

Gronden voor opname van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in het Rijksvaccinatieprogramma

J. van der Noordaa en H. Houweling

In dit tijdschrift hebben De Kok et al. onlangs kritisch commentaar geleverd op het advies van de Gezondheidsraad over vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Ook spraken zij zich uit over het op dat advies gebaseerde principebesluit van de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport (VWS) om de vaccinatie per september 2009 op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) (www.gr.nl/pdf.php?ID=1700&p=1).^{1,2} De auteurs vinden dat aan 5 van de 7 criteria voor opname van de vaccinatie in het RVP niet is voldaan en stellen voor het besluit uit te stellen. De argumenten die de auteurs daarvoor aandragen vinden wij niet overtuigend.

TE BEHALEN GEZONDHEIDSWINST

Een belangrijk verschil tussen het commentaar van De Kok et al. en het advies van de Commissie Bestrijding Baarmoederhalskanker betreft de beoordeling van de te behalen gezondheidswinst. De Kok et al. betogen dat het aantal nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker en de sterfte aan deze ziekte door een effectief en efficiënt screeningsprogramma met behulp van uitstrijkjes zeer laag zijn geworden. Baarmoederhalskanker is volgens hen weliswaar een ernstige ziekte, maar is steeds zeldzamer geworden. De suggestie die zij daarmee wekken, is dat baarmoederhalskanker in Nederland geen probleem voor de volksgezondheid meer is en vaccinatie dus onnodig. De commissie is het daar niet mee eens: elk jaar doen zich ongeveer 700 nieuwe gevallen voor en sterven zo'n 200 vrouwen. Het screeningsprogramma is weliswaar effectief gebleken, maar kan een belangrijk deel van de vrouwen niet of onvoldoende bereiken. Ongeveer de helft van de sterfte doet zich voor onder vrouwen die niet gescreend zijn. Vaccinatie in een publiek programma, waarvan een hoge vaccinatiegraad verwacht mag worden, biedt een kans juist ook die vrouwen te bereiken.

Anders dan bij de screening gaat het bij vaccinatie om primaire preventie. Zoals Boeke in een eerder commentaar op het advies in dit tijdschrift benadrukte, kan vrouwen zodoende veel leed, samenhangend met afwijkende uit-

strijken, benodigd aanvullend onderzoek en behandeling, bespaard blijven.³

Opname van de vaccinatie in het RVP werd zorgvuldig getoetst aan de 7 daarvoor opgestelde criteria. In het advies 'Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker' geeft de Gezondheidsraad een gedetailleerde verantwoording van zijn positioneel advies aan de minister van VWS. Uitstel van vaccinatie zou veel vermijdbaar leed en op termijn jaarlijks ruim 300 vermijdbare ziektegevallen en ongeveer 100 vermijdbare sterfgevallen impliceren.⁴ De commissie heeft deze te behalen gezondheidswinst zwaar gewogen.

WERKZAAMHEID VAN DE VACCINS

Als grond voor uitstel van vaccinatie voeren De Kok et al. aan dat definitief bewijs van de werkzaamheid van de vaccins ontbreekt. Dit is juist, ook de commissie heeft in haar advies daarop gewezen. Dat definitieve bewijs kan er ook nog niet zijn, want de vaccintrials lopen pas ongeveer 8 jaar en de gemiddelde incubatietijd tussen HPV-infectie en baarmoederhalskanker bedraagt 15-20 jaar. In de trials is wel werkzaamheid aangetoond tegen infectie met humaan papillomavirus (HPV) en voorloperafwijkingen, ook wel 'hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 en 3' (CIN 2+) genoemd, maar niet tegen baarmoederhalskanker zelf.

