18, bieden deze vaccins bescherming tegen hooggradige cervicale dysplasie door deze HPV-types. Het meest kosteneffectief is de vaccinatie te focussen op pre-adolescente meisjes vóór hun eerste seksuele contacten. Er blijven evenwel nog veel onzekerheden in verband met de doeltreffendheid van de vaccinatie, maar ook in verband met ongewenste effecten. Screening blijft op dit ogenblik het belangrijkste instrument in de preventie van invasieve baarmoederhalskanker en sterfte, ook bij de gevaccineerde vrouwen.

In België zijn twee vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV) beschikbaar, Gardasil® en Cervarix®.

- Gardasil® bevat de L1-eiwitten van HPV types 6, 11, 16 en 18. Dit vaccin is geregistreerd voor

- preventie van hooggradige dysplasie van de baarmoederhals en de vulva, en van baarmoederhalskanker;

- preventie van externe genitale wratten. Gardasil® wordt terugbetaald (categorie b) voor meisjes die op het ogenblik van de eerste toediening minstens 12 jaar zijn, maar nog geen 16 jaar (situatie op 1 maart 2008). Het vaccinatieschema is: maand 0-2-6.

- Cervarix® bevat de L1-eiwitten van HPV types 16 en 18. Dit vaccin is geregistreerd voor

- preventie van hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie en van baarmoederhalskanker.

Cervarix® wordt niet terugbetaald (situatie op 1 maart 2008). Het vaccinatieschema is: maand 0-1-6.

In dit artikel wordt getracht de plaats van deze vaccins in de preventie van baarmoederhalskanker te duiden.

HPV-infectie en risico van baarmoederhalskanker

Bijna alle gevallen van baarmoederhalskanker worden veroorzaakt door een genitale infectie met oncogene stammen van HPV, overgedragen door seksueel contact. Minstens 13 HPV-types worden beschouwd als hoogrisico-oncogenen, waarbij de types 16 en 18 het meest frequent betrokken zijn bij het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. HPV 16 en 18 worden ook in verband gebracht met andere kankers, bv. ter hoogte van vulva en vagina, maar hierop wordt niet verder ingegaan.

Gardasil® bevat ook de HPV-types 6 en 11: deze worden beschouwd als laagrisico-oncogenen, en zijn verantwoordelijk voor het optreden van 90% van de genitale wratten (condyloma acuminata).

HPV-infecties zijn zeer frequent; de prevalentie is het hoogst bij vrouwen jonger dan 25 jaar (tot 15%). Slechts een kleine fractie van deze infecties persisteert voldoende lang om tot precancereuze letsels (cervicale intra-epitheliale neoplasie of CIN, zie glossarium) te leiden. Een groot

deel van deze precancereuze letsels, zelfs de hooggradige, zal spontaan regresseren; slechts bij een klein aantal vrouwen evolueren deze letsels tot baarmoederhalskanker.

In ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker worden HPV 16 en/of 18 gedetecteerd. In een aantal gevallen worden echter meerdere hoogrisico-oncogene HPV-types aangetroffen.

Screening

Regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) is een doeltreffend instrument in de preventie van baarmoederhalskanker. In België wordt screening om de 3 jaar aanbevolen bij vrouwen van 25 tot 64 jaar oud. Om een goede impact te hebben van een screeningsprogramma, moet er voldoende hoge participatie zijn (>85%) zodat ook de hoogrisicogroepen gescreend zouden worden. In België ligt de screeningsgraad veel lager, en bij de vrouwen die gescreend worden, gebeurt dit soms frequenter dan wordt aanbevolen. De ervaringen uit Groot-Brittannië, waar er een strikt geleid screeningsprogramma is met meer dan 85% participatie, leren ons dat screening de sterfte door baarmoederhalskanker met 60% terugbrengt; er werd een "Number Needed to Screen" berekend van 1.000 (om de 5 jaar gedurende 35 jaar), d.w.z. 1.000 vrouwen moesten om de 5 jaar worden gescreend gedurende 35 jaar, om één sterfte door baarmoederhalskanker te voorkomen.

Doeltreffendheid van de vaccins

Wat betreft de grootschalige studies naar de doeltreffendheid van de vaccins (de "fase III-studies") zijn voor Gardasil® op dit ogenblik de resultaten van twee studies gepubliceerd (FUTURE I en FUTURE II; gemiddel-

de follow-up van 3 jaar), voor Cervarix® de resultaten van één studie (PATRICIA; interim-analyse na gemiddelde follow-up van 14,8 maanden). Het primaire eindpunt in FUTURE I is cervicale dysplasie door HPV 16 en/of 18 (CIN 1, CIN2 of CIN3, zie glossarium); het primaire eindpunt in FUTURE II en PATRICIA is hooggradige cervicale dysplasie door HPV 16 en/of 18 (CIN2+, zie glossarium). De studies werden uitgevoerd bij vrouwen van 16 tot 26 jaar (voor Gardasil®) en vrouwen van 15 tot 25 jaar oud (voor Cervarix®). Om praktische en ethische redenen wordt hooggradige cervicale dysplasie als surrogaateindpunt verkozen voor evaluatie van de doeltreffendheid van de HPV-vaccins.

