

Rijksvaccinatieprogramma

Seroprevalentie van 7 kankerverwekkende HPV-typen in Nederland

M. Scherpenisse, M. Mollers, R. Schepp, H. Boot, H. de Melker, C. Meijer, G. Berbers, F. van der Klis

Het humaan papillomavirus (HPV) is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare virussen wereldwijd. Deze studie geeft inzicht in de sero-epidemiologie van 7 hoog-risico-HPV-typen in de Nederlandse bevolking. Er wordt een toename in HPV-seroprevalentie waargenomen rond de leeftijd van eerste seksueel contact. Vrouwen zijn vaker HPV-seropositief dan mannen en in 10% van de seropositieve personen worden antistoffen tegen meerdere HPV-typen gedetecteerd. HPV-seroprevalentiedata van de bevolking uit de periode voordat de vaccinatie werd ingevoerd, kunnen gebruikt worden als nulmeting om de langetermijneffecten van de HPV-vaccinatie goed te kunnen monitoren en inzicht te krijgen in het effect van vaccinatie op viruscirculatie in mannen en vrouwen.

HPV

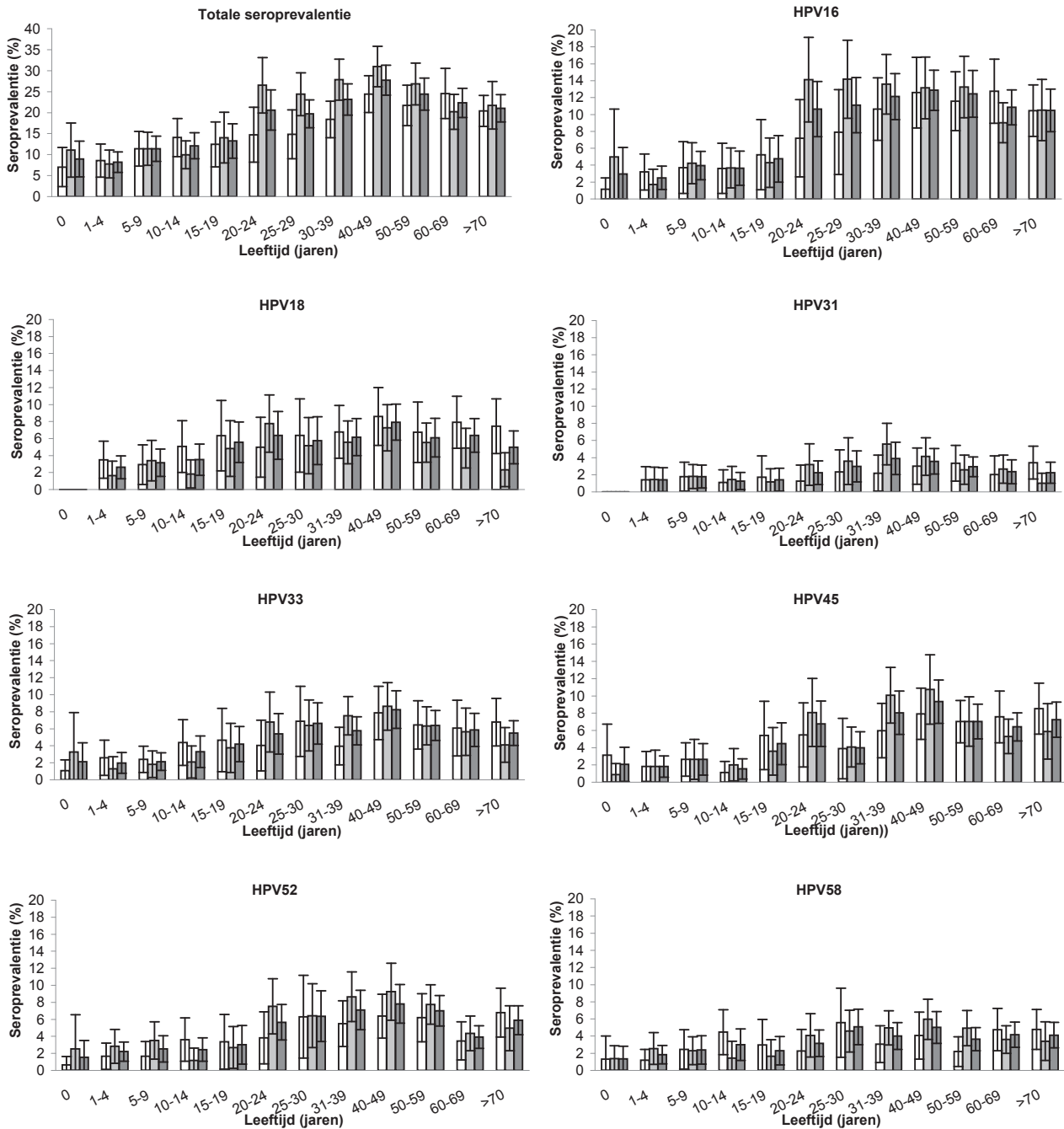
Het humaan papillomavirus (HPV) is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare virussen wereldwijd. Het is bekend dat 80% van de bevolking in zijn leven wordt geïnfecteerd met HPV. (1) Meer dan 100 verschillende HPV-typen zijn bekend waarvan 40 typen de genitaliën en het gebied er omheen kunnen infecteren. (2) De HPV-typen worden aan de hand van het HPV-L1-capside-eiwit onderverdeeld in verschillende clades, waarvan de phylogenetisch gerelateerde hoogrisico (kankerverwekkende) (hr) HPV-typen de alpha 7- en alpha 9-clades vertegenwoordigen. (19) Hr-HPV is met name de veroorzaker van baarmoederhalskanker maar wordt ook geassocieerd met andere vormen van genitale kanker. HPV16 en 18 zijn de 2 meest voorkomende HPV-typen in baarmoederhalskanker en veroorzaken wereldwijd 70% van alle baarmoederhalskanker. (1,2) De meeste HPV-infecties zijn kortstondig van aard en worden binnen 2 jaar na een infectie geklaard. (3) Een klein percentage (10-20%) van de HPV-infecties wordt echter niet geklaard en viraal DNA blijft detecteerbaar, met een persistente virale infectie tot gevolg. Personen met een persistente infectie lopen het risico op de ontwikkeling van de voorstadia van baarmoederhalskanker (cervicale intraepitheliale neoplasie, CIN2/3). (4,5) Seroconversie vindt plaats in ongeveer 50-60% van de HPV-geïnfecteerde personen. (6) Na een HPV-infectie zijn de HPV-specifieke antilichamen relatief stabiel en voor langere tijd detecteerbaar. (7) De detectie van HPV-specifieke antilichamen in populatiestudies kan ons inzicht geven in HPV-infecties die al eerder hebben plaats gevonden. In deze studie beschrijven we de leeftijdsspecifieke seroprevalen-