De Kok et al. vermelden niet dat voor het ontstaan van voorloperafwijkingen het virus vereist is en dat deze voorloperafwijkingen een essentiële stap zijn in het ontstaan van baarmoederhalskanker. Het is dan ook moeilijk voor te stellen hoe, zonder virus en zonder deze tussenstadia, toch baarmoederhalskanker zou kunnen ontstaan. Op grond hiervan mag men aannemen dat de vaccins ook werkzaam zijn tegen baarmoederhalskanker, het uiteindelijke doel van de vaccinatie. Of dit inderdaad zo werkt, zal echter pas bij grootschalig gebruik van het vaccin en in langjarig epidemiologisch onderzoek kunnen blijken.

Een kader om de werkzaamheid van HPV-vaccins te kunnen beoordelen aan de hand van het effect op CIN 2+-afwijkingen en persisterende HPV-infecties is al in 2003 opgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie.⁴ De commissie heeft dit beoordelingskader overgenomen.

De Kok et al. wijzen er, net als de commissie, op dat de trials naar werkzaamheid zijn uitgevoerd bij meisjes en vrouwen van 15 jaar en ouder, en niet bij meisjes van 12 jaar,

Hr. em. prof. dr. J. van der Noordaa, viroloog, Almere.
Gezondheidsraad, Postbus 16.052, 2500 BB Den Haag.
Hr. dr. H. Houweling, arts-epidemioloog.
Correspondentieadres: hr.dr.H.Houweling (hans.houweling@gr.nl).

de doelgroep van vaccinatie. In die laatste leeftijdsgroep zijn er wel gegevens over de immunoreactie na vaccinatie, maar niet over het effect op de infectie en voorloperafwijkingen. Op grond van dit zogeheten brugonderzoek concludeert de commissie dat werkzaamheid van het vaccin ook bij meisjes van 9-15 jaar verondersteld mag worden. Brugonderzoek maakt werkzaamheid waarschijnlijk op grond van een bekend verband met serologische parameters.

De commissie concludeert dat het indirecte karakter van dit bewijs het noodzakelijk maakt dat vaccinatie gepaard gaat met onderzoek bij groepen gevaccineerde meisjes en jonge vrouwen naar de werkzaamheid tegen persisterende HPV-infectie en voorstadia van baarmoederhalskanker. De Kok et al. willen echter aanvullend onderzoek onder 12-jarige meisjes afwachten. Het wordt daarbij niet helemaal duidelijk of zij alle finesses van hun stellingname voldoende hebben doordacht. Aan het eind van hun commentaar stellen zij dat 'een goed opgezet onderzoek onder 12-jarigen' nodig is 'waarbij men aan alle aspecten van vaccinatie zoals hierboven beschreven aandacht zal moeten besteden'. De commissie heeft zich afgevraagd of een dergelijk onderzoek uitvoerbaar is en komt tot de conclusie dat dat niet zo is. Baarmoederhalskanker en de meer gevorderde voorstadia daarvan treden immers vrijwel niet op in deze leeftijdsgroep, terwijl de vroege voorstadia bij jonge leeftijd nauwelijks voorspellende betekenis hebben. Er zijn bovendien normatieve argumenten tegen dergelijk onderzoek: het zou betekenen dat grote groepen jonge meisjes regelmatig aan inwendig onderzoek zouden moeten worden blootgesteld.

Tenslotte merken wij op dat de auteurs ten onrechte het artikel van Mao et al. aanhalen om te onderbouwen dat de effectiviteit van vaccinatie lager zou zijn dan door de commissie is geschat. Dat onderzoek is namelijk uitgevoerd met een vaccin dat uitsluitend gericht was tegen HPV-16 en niet tegen HPV-16 en HPV-18.⁵

DUUR VAN DE BESCHERMING

Over de duur van de bescherming valt vooralsnog weinig met zekerheid te zeggen. De onderzoeksgegevens laten een hoge antistoftiter zien 6 jaar na vaccinatie. De aard van de immunologische reactie, met name de sterke antistofrespons, doet vermoeden dat de opgewekte immuniteit lang zal aanhouden. Positief is ook de bevinding dat er immunologisch geheugen ontstaat. De bescherming zal echter tientallen jaren moeten duren. De noodzaak van revaccinatie kan op dit moment dan ook niet worden uitgesloten.

