

Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma

I.M.C.M.de Kok, J.D.F.Habbema, M.J.E.Mourits, J.W.W.Coebergh en F.E.van Leeuwen

Minister Klink van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wil vanaf september 2009 starten met het landelijk vaccinatieprogramma tegen het Humaan papillomavirus (HPV). Dat blijkt uit zijn brief aan de Tweede Kamer van 8 juli jongstleden (www.minvws.nl/kamerstukken/pg/2008/vaccinatie-tegen-baarmoederhalskanker.asp). Hij volgt hiermee het advies van de Gezondheidsraad op om HPV-vaccinatie voor 12-jarige meisjes in het Rijksvaccinatieprogramma op te nemen. Voor meisjes van 13-16 jaar oud wordt door de raad een inhaalprogramma geadviseerd.¹ Onlangs gingen Van Rossum et al. in dit tijdschrift in op de achtergronden van deze vaccinatie.²

Wij hebben grote bezwaren tegen opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma op zo korte termijn. Op basis van de 7 criteria die de Gezondheidsraad hanteert bij zijn advies¹ beargumenteren wij dat aan 5 daarvan onvoldoende wordt voldaan en dat de minister en de Tweede Kamer beter kunnen wachten met het nemen van een dergelijk besluit. De 7 criteria staan in de tabel.

GAAT HET OM EEN ZIEKTE DIE ERNSTIG IS VOOR INDIVIDUEN EN DIE EEN OMVANGRIJKE GROEP TREFT?

Baarmoederhalskanker is een ernstige ziekte, maar is in Nederland in de laatste decennia, en ook nog in de laatste jaren, steeds zeldzamer geworden. In 2005 werd bij 687 vrouwen de diagnose 'baarmoederhalskanker' gesteld en in 2007 stierven 204 vrouwen als gevolg van deze ziekte (bron: Nederlandse Kankerregistratie; www.ikcnet.nl). Dit betrof onder de vrouwelijke populatie 0,3% van de totale sterfte en 1,8% van de sterfte onder de 50 jaar (bron: Centraal Bureau voor de Statistiek; www.cbs.nl).

Nederland is een van de landen met een effectief en efficiënt screeningsprogramma.^{3,4} Hierdoor zijn de incidentie en de sterfte in ons land internationaal gezien zeer laag: de op wereldniveau gestandaardiseerde cijfers ('world standardised rate; WSR) bedragen voor ons land respectievelijk 5,8 en 1,6 per 100.000 vrouwen per jaar (bron: www.ikcnet.nl), terwijl de WSR voor de wereldwijde variatie in incidentie 2-69 per 100.000 bedraagt en in mortaliteit 1-56 per 100.000 (www.dep.iarc.fr; doorklikken op 'GLOBOCAN 2002'). In Nederland wordt niet door alle vrouwen aan het bevolkingsonderzoek deelgenomen, en veel van de sterfte aan baarmoederhalskanker vindt plaats bij vrouwen die niet of niet volledig zijn gescreend.⁵

STAAT VAST DAT VACCINATIE WERKZAAM IS IN HET VOORKÓMEN VAN ZIEKTE OF HET REDUCEREN VAN SYMPTOMEN?

Effectiviteit van vaccinatie. De effectiviteit van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker is nog niet aangetoond. De Gezondheidsraad is optimistisch, maar heeft nog geen bewijzen. Een aantal trials waarin de beschikbare vaccins onderzocht worden, hebben tot op heden een follow-up van ongeveer 6 jaar, en vanwege de lange tijd tussen het optreden van de HPV-infectie en het ontstaan van kanker is dit te kort om de effectiviteit tegen baarmoederhalskanker na te gaan. Bij dit gebrek aan informatie schat de Gezondheidsraad de uiteindelijke effectiviteit van het vaccin tegen baarmoederhalskanker op maximaal 54%. De raad gaat daarbij uit van een werkzaamheid tegen HPV16/18-infecties van 90%, een niet-selectieve opkomst voor de vaccinatie van 85% en het gegeven dat 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker door HPV16/18 veroorzaakt wordt.¹ Vaccinatie met een van de 2 thans beschikbare vaccins, Gardasil, bleek na 6 jaar bij HPV16/18-negatieve vrouwen van 15-26 jaar voor 98% (95%-BI: 93-100) te beschermen tegen afwijkingen die gepaard gaan met een verhoogd risico op baarmoederhalskanker en die samengaan met HPV16/18, dat wil zeggen cervicale intra-epitheliale neoplazie (CIN) graad 2/3 en adenocarcinoma in situ.⁶ Tegen alle afwijkingen ernstiger dan of gelijk aan CIN graad 1, dus ook tegen niet-HPV16/18-gerelateerde afwijkingen, werd de werkzaamheid geschat op 31% (95%-BI: 0-57).⁷ Aangezien wij ervan uitgaan dat bijna alle 12-jarige meisjes HPV16/18-negatief zijn, zijn deze laatste

Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Mw.drs.I.M.C.M.de Kok en hr.prof.dr.J.D.F.Habbema, epidemiologen; hr.prof.dr.J.W.W.Coebergh, sociaal-geneeskundige en epidemioloog (tevens: Integraal Kankercentrum Zuid, sectie Onderzoek, Eindhoven).

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Gynaecologie, Groningen.

Mw.prof.dr.M.J.E.Mourits, gynaecologisch oncoloog.

Nederlands Kanker Instituut, afd. Epidemiologie, Amsterdam.

Mw.prof.dr.ir.F.E.van Leeuwen, epidemioloog.

Correspondentieadres: mw.drs.I.M.C.M.de Kok (i.dekok@erasmusmc.nl).

7 criteria die de Gezondheidsraad hanteert bij een advies over opname van een vaccin in een programma voor bevolkingsvaccinatie²

ziektelast

1 gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?

effectiviteit

2 staat het vast dat vaccinatie werkzaam is bij het voorkómen van ziekte of het reduceren van symptomen?

veiligheid

3 doen bijwerkingen van de vaccinatie afbreuk aan de positieve gezondheidseffecten?

aanvaardbaarheid

4 staat de last van de vaccinatie in redelijke verhouding tot de gezondheidswinst?

5 staat de last van het totale vaccinatieprogramma met deze vaccinatie erbij in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst?

doelmatigheid

6 is de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig ten opzichte van andere mogelijkheden van preventie?

prioriteit

7 wordt met opname van deze vaccinatie in het vaccinatieprogramma het op dit moment urgentste volksgezondheidsbelang gediend?

gegevens het interessantst. Deze resultaten zijn echter afkomstig uit slechts één trial, die een follow-up van maar 4 jaar had; bovendien zijn ze onzeker door kleine onderzoeks aantallen. Omdat de werkzaamheid sterk afneemt in een populatie waar HPV16/18 aanwezig is,⁶ zal vaccinatie van meisjes van 13-16 jaar, die voor een deel al seksueel actief zijn en daardoor misschien al geïnfecteerd (www.seksonderje25e.nl/resultaten_sept/index2.html), minder effectief zijn dan die van 12-jarigen.

Herhaalvaccinaties. De Gezondheidsraad geeft aan dat er op termijn één, maar mogelijk ook meer herhaalvaccinaties noodzakelijk kunnen zijn.¹ Bij de berekening van doelmatigheid in het geval van revaccinatie gaat de raad uit van slechts één herhaalvaccinatie op 30-jarige leeftijd; het scenario van meerdere herhaalvaccinaties wordt niet berekend. Omdat de noodzaak en de effecten hiervan in de beschikbare literatuur door de beperkte follow-up nog niet bekeken konden worden, zullen ook gevaccineerden in de toekomst deel moeten nemen aan het conventionele screeningsprogramma. Aangezien een kwart van de populatie met het huidige screeningsprogramma niet bereikt wordt, en het daarbij gaat om een hoogrisicogroep voor baarmoederhalskanker,^{3 8} is de aanname van de Gezondheidsraad dat 100% van de vrouwen opkomt bij revaccinatie naar onze mening onrealistisch.

Typevervanging. Bij vaccinatie tegen de HPV-typen 16 en 18 kan een toename optreden van infecties met niet-vaccinatiegerelateerde hoogrisico-HPV-typen ('typevervanging'; 'type replacement'), wat zou kunnen leiden tot een verminderde

effectiviteit van het vaccin. Voor wat betreft de typevervanging merkt de Gezondheidsraad op dat deze potentiële problemen zich in de praktijk wellicht zullen manifesteren en beveelt daarvoor monitoring aan.¹

Effect op screening. Het is opmerkelijk dat de raad de eventuele aanpassing van de huidige screening op baarmoederhalskanker niet in het advies behandelt. Doordat vaccinatie de HPV16/18-positieve afwijkingen aan de baarmoederhals voorkómt, 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.⁹ 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.