tie van 7 hr-HPV typen (HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58) en de risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit. Hiervoor wordt een grote steekproef gebruikt die representatief is voor de Nederlandse bevolking vóór de implementatie van het HPV-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Niet eerder zijn de leeftijdsspecifieke seroprevalentiedata van een grootschalige studie representatief voor Nederland beschreven. Andere Nederlandse seroprevalentiestudies hebben zich gericht op een gelimiteerd aantal HPV-typen (HPV6, 11, 16 en 18) en leeftijdscohorten, of alleen op een specifieke stad (Amsterdam) in Nederland. (8,9) Seroprevalentiedata zijn waardevol omdat ze inzicht kunnen geven in bevolkingsgroepen die een verhoogd risico lopen op HPV-infecties, in de verdeling van de verschillende HPV-typen en om de populatie-effecten over de lange termijn van HPV-16/18-vaccinatie te kunnen monitoren.

Methode

Studie opzet

In totaal werden 19.781 personen, representatief voor de Nederlandse bevolking, uitgenodigd waarvan er 6386 (32%) deelnamen aan de studie. De leeftijdsrange van de deelnemers (vrouwen, mannen en kinderen) in deze serosurveillancestudie (PIENTER-2, uitgevoerd in 2006-2007) was 0-79 jaar. (10) Twee sera waren niet bruikbaar voor de analyses (0.03%) omdat de kwaliteit ervan niet toereikend was. In totaal zijn dus 6384 sera getest waarvan 54% afkomstig van vrouwen (n = 3473) en 46%