De auteurs noemen de vooralsnog bestaande onzekerheid over de duur van de bescherming als reden dat ook gevaccineerden in de toekomst deel zullen moeten blijven nemen aan het conventionele screeningsprogramma. Dat is op zichzelf niet zo: het noodzaakt tot monitoring en zo

nodig herhalingsvaccinatie. Een ander gegeven maakt deelname aan het screeningsprogramma van gevaccineerde meisjes en vrouwen echter voorlopig wél noodzakelijk: de huidige generatie vaccins is niet werkzaam tegen alle hoogrisico-HPV-typen. Op termijn worden vaccins verwacht die tegen meer virustypen werkzaam zijn.

VEILIGHEID VAN VACCINEREN

Voor de commissie was de veiligheid van de vaccinatie een kardinaal punt. Zij heeft alle relevante beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur nauwgezet bestudeerd en door middel van hoorzittingen de fabrikanten ook bevestigd met betrekking tot niet-gepubliceerde gegevens.

Het bijwerkingsprofiel van de beide HPV-vaccins geeft geen aanleiding tot ongerustheid. Maar er zijn nog relatief weinig gegevens over de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie, meisjes van 12 jaar, en er zijn geen gegevens over de lange termijn. Eventuele zeldzame bijwerkingen kunnen alleen aan het licht komen door grootschalige toepassing. In het advies wordt daarom postmarketing-surveillance als onlosmakelijke voorwaarde verbonden aan invoering van de vaccinatie, zodat aanvullende gegevens over bijwerkingen kunnen worden verzameld.

De commissie heeft gezocht naar aanwijzingen voor een eventuele afwijkende immunologische reactie – vanwege de puberteit – bij jonge meisjes vergeleken met de groepen oudere meisjes en jonge vrouwen waarover meer veiligheidsgegevens beschikbaar zijn. Voor zo'n reactie zijn geen aanwijzingen gevonden, maar zorgvuldige monitoring na invoering blijft nodig, omdat immuunziekten, bijvoorbeeld sommige vormen van diabetes, zich nogal eens openbaren juist rond de leeftijd waarop gevaccineerd gaat worden.

KOSTENEFFECTIVITEITSANALYSE

De Gezondheidsraad schat de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie op € 21.000-30.000,- per voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar (QALY). Dat is weliswaar hoger dan de vaak gehanteerde grenswaarde van € 20.000/QALY, maar deze berekeningen waren gebaseerd op de apothekersprijs van de vaccins voor individueel gebruik. Het is nu al zeker dat de prijs, en daarmee de kosteneffectiviteitsverhouding, bij grootschalige toepassing en publieke aanbesteding aanmerkelijk lager zal zijn. De commissie heeft dat in haar advies duidelijk aangegeven. De Kok et al. doen het echter voorkomen alsof de prijs een onveranderlijk gegeven is.

Op termijn zal de vaccinprijs nog verder kunnen dalen. De prijs van het hepatitis B-vaccin bijvoorbeeld is nu nog maar een fractie van de prijs gedurende de eerste jaren na introductie.

URGENTIE VAN VACCINATIE

Door opname van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in het RVP doet zich de mogelijkheid voor om een aanzienlijke vermindering van de ziektelast en sterfte door deze aandoening te bereiken. Weliswaar zijn er, zoals De Kok et al. betogen, naar omvang grotere volksgezondheidsproblemen, maar die zijn niet door vaccinatie te voorkomen. Bovendien dient elk volksgezondheidsprobleem op zich gewogen te worden met inachtneming van zijn specifieke kenmerken. Op grond van haar weging concludeert de commissie dat vaccinatie van meisjes tegen baarmoederhalskanker via het RVP een urgent volksgezondheidsbelang dient.