DOEN BIJWERKINGEN VAN DE VACCINATIE AFBREUK AAN DE POSITIEVE GEZONDHEIDSEFFECTEN?

In het advies wordt onzes inziens het huidige gebrek aan data over veiligheid van de vaccins onvoldoende serieus genomen. Zo schrijft de raad dat de bijwerkingen op lange termijn inderdaad onbekend zijn, maar dat het gebruik van steeds zuiverder vaccins bij subgroepen tot immunologische bijwerkingen zou kunnen leiden. In de trial met Gardasil hadden gevaccineerde vrouwen 2,5 keer zo vaak klachten die zouden kunnen wijzen op immunologisch gemiddelde aandoeningen als vrouwen die een placebo hadden ontvangen.¹ Vanwege de kleine aantallen is deze factor echter onzeker en kan in een grotere populatie groter dan wel kleiner blijken te zijn. De raad meent dat op deze potentiële problemen in de praktijk moet worden gelet via monitoring na invoering van de vaccinatie. Dit laatste verbaast ons temeer omdat het voorstel is om meisjes van 12 jaar te gaan vaccineren, terwijl er in de trials over deze leeftijdsgroep nauwelijks gegevens zijn. 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.

Een bijkomend voordeel van uitstel van vaccinatie is dat er intussen langduriger follow-upgegevens beschikbaar komen van personen in de reeds gevaccineerde populaties in andere landen. Daarbij moet worden opgemerkt dat zelfs zeldzame ernstige bijwerkingen van het vaccin consequenties kunnen hebben voor de verhouding tussen risico's en baten, aangezien baarmoederhalskanker ook een zeldzame aandoening is.

IS DE KOSTEN-EFFECTIVITEITVERHOUDING GUNSTIG TEN OPZICHTE VAN ANDERE MOGELIJKHEDEN VAN PREVENTIE?

De kosten-effectiviteitsverhouding van HPV-vaccinatie ligt boven de drempelwaarde van kosteneffectiviteit en is veel minder gunstig dan bijvoorbeeld de kosten-effectiviteitsverhouding van screening op baarmoederhalskanker.¹ Minister Klink geeft in zijn brief aan de Tweede Kamer aan dat het uitgangspunt voor uiteindelijke toevoeging van het vaccin aan het Rijksvaccinatieprogramma is dat de vaccinatie kosten-effectief moet kunnen worden uitgevoerd (www.minvws.nl/kamerstukken/pg/2008/vaccinatie-tegen-baarmoederhalskanker.asp). Echter, iedere berekening van de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie berust op aannamen, omdat de effectiviteit niet bekend is. Zelfs onder zeer gunstige assumpties, namelijk dat het vaccin levenslang zou beschermen en dat er geen typevervanging optreedt, is de kosten-effectiviteitsratio voor vaccinatie hoger dan de in Nederland gehanteerde drempelwaarde van kosteneffectiviteit van € 20.000,- per gewonnen voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar (QALY); die varieert namelijk, afhankelijk van het model, van € 21.000,- tot € 30.000,- per gewonnen QALY.¹ De schatting van de kosten-effectiviteitsverhouding van het huidige screeningsprogramma, die varieert van € 600,- tot € 3400,- per gewonnen QALY, is vele malen gunstiger dan die van vaccinatie.¹ Indien te zijner tijd herhaalvaccinaties nodig blijken te zijn, komen de kosten per gewonnen QALY nog hoger te liggen. De Gezondheidsraad onderkent dit, maar geeft desondanks een positief advies.

DISCUSSIE OVER DE PRIORITEIT

Gezien de bovengenoemde argumenten vinden wij invoering van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma per 1 september 2009 onwenselijk. De snelheid waarmee deze invoering wordt voorgesteld staat in schril contrast met de zorgvuldige introductie van andere landelijke preventieprogramma's, zoals het bevolkingsonderzoek op dikke darmkanker, terwijl dikkedarmkanker toch een aandoening is waaraan jaarlijks 4500 mensen sterven en waarvoor een weinig belastende screeningstest bestaat, die het bevolkingsonderzoek waarschijnlijk zelfs kosteneffectiever maakt dan de screening op borst- of baarmoederhalskanker. Nadat de effectiviteit in sterftereductie van dit bevolkingsonderzoek op dikkedarmkanker al in de jaren negentig van de vorige eeuw was aangetoond, werd voor een Nederlands screeningsprogramma gepleit in 2002 en in 2004, en lopen er sinds 2006 3 proefbevolkingsonderzoeken in de regio's Amsterdam, Nijmegen en Rotterdam. Er worden geen landelijke besluiten genomen vóór de resultaten uit deze trials bekend zijn.¹⁰