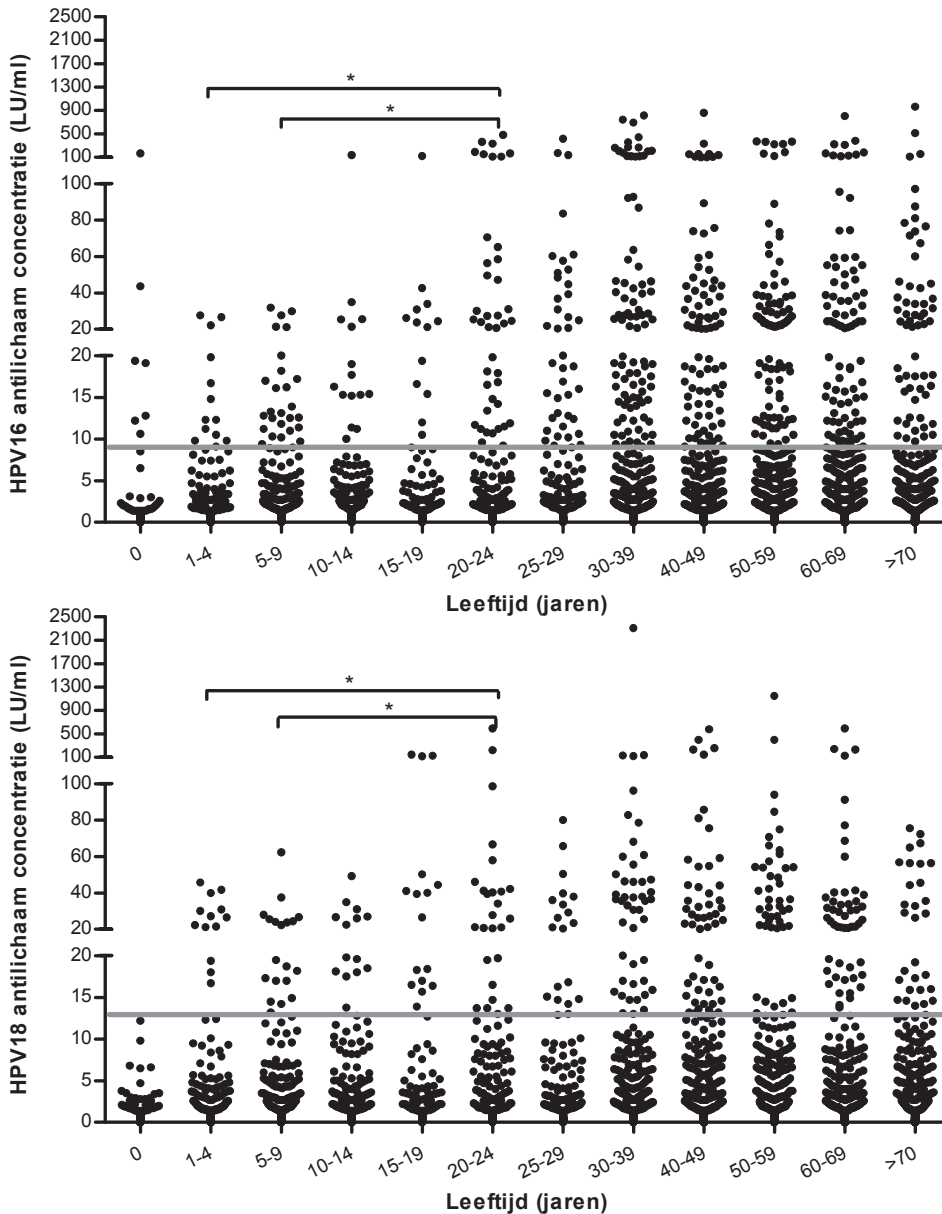


Figuur 1 Totale HPV-seroprevalentie van 7 hoog-risico HPV- typen in Nederland onder mannen (witte balken), vrouwen (licht grijze balken) en totaal (donker grijze balken). Error bars geven een 95% betrouwbaarheidsinterval weer.

afkomstig van mannen (n = 2911). De leeftijdscategorieën 0 en 1-4 jaar en niet-Westerse migranten werden extra bemonsterd omdat deelname in deze groepen laag was. Elke deelnemer werd gevraagd een vragenlijst in te vullen en een bloedmonster te doneren. De lijst bevatte vragen over onder andere demografische karakteristieken, vaccinatiegeschiedenis en vragen over seksueel overdraagbare aandoeningen (soa). Vragen betreffende seksueel gedrag waren alleen voor deelnemers ouder dan 14 jaar. Elke deelnemer, of wanneer nodig de ouders/voogd, heeft toestemming gegeven voor het gebruik van sera en vragenlijsten. De studie is goedgekeurd door een medische ethische toetsingscommissie (ISRCTN 20164309).

Procedures

HPV-specifieke IgG-antilichamen in serum tegen HPV-16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 zijn gedetecteerd met behulp van een virus-like-particle (VLP)-based multiplex immuno assay. VLP's, bestaande uit het HPV-L1-capside-eiwit, werden gekoppeld aan fluorescerende beads. Serum werd geïncubeerd met VLP-gekoppelde beads. Wanneer HPV-specifieke L1-antilichamen in het serum aanwezig waren, zullen deze aan de VLP-gekoppelde beads binden. Vervolgens werden de HPV-specifieke antilichamen gedetecteerd met behulp van een conjugaat (phycoerythrin (RPE) gelabeld IgG-conjugaat). De afkapwaarde voor seropositiviteit werd



Figuur 2 Antilichaamconcentraties (LU/ml) van A. HPV16 en B. HPV18 in Nederland voor personen van 0-79 jaar. De grijze lijn geeft de cutoff waarde weer. A. 1-9 leeftijdscohort versus 20-24 jarigen $p < 0.0001$. B. 1-9 leeftijdscohort versus 20-24 jarigen $p < 0.0001$. De 1-9 jarige leeftijdscohorten waren significant verschillend van de cohorten van 20-79 jaar, maar significantie is niet weergegeven.

bepaald door gebruik te maken van de data uit deze serosurveillanciestudie, van de cohorten die hoogstwaarschijnlijk negatief zijn: kinderen tussen 1-10 jaar ($n = 859$). Met behulp van de eenzijdige 99% predictie-intervalmethode, werden de afkapwaarden berekend. Seropositiviteit kon worden bepaald door gebruik te maken van de volgende afkapwaarden: 9, 13, 27, 11, 19, 14 en 31 LuminexUnits (LU)/milliliter (ml) voor respectievelijk HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58.