CONCLUSIE

Geconcludeerd kan worden dat De Kok et al. en de commissie van de Gezondheidsraad gelijke informatie verschillend hebben gewogen. De Kok et al. wijzen vooral op onzekerheden. Deze worden ook in het advies zelf aangegeven, maar De Kok et al. gaan er selectief mee om. Zij pleiten ervoor te wachten met vaccineren tot alle relevante kennis verzameld is. Dat is hun goed recht, maar bij een dergelijke keuze voor maximale zekerheid blijft er gedurende vele jaren veel waarschijnlijke gezondheidswinst liggen.

De commissie heeft er daarentegen voor gekozen om gebruik te maken van nieuwe kansen voor primaire preventie. Zij meent dat de nu beschikbare kennis, in combinatie met een bewakingssysteem, voldoende waarborgen biedt voor effectiviteit en veiligheid van een publiek vaccinatieprogramma tegen baarmoederhalskanker.

In de Commissie Bestrijding Baarmoederhalskanker hadden zitting: em.prof.dr.J.van der Noordaa (voorzitter), viroloog, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; dr.A.Ansink, gynaecoloog-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed (Oncologisch Centrum), Rotterdam; dr.M.van Ballegooijen (adviseur), arts-epidemioloog, Erasmus MC-Centrum, Rotterdam; prof.dr.I.D.de Beaufort, gezondheidsethicus, Erasmus MC-Centrum, Rotterdam; prof.dr.P.J.E. Bindels, huisarts, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; prof.dr.J.T.van Dissel, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; dr.P.G.H.Janssen (adviseur), huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht; prof.dr.G.G.Kenter, gynaecoloog-oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; prof.dr.M.E.E.Kretzschmar (adviseur), theoretisch epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Universiteit Utrecht; prof.dr.C.J.L.M.Meijer (adviseur), patholoog, VU Medisch Centrum, Amsterdam; prof.dr.C.Melief, immunohematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; dr.H.E.de Melker, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektebestrijding, Bilthoven; dr.W.G.V.Quint (adviseur), molecuulair bioloog, DDL Diagnostisch Laboratorium, Voorburg; mr.A.Rendering

(adviseur), ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, cluster Screening en Bevolkingsonderzoek van de directie Publieke Gezondheid, Den Haag; dr.T.G.J.van Rossum (adviseur), arts, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag; prof.dr.E.A.M.Sanders, kinderarts-immunoloog, Universiteit Utrecht; W.A.van Veen (adviseur), arts, Gezondheidsraad, Den Haag; dr.H.J.C.de Vries, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; dr.K.Groeneveld (secretaris), medisch immunoloog, Gezondheidsraad, Den Haag; dr.H.Houweling (secretaris), arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 september 2008

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker [publicatienr 2008/08]. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
- 2 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.
- 3 Boeke AJP. Advies van de Gezondheidsraad om vaccinatie tegen Humaan papillomavirus op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma om baarmoederhalskanker te voorkomen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:081-3.
- 4 Pagliusi SR, Teresa Aguada M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine.* 2004;23:569-78.
- 5 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.

Abstract

Grounds for the inclusion of vaccination against cervical cancer within the National Immunisation Programme. – The recent advice on vaccination against cervical cancer from the Health Council of the Netherlands and the decision by the Minister of Health, Welfare and Sport to implement the vaccination within the National Immunisation Programme by September 2009, has been criticized by a group of authors because five of seven criteria for vaccination in public programmes are considered not to have been met; notably with respect to efficacy and safety. It appears that the available scientific data have been weighted differently by the Health Council committee and the criticising group of authors. In the original advisory report, the committee of the Health Council lists all uncertainties, and argues that a linked monitoring programme will provide public vaccination with sufficient warranties for efficacy and safety. Thus, new opportunities for primary prevention can be taken, and a significant health benefit is likely to be gained. On the other hand, postponing a decision until all uncertainties have been resolved will postpone a significant potential health benefit for many years. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:2267-9