Finland is sterk vergelijkbaar met Nederland wat betreft

de zorgvuldige besluitvorming over preventie van kanker. In Finland vindt men het nog te vroeg om nu reeds een landelijke HPV-vaccinatie in te voeren. Een werkgroep van het National Public Health Institute in Helsinki voert de komende jaren een gerandomiseerd onderzoek uit bij 60.000 schoolkinderen (jongens en meisjes van 14 à 15 jaar oud); de eerste resultaten van deze trial worden in 2012-2014 verwacht (www.ktl.fi/portal/suomi/osastot/roko/ajankohtaista).

Ook in Nederland vindt doorgaans het opnemen van een vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma niet lichtvaardig plaats. Zo stelt de Gezondheidsraad dat vóór invoering geheel of gedeeltelijk aan 7 criteria moet worden voldaan.¹ Zoals wij hebben aangegeven, zijn wij van mening dat landelijke invoering van een HPV-vaccinatie per 1 september 2009 te vroeg is, omdat aan 5 van deze 7 criteria van de Gezondheidsraad nog niet of niet volledig wordt voldaan.

Ons inziens heeft de Nederlandse vrouwelijke bevolking geen baat bij haastige invoering van HPV-vaccinatie, maar bij een goed opgezet onderzoek onder 12-jarigen, waarbij men aan alle aspecten van vaccinatie zoals hierboven beschreven aandacht zal moeten besteden. Bovendien zal in de loop van de komende jaren meer kennis worden verkregen over effectiviteit en neveneffecten door langere follow-up in de lopende trials. Dan zal een beter antwoord op veel van bovenstaande vragen gegeven kunnen worden en kan gedegen besluitvorming plaatsvinden over invoering en organisatie van HPV-vaccinatie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: prof.dr.J.D.F. Habbema en mw.dr.s.I.M.C.M.de Kok nemen binnen hun aanstelling aan het Erasmus MC deel aan onafhankelijk wetenschappelijk contractonderzoek met GlaxoSmithKline.

Aanvaard op 18 augustus 2008

Literatuur

- 1 Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
- 2 Rossum TGJ van, Melker HE de, Houweling H, Voordouw ACG, Meijer CJLM, Helmerhorst ThJM, et al. Vaccins tegen Humaan papillomavirus (HPV); tussen registratie en implementatie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:987-92.
- 3 Rebolj M, Ballegooijen M van, Berkens LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2007;120:806-12.
- 4 Aa MA van der, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer.* 2008;122:1854-8.

- 5 Aa MA van der, Schutter EM, Looijen-Salamon M, Martens JE, Siesling S. Differences in screening history, tumour characteristics and survival between women with screen-detected versus not screen-detected cervical cancer in the east of the Netherlands, 1992-2001. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139:204-9.
- 6 Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-8.
- 7 Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107:18-27.
- 8 Oortmarssen GJ van, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer.* 1991;64:559-65.
- 9 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S26-34.
- 10 Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Amsterdam: Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds; 2004.

Abstract

Insufficient basis for the inclusion of Human papillomavirus vaccination in the National Immunisation Programme in the Netherlands. – The Dutch Minister of Health, Welfare and Sport intends to implement Human papillomavirus (HPV) vaccination for 12-year-old girls and catch-up vaccination for 13-16 year old girls, as part of the National Immunisation Programme from September 2009 onwards. However, due to a well-organised screening programme, cervical cancer is not an important public health problem in the Netherlands any more, which limits the possible impact of HPV vaccination. Vaccine trials thus far have involved a relatively small number of participants with limited follow-up, so the efficacy of the vaccine in preventing cervical cancer is not yet known. There are no data on frequency and severity of possible adverse events and the vaccine has not yet been tested in the intention-to-vaccinate group of 12-year-old girls. Even when we assume that HPV16/18-related cervical cancer is prevented on a lifelong basis, the cost-effectiveness ratio of HPV vaccination is estimated not to be favourable. In conclusion, HPV vaccination does not seem to be urgent in the Netherlands. Therefore we advise studying the safety in 12-year-old girls first while at the same time waiting for the longer follow-up results of ongoing trials. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:2001-4