Data-analyses werden uitgevoerd met SAS versie 9.2 en GraphPad Prism versie 4.0.3. Seroprevalenties voor verschillende leeftijdscohorten werden gewogen (geslacht, leeftijd, etniciteit en urbanisatiegraad) naar de referentiepopulatie (Nederlandse populatie op 1 januari 2007). Associaties tussen HPV-seropositiviteit in personen ouder dan 14 jaar en persoonskenmerken (geslacht, etniciteit, burgerlijke staat, vaste of wisselende partner, educatieniveau, sociaaleconomische status, leeftijd

seksueel debuut, condoomgebruik en aantal sekspartners in laatste 6 maanden en het gerapporteerd hebben van een soa) werden geanalyseerd in een multivariaat logistische regressie-analyse. Door gebruik te maken van backward selection werden niet-significante variabelen ($p > 0.05$, Wald statistiek) uit het model verwijderd. Het was ook mogelijk om dit model te gebruiken voor mogelijke HPV-geassocieerde interacties met geslacht.

Tabel 1 Combinaties van HPV seropositiviteit in Nederland (n = 4223) van personen ouder dan 14 jaar.

	Seropositiviteit (%; 95%CI)					
	Totaal		Mannen		Vrouwen	
HPV16 en 18	4.7	(4.1-5.3)	5.7	(4.9-6.6)	3.6	(2.9-4.4)
HPV16 of 18	8.3	(7.3-9.2)	6.3	(5.1-7.5)	10.2	(8.8-11.6)
HPV16 en/of 18	13.0	(11.8-14.1)	12.0	(10.6-13.5)	13.8	(12.1-15.5)
Positief voor 1 of meerdere HPV-typen	22.8	(21.3-24.2)	20.3	(18.4-22.1)	25.2	(23.1-27.3)
Positief voor 2 of meerdere HPV-typen	10.1	(9.2-11.0)	9.8	(8.8-10.8)	10.4	(9.1-11.7)
Positief voor 7 HPV-typen	0.4	(0.2-0.7)	0.6	(0.2-0.9)	0.3	(0.1-0.5)

Note. CI, Betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 2 Seropositiviteit van HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in Nederland onder mannen en vrouwen ouder dan 14 jaar.

		Seropositiviteit (%; 95%CI)					
		Totaal		Mannen		Vrouwen	
		%	(95% CI)	%	(95%CI)	%	(95% CI)
α9-clade	HPV16	11.3	(10.2-12.3)	10.6	(9.2-12.0)	11.9	(10.3-13.6)
	HPV31	2.9	(2.3-3.6)	2.5	(1.7-3.4)	3.3	(2.4-4.2)
	HPV33	6.2	(5.5-7.0)	6	(4.7-7.2)	6.5	(5.5-7.6)
	HPV52	6.2	(5.5-6.8)	5.4	(4.4-6.3)	6.9	(5.9-8.0)
	HPV58	4.1	(3.4-4.8)	3.7	(2.8-4.5)	4.5	(3.6-5.3)
α7-clade	HPV18	6.3	(5.6-7.1)	7.2	(6.1-8.2)	5.6	(4.7-6.4)
	HPV45	7.1	(6.1-8.2)	6.8	(5.4-8.1)	7.5	(6.2-8.9)

Note. CI, Betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten

HPV-seroprevalentie in Nederland

De totale seroprevalentie voor tenminste 1 van de 7 HPV-typen bij personen tussen de 0-79 jaar was 17.7%: 16.0% bij mannen en 19.4% bij vrouwen. Gelijklopend met de gemiddelde leeftijd van seksueel debuut werd een toename in seroprevalentie waargenomen tussen de leeftijdscohorten 15-19 en 20-24 jaar. (Figuur 1) Deze toename in seroprevalentie onder jongvolwassenen was voornamelijk duidelijk voor HPV16 (een toename van 4.3% naar 14.1%), maar minder duidelijk voor de andere 6 hr-HPV-typen. Seroprevalenties bij mannen en vrouwen rond de middelbare leeftijd en bij ouderen waren niet significant verschillend. Bij personen vanaf 50 jaar en ouder werd een significant dalende trend in seroprevalentie waargenomen (p = 0.0125). HPV-seroprevalenties bij kinderen (1-9 jaar oud) waren laag (tot 4.2% voor HPV16/18) in vergelijking met de oudere leeftijdscohorten. Voor de andere vijf HPV-typen werden geen hogere seroprevalenties gevonden dan 3.5%. Ook in de 0-jarigen waren voor HPV16, 33, 45, 52 en 58 enkele kinderen seropositief (24 van de 346). Het merendeel van deze kinderen (16 van de 24) was jonger dan 6 maanden oud.