- De primaire doelgroep in de studies waren de *vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie nog niet in contact waren gekomen met de HPV-types in het vaccin aanwezig*. Bij deze vrouwen voorkómen de vaccins infectie met HPV-type 16 en 18, en is er evidentie dat vaccinatie voor meer dan 90% beschermt tegen HPV 16- of 18-gerelateerde hooggradige cervicale dysplasie (CIN2+, zie glossarium). Vermits na een eerste seksueel contact reeds heel wat meisjes met HPV besmet zijn, leidt men hieruit af dat de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie pre-adolescente meisjes zijn, vóór hun eerste seksuele contacten.
 - Bij *vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie waren geïnfecteerd met HPV 16 en/of 18* geeft het vaccin geen bescherming tegen hooggradige cervicale dysplasie door HPV 16 of 18, en heeft het vaccin geen effect op de snelheid van klaring van het virus. Het vaccin heeft dus wel een preventief, maar geen curatief effect.
- Wanneer in FUTURE I en II bij de hele groep van vrouwen die minstens één

vaccindosis hadden gekregen (onafhankelijk van HPV-status op het ogenblik van vaccinatie en eventuele aanwezigheid van letsels), gekeken werd naar de bescherming tegen hooggradige dysplasie door eender welk HPV-type, is er een bescherming van ongeveer 20%; een dergelijke analyse is momenteel niet beschikbaar voor Cervarix®.

Veiligheid van de vaccins

Ongewenste effecten van de vaccins betreffen vooral reacties ter hoogte van de injectieplaats, duizeligheid en meer zeldzaam koorts. Er dient benadrukt dat de ervaring nog beperkt is, zeker bij de doelgroep van het vaccin, de pre-adolescente meisjes. Strikte opvolging van het vaccin is dan ook een prioriteit.

Vragen die nog onbeantwoord zijn

- De gegevens over doeltreffendheid hebben op dit ogenblik enkel betrekking op precancereuze letsels, niet op baarmoederhalskanker zelf. Er is geen zekerheid dat de bescherming tegen de cervicale letsels zich vertaalt in een verhoudingsgewijze even grote bescherming tegen fatale invasieve ziekte.

- Er zijn bij pre-adolescente meisjes geen gegevens over doeltreffendheid van het vaccin in termen van preventie van infectie, of van histologische abnormaliteiten. Wel is er evidentie dat bij deze meisjes het immuunantwoord hoger is dan bij de vrouwen ingesloten in de hierboven vermelde studies.

- De beschermingsduur is onbekend. De maximale follow-up in de studies bedraagt 5 jaar. Een langere follow-up zal nodig zijn om te bepalen of een herhalingsvaccinatie gewenst is, en zo ja wanneer.

- De langetermijneffecten van vaccinatie op de epidemiologie van HPV-infectie zijn onbekend. Het zou kunnen dat door kruisbescherming tegen andere hoogrisico-oncogene HPV-types, de bescherming door de vaccins hoger is dan wat momenteel wordt verwacht. Anderzijds zou het ook kunnen dat door uitschakelen van HPV 16 en 18, er verschuiving optreedt naar andere hoogrisico-oncogene HPV-types. De huidige gegevens laten daarover geen besluiten toe.

- Cervarix® bevat het ASO4-adjuvansysteem [3-O-desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL)] en aluminiumzout: het immuunantwoord was met dit adjuvans hoger dan bij gebruik van hetzelfde vaccin met als adjuvans alleen een aluminiumzout. Het is evenwel niet bewezen dat dit zich vertaalt in een betere bescherming tegen cervicale dysplasie.

Nota

De referenties bij dit artikel zijn te vinden op onze website.

Glossarium

- CIN 1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 1*): milde dysplasie; wijst op HPV-infectie, maar wordt niet beschouwd als precancereus gezien minstens 70% van de letsels spontaan verdwijnen.

- CIN 2 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2*): matige dysplasie. Tot 40% van de letsels verdwijnt spontaan.

- CIN 3 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3*): ernstige dysplasie en carcinoma in situ.

- CIN2+ omhelst het geheel van CIN 2-letsels, CIN 3-letsels en baarmoederhalskankers.