

Implementatie van een HPV-vaccinatieprogramma in Vlaanderen



Karel Hoppenbrouwers
Zesde Valentijn Vaccinatiesymposium
Antwerpen – 15 februari 2008

Inhoud van de presentatie

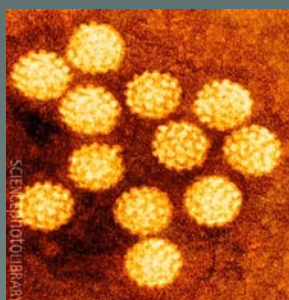
- **Achtergrondinformatie**
- **Aanbeveling HPV-vaccinatie van de Hoge Gezondheidsraad**
 - Inhoud van de aanbeveling
 - Rationale voor de aanbeveling
 - Aanbeveling in andere landen
- **Implementatie van HPV-vaccinatie in Vlaanderen**
 - Huidige toestand
 - Toekomst

Achtergrondinformatie: het virus

Het capside bestaat uit twee eiwitmoleculen, de zogenaamde

'late proteins': L1 en L2

Het genoom van het virus codeert voor zogenaamde 'early proteins': E1, E2, en E4 t.e.m. E7



Achtergrondinformatie: het virus

- **Classificatie gebeurt volgens genotype**: meer dan 120 HPV-types geïdentificeerd
- **Indeling HPV-types volgens voorkeurplaats**: cutane of mucosale types
- **Indeling HPV-types volgens kankerverwekkende eigenschappen**: hoog-risico (HR-HPV) en laag-risico (LR-HPV) types

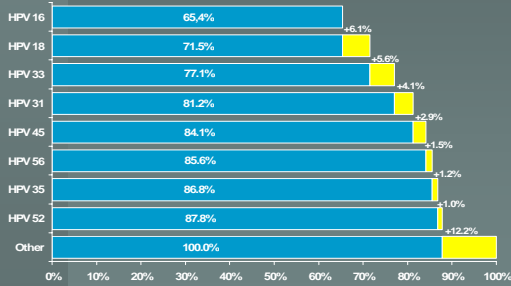
Achtergrondinformatie: het virus

- **Laag risico mucosale types**:
 - Condylomata acuminata, ...
 - Types 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor 90% van genitale wratten
- **Hoog risico mucosale types**:
 - Chronische infecties t.h.v. mucosa
 - CIN 1 (cervikaal intra-epitheliaal neoplasma)
 - CIN 2 of 3
 - Penis, vulva, vagina, hoofd-halsgebied
 - Types: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, ...

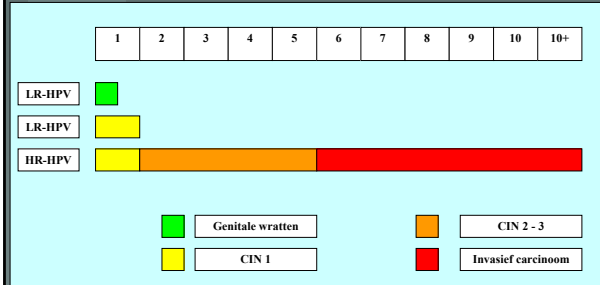
Achtergrondinformatie: relatie tussen virus en pathologie

- De **epidemiologische associatie tussen HPV-infectie en baarmoederhalskanker** (en de intraepitheliale lesies die er aan voorafgaan) is voldoende aangetoond.
- De **epidemiologische associatie tussen HPV-infectie en anogenitale tumoren en condylomata accuminata** is voldoende aangetoond.
- Hoog risico **HPV-infectie** gaat vrijwel **obligaat** vooraf aan baarmoederhalskanker, maar leidt **niet noodzakelijk** tot baarmoederhalskanker.

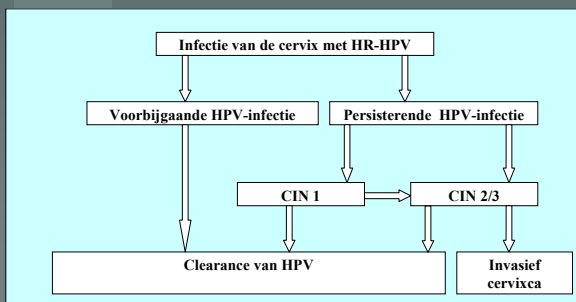
Cumulatieve proportionele bijdrage van 8 HPV-types aan cervixkanker in Europa en N-Amerika (Arbyn, 2007)



Achtergrondinformatie: tijdsverloop tussen infectie en afwijking



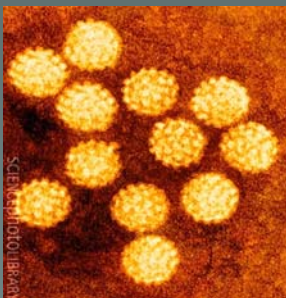
Achtergrondinformatie: progressie van infectie tot cervixkanker



Achtergrondinformatie: vaccin met virus-like particles (VLP)

- Neutraliserende epitopen bevinden zich op het L1 kapselproteïne
- Men brengt neutraliserende epitopen tot expressie via gistcellen/insectencellen, die vormen VLP's waarin neutraliserende epitopen goed tot expressie komen
- VLP's lijken op de ronde kapsels van virionen, maar bevatten geen DNA
- VLP's induceren antistoffen zonder zich te vermenigvuldigen → geen risico op infectie of kanker

Achtergrondinformatie: virus-like particles (VLP)