De totale seroprevalentie van de 7 hr-HPV-typen bij personen ouder dan 14 jaar was 22.8% en significant hoger bij vrouwen (25.2%) dan bij mannen (20.3%) (p = 0.0002). (Tabel 1) De seroprevalentie van HPV16 en/of HPV18 was 13%. Van de deelnemers ouder dan 14 jaar was 4.7% seropositief voor een combinatie van HPV16 en 18. Voor deze combinatie waren mannen (5.7%) vaker seropositief dan vrouwen (3.6%) (p<0.0001). Seropositiviteit voor HPV16 of HPV18 boven de 14 jaar was echter

hoger bij vrouwen (10.2%) dan bij mannen (6.3%) (p<0.0001). Seropositiviteit voor 2 of meer HPV-typen werd gedetecteerd in 10.1% bij deelnemers ouder dan 14 jaar, waarvan een klein percentage seropositief was voor alle 7 HPV-typen (0.4%). In Nederland was HPV16 het meest voorkomende type gevolgd door HPV45, 18, 33 en 52. Seropositiviteit tegen HPV58 en 31 werd nauwelijks waargenomen. (Tabel 2)

HPV-specifieke antilichaamconcentraties

HPV-seroprevalentie in jonge kinderen (1-9 jaar oud) was laag. Ook de HPV16/18 antilichaamconcentraties waren significant lager in jonge kinderen dan in de leeftijdscohorten van 20-79 jaar. (Figuur 2) Voor de andere 5 HPV-typen werden soortgelijke resultaten waargenomen. Antilichaamconcentraties rond middelbare leeftijd en bij ouderen waren redelijk constant en vergelijkbaar met de concentraties op 20-24 jarige leeftijd.

Risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit

HPV-seropositiviteit voor tenminste 1 van de 7 HPV-typen werd significant geassocieerd met geslacht, etniciteit, burgerlijke staat, het hebben van wisselende partners, leeftijd van seksueel debuut en het gerapporteerd hebben van een soa. (Tabel 3A) Vrouwen werden geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit dan mannen, evenals migranten (vrouwen en mannen) uit Suriname, Aruba en de Nederlandse Antillen en eerstegeratie migranten. Burgerlijke staat (niet getrouwd, samenwonend en

Tabel 3A: HPV-seropositiviteit bij demografische en seksuele risico factoren van personen ouder dan 14 jaar.

Categorie	Totale studie-populatie	Seroconversie		Full model		Model na backward selection	
		n	% (n/N)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Demografie	N	n	% (n/N)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Total	4472	1057	24				
Leeftijd							
15-19	298	41	14	ref		ref	
20-24	364	82	23	1.7	(1.1-2.7)	1.8	(1.2-2.7)
25-30	348	73	21	1.8	(1.1-2.9)	1.8	(1.2-2.9)
31-39	715	175	24	2.5	(1.6-3.9)	2.6	(1.7-4.0)
40-49	641	183	29	3.5	(2.2-5.5)	3.6	(2.3-5.6)
50-59	714	190	27	3.1	(2.0-4.9)	3.1	(2.0-4.9)
60-69	799	186	23	3.1	(2.0-4.9)	3.0	(2.0-4.8)
>69	593	127	21	3.2	(2.0-5.2)	3.1	(2.0-4.9)
Geslacht							
Man	1937	409	21	ref		ref	
Vrouw	2535	648	26	1.3	(1.1-1.5)	1.3	(1.1-1.5)
Etniciteit							
Nederlands	3659	800	22	ref		ref	
1e generatie migranten	378	120	32	1.6	(1.2-2.1)	1.6	(1.3-2.0)
2e generatie migranten	269	65	24	1.2	(0.9-1.5)	1.1	(0.8-1.5)
1e generatie SAN(1)	130	59	45	2.6	(1.8-3.8)	2.5	(1.7-3.7)
2e generatie SAN	36	13	36	2.0	(1.0-4.0)	2.0	(1.0-3.9)
Educatie							
Laag	522	130	25	1.1	(0.9-1.5)	NS	
Midden	2713	617	23	ref			
Hoog	1163	287	25	1.1	(0.9-1.3)		
Sociaal economische status							
Laag	2097	483	23	1.0	(0.8-1.3)	NS	
Midden	727	185	25	ref			
Hoog	722	166	23	1.0	(0.8-1.2)		
Burgerlijke staat							
Getrouwd	2547	560	22	ref		ref	
Samenwonend	469	140	30	1.8	(1.4-2.3)	1.8	(1.4-2.3)
Niet getrouwd	909	203	22	1.5	(1.1-2.1)	1.6	(1.2-2.0)
Gescheiden	240	84	35	1.5	(1.1-2.2)	1.6	(1.2-2.1)
Weduwe (naar)	227	41	18	0.7	(0.4-1.0)	0.7	(0.5-1.0)
Partner							
Geen partner	831	188	23	ref		NS	
Vaste partner	3270	759	23	0.9	(0.7-1.3)		
Wisselende partner	118	38	32	1.6	(0.9-2.6)		
Vaste en wisselende partner	179	46	26	1.1	(0.7-1.8)		
Seksuele risico factoren							
Leeftijd seksueel debuit							
<17	687	180	26	ref		ref	
17-19	1251	326	26	1.0	(0.8-1.2)	1.0	(0.8-1.2)
>19	1307	265	20	0.7	(0.6-1.0)	0.7	(0.6-0.9)
Aantal partners <6 maanden							
0	662	157	24	ref		ref	
1	2672	643	24	1.1	(0.8-1.5)	1.2	(0.9-1.5)
>1	116	33	28	1.0	(0.5-1.7)	1.3	(0.8-2.0)
Condoom gebruik bij laatste seksuele contact							
Nee	349	78	22	ref		NS	
Ja	2435	595	24	1.1	(0.8-1.5)		
Ooit een soa gediagnosticeerd							
Nee	3647	828	23	ref		ref	
Ja	212	76	36	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)

Note. CI, betrouwbaarheidsinterval. (1), Surinaamse, Arubaanse en Antilliaanse migranten. NS, niet significant.

Tabel 3B Geslacht specifieke HPV seropositiviteit bij burgerlijke staat van mannen en vrouwen ouder dan 14 jaar.

Categorie	Totale studie populatie N	Seroconversie		Full model		Model na backward selection	
		n	% (n/N)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Burgerlijke staat							
Vrouwen							
Getrouwd	1355	295	22	ref		ref	
Samenwonend	284	91	32	2.0	(1.5-2.8)	2.0	(1.5-2.8)
Niet getrouwd	511	146	29	2.3	(1.5-3.5)	2.3	(1.5-3.7)
Gescheiden	168	72	43	2.3	(1.5-3.7)	2.3	(1.5-3.7)
Weduwe	172	30	17	0.7	(0.4-1.2)	0.7	(0.4-1.2)
Mannen							
Getrouwd	1192	265	22	ref		ref	
Samenwonend	185	49	26	1.6	(1.1-2.3)	1.6	(1.1-2.3)
Niet getrouwd	398	57	14	0.8	(0.5-1.5)	0.8	(0.4-1.5)
Gescheiden	72	12	17	0.6	(0.3-1.3)	0.6	(0.3-1.3)
Weduenaar	55	11	20	0.9	(0.4-2.0)	0.9	(0.4-1.9)

Note. CI, betrouwbaarheidsinterval.

gescheiden) was ook geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit. Weduwen toonden een verlaagd risico op HPV-seropositiviteit. Educatie niveau, sociaaleconomische status, condoomgebruik en aantal partners in de laatste 6 maanden werden niet geassocieerd met HPV-seropositiviteit. Burgerlijke staat was de enige risicofactor verschillend tussen mannen en vrouwen. (Tabel 3B) Samenwonende, niet getrouwde en gescheiden vrouwen werden geassocieerd met een hoger risico op HPV-seropositiviteit dan mannen. Zowel mannen als vrouwen waarvan de partner was overleden toonden een verlaagd, maar niet significant verlaagd, risico op HPV-seropositiviteit.

Discussie

Met een grootschalige crosssectionele studie, hebben we de seroprevalentie van hr-HPV-typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in vrouwen, mannen en kinderen in Nederland onderzocht vóór de invoering van het HPV-vaccin. De belangrijkste bevindingen zijn:

- HPV-seroprevalentie neemt toe rond de leeftijd van seksueel debuut (leeftijdscohort van 15-19 jaar) en deze toename is het duidelijkst voor HPV16.
- In personen rond middelbare leeftijd en in ouderen vond een significante daling in seroprevalentie gecorreleerd aan de leeftijd plaats.
- Vrouwen waren meer seropositief dan mannen in de cohorten ouder dan 14 jaar.
- HPV16 is het meest prevalentie HPV-type bij zowel mannen als vrouwen en 10.1% van personen ouder dan 14 jaar waren seropositief voor meerdere HPV-typen.

Op 2 studies na is er weinig informatie over de HPV-seroprevalentie in Nederland beschikbaar. (8,9) In deze studie wordt voor de eerste keer de HPV-seroprevalentie van 7 hr-typen weergegeven in een steekproef representatief voor Nederland en daarom kan deze studie inzicht geven in de distributie van hr-HPV in de gehele Nederlandse bevolking als ook over de risicofactoren geassocieerd met HPV-seropositiviteit.