Achtergrondinformatie: HPV-vaccins

	GARDASIL®	CERVARIX®
TYPE VACCIN	VLP L1 proteïne	VLP L1 proteïne
SAMENSTELLING	HPV 6 20µg HPV 11 40µg HPV 16 40µg HPV 18 20µg	HPV 16 20µg HPV 18 20µg
VECTOR VOOR PRODUCTIE	Gistcellen	Insectencellen
ADJUVANS	Al hydroxyde sulfaat	ASO4
VACCINATIESCHEMA	0-2-6 maanden	0-1-6 maanden
PRODUCENT	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

Hoge Gezondheidsraad (www.health.fgov.be/CSH_HGR) Gardasil®: wetenschappelijke conclusies

- Gardasil® is veilig en immunogeen bij toediening aan vrouwen van 9 tot en met 26 jaar.
- Bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar, die nog geen contact hadden met een van de HPV-types van het vaccin, is aangetoond dat Gardasil® een hoge profylactische werkzaamheid kent tegen HPV 6/11/16/18 gerelateerde cervicale, vulvaire en vaginale intra-epitheliale lesies die kanker voorafgaan, alsook tegen genitale wratten gerelateerd aan dezelfde HPV-types.
- 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.

Hoge Gezondheidsraad Cervarix®: wetenschappelijke conclusies

- Cervarix® is veilig en immunogeen bij toediening aan vrouwen van 10 tot en met 55 jaar.
- Bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar, die nog geen contact hadden met een van de HPV-types van het vaccin, is aangetoond dat Cervarix® een hoge profylactische werkzaamheid kent tegen HPV 16/18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale lesies die kanker voorafgaan.
- In tegenstelling tot Gardasil® beschermt Cervarix® niet tegen genitale wratten veroorzaakt door de HPV-types 6 en 11.
- 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.

Hoge Gezondheidsraad Bijkomende gegevens

- Onderzoek over de profylactische werkzaamheid van deze vaccins bij vrouwen ouder dan 25 jaar (Cervarix®) of ouder dan 26 jaar (Gardasil®) is lopende.
- Personen besmet met één of meerdere HPV-types die in het vaccin vervat zitten, kunnen door vaccinatie nog bescherming genieten tegen klinische letsels door de andere HPV-types van het vaccin waarmee zij niet besmet zijn.
- Groeiende evidentie van kruisreactie en kruisbescherming tegenover HPV-types die niet in de vaccins vervat zitten (vb. types 31, 45, 52 en 58).

Hoge Gezondheidsraad Bijkomende gegevens

- Effecten op de lange termijn worden geëvalueerd, in termen van antistoffiters (momenteel tot 60 maanden) en van profylactische werkzaamheid (momenteel tot 48 maanden). Boosterdosissen nodig?
- Geen bewezen klinische effectiviteit bij jongens en mannen. Wel goede immunogeniciteit bij jongens van 9 tot en met 15 jaar.
- Vlaamse Gemeenschap: ongeveer de helft van de 17-18-jarigen heeft ervaring met geslachtsgemeenschap, met eerste ervaring gemiddeld op 15,5 jaar

Hoge Gezondheidsraad Aanbeveling

- Bij introductie van HPV-vaccinatie moet baarmoederhalsscreening op een systematische wijze verder worden georganiseerd.
- Algemene profylactische vaccinatie van jaarlijks één jaarcohort meisjes tussen 10 t.e.m. 13 jaar, volgens randvoorwaarden die nu gelden voor HBV vaccinatie van pre-adolescenten.
- Bijkomende profylactische (inhaal)vaccinatie van volledige jaarcohortes tot en met de leeftijd van 15 jaar overwegen. Vergroten en versnellen populatie-effect.

Hoge Gezondheidsraad Aanbeveling

- Aanbod tot vaccinatie kan door behandelend arts aan vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die nog geen seksueel contact gehad hebben.
- Behandelende arts oordeelt op individuele basis over zinvolheid van vaccinatie bij vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die reeds seksuele betrekkingen gehad hebben.
- Registratie van resultaten baarmoederhalsscreening, HPV-vaccinaties, kankergevallen.
- Bewaking van circulerende HPV-types om eventuele verschuiving naar andere HPV-types tijdig op te sporen.

Aanbevelingen enkele andere landen

LAND	ALGEMENE VACCINATIE	INHAALVACCINATIE
CDC	♀ 11-12 jaar	♀ 13-26 jaar (ongeacht HPV-blootstelling)
Frankrijk	♀ 14 jaar	♀ 15-25 jaar (geen of ≤ 1j na 1e seks)
Luxemburg	♀ 11-12 jaar	♀ 13-18 jaar
Noorwegen	♀ 11-12 jaar	♀ 13-16 jaar
Duitsland	♀ 12-17 jaar	
Italië	♀ 12 jaar	
Oostenrijk	♀ + ♂ 9-15 jaar	♀ vóór start van seksuele activiteit

Implementatie van HGR aanbeveling Toestand 15 februari 2008

- Gardasil®: RIZIV-regeling voor 12- tot en met 15-jarigen sinds 1 november 2007
- Voor Cervarix® wordt een identieke RIZIV-regeling verwacht in het najaar 2008
- Sommige ziekenfondsen, openbare besturen, e.d. doen bijkomend het aanbod van 1 of meerdere dosissen van een HPV-vaccin voor adolescenten en jonge vrouwen

Implementatie van HGR aanbeveling Toekomst

- Algemene profylactische vaccinatie van jaarlijks één jaarcohorte meisjes tussen 10 t.e.m. 13 jaar
 - Samenwerking tussen federale overheid en gemeenschappen, via een regeling uit te werken in de interministeriële conferentie
 - Taakverdeling CLB, huisarts/kinderarts/gynecoloog
 - Randvoorwaarden voor uitvoering van het programma
- Eventueel catch-up vaccinatieprogramma voor meisjes van 14 jaar tot en met 15 jaar (of ouder?)
- Vaccinatie van vrouwen ouder dan 26 jaar?