Genitale HPV-infecties zijn seksueel overdraagbaar. Een toename in HPV-seroprevalentie rond seksueel debuut is daarom te

verwachten. In deze studie werd de toename in seroprevalentie waargenomen onder jongvolwassen vrouwen, wat overeenkomt met eerder verschenen studies die ook een toename in seroprevalentie voor HPV16 en 18 onder jong- volwassenen aantoonde. Voor de andere hr-HPV zijn momenteel echter weinig data beschikbaar. (11,12) Ook in lijn met eerdere studies vonden wij dat de seroprevalentie onder vrouwen hoger is dan onder mannen (11,13), hoewel een groter percentage mannen seropositief was dan in andere studies. De dalende trend in seroprevalentie vanaf de middelbare leeftijd en ouder kan gerelateerd zijn aan een cohorteffect. Door veranderingen in seksueel gedrag in de loop van de tijd is het mogelijk dat ouderen minder seksuele contacten hebben onderhouden dan jong volwassenen (14). Het in hoogte afnemen van antilichaamresponsen naarmate men verouderd (waning immunity) zou ook een verklaring kunnen zijn, hoewel het bekend is dat de HPV-specifieke humorale respons relatief stabiel is over de tijd. (7) HPV-specifieke antilichamen in jonge kinderen worden misschien niet direct verwacht omdat jonge kinderen hoogstwaarschijnlijk niet seksueel actief zijn. Desondanks worden in de meeste serosurveillance studies een lage HPV16-seroprevalentie in kinderen (tot een leeftijd van 9 jaar) waargenomen (1.5-7.6%) (15), zo ook in deze studie. HPV-specifieke antilichaamconcentraties waren wel significant lager in kinderen dan in volwassenen wat duidt op weinig blootstelling aan hr-HPV voor de puberteit. Maternale antistoffen kunnen verantwoordelijk zijn voor de seropositiviteit in zuigelingen (leeftijd van 0-6 maanden) want deze antilichamen nemen na de geboorte langzaam af. (16) Naast de transmissie van HPV door seksuele contacten zijn ook andere transmissieroutes beschreven. HPV kan gedetecteerd worden in de orale mucosa, op de tonsillen en vingers. Via verticale en horizontale transmissie zou dit kunnen resulteren in HPV-seropositiviteit in kinderen en zuigelingen. (17,18)

Kruisreactiviteit van HPV-specifieke antilichamen tussen de verschillende serotypen kan resulteren in multiseropositiviteit, wat in deze studie bij 10.1% van de deelnemers boven 14 jaar werd waargenomen, maar ook infecties met meerdere HPV-typen kan niet worden uitgesloten.

De HPV-typen die in deze studie getest werden, zijn fylogenetisch gerelateerd en behoren tot de alfa-7 (HPV18 en 45) of alfa-9

(HPV16, 31, 33, 52 en 58)-clade. De aanzienlijke hoge homologie van 60-70% tussen de nucleotide sequenties van het L1-gen tussen deze 2 clades van het alfagenus, maakt kruisreactiviteit aannemelijk. (19) Specifieke interacties van antistoffen met meerdere HPV-typen binnen een clade kwamen niet meer voor dan interacties met HPV-typen tussen de clades. HPV16 is wereldwijd het meest dominante HPV-type met continentale verschillen in de distributie van de andere HPV-typen. (20) Er zijn nog weinig seroprevalentiepopulatiestudies uitgevoerd, maar een studie in Duitsland laat zien dat HPV16 ook daar het meest voorkomende type is. (12) Er zijn echter wel kleine verschillen in de distributie van de andere HPV-typen. Andere seroprevalentiestudies bevestigen tevens dat etniciteit, burgerlijke staat, partnertype en het oplopen van een soa geassocieerd worden met HPV-seropositiviteit. (21,22) De enige risicofactor geassocieerd met de hogere HPV-seropositiviteit in vrouwen was de burgerlijke staat. Hr-HPV-typen zijn ook veelvoorkomend onder mannen. HPV-infecties in mannen worden in verband gebracht met de ontwikkeling van anale- en peniskanker. (23) Door het vaccineren (HPV16/18) van jonge vrouwen in Nederland kan in de toekomst groepsimmuniteit een belangrijke rol gaan spelen in de daling van de HPV-incidentie, ook onder mannen. (24) Vrouwen ouder dan 16 jaar, die nu niet in aanmerking komen voor een HPV-vaccinatie via het RVP, kunnen ook baat hebben bij de HPV16/18-vaccinatie omdat uit deze studie blijkt dat een groot percentage van deze vrouwen nog steeds HPV-seronegatief is.

Een beperking van deze studie is de zelfrapportage van seksueel gedrag waardoor het mogelijk kan zijn dat niet elke deelnemer dit naar waarheid heeft ingevuld. Vragen die niet waren opgenomen in de vragenlijst, zoals het aantal seksuele contacten gedurende een leven, zou de HPV-seropositiviteit beter kunnen verklaren. Het is mogelijk dat HPV-seroprevalentiestudies het aantal HPV-infecties onderschatten omdat niet alle HPV-geïnfecteerde individuen ook daadwerkelijk een meetbare HPV-antilichaamrespons ontwikkelen. (25)

Conclusie

Deze studie geeft inzicht in de sero-epidemiologie van 7 hr-HPV-typen in de Nederlandse bevolking. Momenteel worden 12-jarige meisjes uitgenodigd voor het HPV-vaccinatieprogramma en deze leeftijd wordt gerechtvaardigd door de resultaten uit deze studie waarin een toename in HPV-seroprevalentie wordt waargenomen rond de leeftijd van seksueel debuut. Directe interpretatie van de frequentie van HPV-infecties is lastig omdat ook rekening gehouden moet worden met mogelijke kruisreactiviteit van de antistoffen met meerdere HPV-serotypen als ook met de mate van seroconversie. Desondanks kunnen HPV-seroprevalentiedata van de bevolking uit de prevaccinatieperiode gebruikt worden als nulmeting om de langetermijneffecten van de HPV16/18-vaccinatie goed te kunnen monitoren en inzicht te krijgen in het effect van vaccinatie op viruscirculatie in mannen en vrouwen.

Auteurs

M. Scherpenisse ^{1,2}, M. Mollers ^{1,2}, R. Schepp ¹, H. Boot ¹, H. de Melker ¹, C. Meijer ², G. Berbers ¹, F. van der Klis ¹

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. Afdeling Pathologie, VUmc, Amsterdam, Nederland.

Correspondentie

M. Scherpenisse | mirte.scherpenisse@rivm.nl

Literatuur

1. Einstein, M.H., et al., Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*, 2009. 9(6): p. 347-56.
2. Woodman, C.B., S.I. Collins, and L.S. Young, The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7(1): p. 11-22.
3. Trottier, H. and E.L. Franco, The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 1: p. S1-15.
4. Ho, G.Y., et al., Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1995. 87(18): p. 1365-71.
5. Schiffman, M.H., et al., Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(12): p. 958-64.
6. Ho, G.Y., et al., Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998. 338(7): p. 423-8.
7. af Geijersstam, V., et al., Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16. *J Infect Dis*, 1998. 177(6): p. 1710-4.
8. Heiligenberg, M., et al., Seroprevalence and determinants of eight high-risk human papillomavirus types in homosexual men, heterosexual men, and women: a population-based study in Amsterdam. *Sex Transm Dis*, 2010. 37(11): p. 672-80.
9. Kramer, M., et al., Age-specific HPV seroprevalence among young females in The Netherlands. *Sex Transm Infect*, 2010. 86(7): p. 494-9.
10. van der Klis, F.R., et al., Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med*, 2009. 67(7): p. 301-8.
11. Markowitz, L.E., et al., Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis*, 2009. 200(7): p. 1059-67.
12. Michael, K.M., et al., Seroprevalence of 34 human papillomavirus types in the German general population. *PLoS Pathog*, 2008. 4(6): p. e1000091.
13. Newall, A.T., et al., Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(11): p. 1647-55.
14. Desai, S., et al., Prevalence of human papillomavirus antibodies in males and females in England. *Sex Transm Dis*, 2011. 38(7): p. 622-9.
15. Dunne, E.F., et al., Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis*, 2005. 191(11): p. 1817-9.
16. Heim, K., et al., Type-specific antiviral antibodies to genital human papillomavirus types in mothers and newborns. *Reprod Sci*, 2007. 14(8): p. 806-14.
17. Rice, P.S., et al., High risk genital papillomavirus infections are spread vertically. *Rev Med Virol*, 1999. 9(1): p. 15-21.

18. Sonnex, C., S. Strauss, and J.J. Gray, Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect*, 1999. 75(5): p. 317-9.
19. de Villiers, E.M., et al., Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004. 324(1): p. 17-27.
20. de Sanjose, S., et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007. 7(7): p. 453-9.
21. Thompson, D.L., et al., Seroepidemiology of infection with human papillomavirus 16, in men and women attending sexually transmitted disease clinics in the United States. *J Infect Dis*, 2004. 190(9): p. 1563-74.
22. Stone, K.M., et al., Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis*, 2002. 186(10): p. 1396-402.
23. Palefsky, J.M., Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*, 2010. 46(4 Suppl): p. S12-9.
24. Bogaards, J.A., et al., Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology*, 2011. 22(4): p. 505-15.
25. Carter, J.J., et al., Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 2000. 181(6): p. 1911-9.