



Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker

Richtlijn

HPV baarmoederhalskanker

Samenvatting

Verwekker: Humaan papillomavirus.

Besmettingsweg: Seksueel contact

Incubatietijd: 2-3 jaar tot een hooggradige CIN-laesie, 12-15 jaar naar een cervixcarcinoom.

Besmettelijke periode: Hangt samen met de periode waarin de infectie productief is (virusuitscheiding).

Maatregelen: Voorlichting

Symptomen: Een groot deel verloopt onopgemerkt. (CIN)-laesies met (contact)bloedingen, pijn en/of een branderig gevoel.

Preventie: vaccinatie in het RVP (en buiten het [RVP op eigen kosten](#))

Versiebeheer

Vastgesteld LOI: augustus 2008; goedgekeurd Gezondheidsraad: december 2010.

Wijzigingen:

- 8 januari 2018: in [Maatregelen](#) is het effect van condoomgebruik binnen een vaste relatie op HPV-kuring en regressie van laesie toegelicht. Het effect op de regressie rate is namelijk gering en dat bleek niet uit de oude formulering.
- 13 februari 2017: in paragraaf Immunisatie is een link naar de nieuwe [informatie voor professionals HPV-vaccinatie buiten het RVP](#) toegevoegd.
- Oktober 2011: paragraaf Immunisatie is aangepast naar aanleiding van nieuwe informatie over toepassingen van het vaccin.
- December 2009: geactualiseerd in verband met het verschijnen van het Handboek Soa.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Humane papillomavirussen behoren tot de DNA-virussen en de familie van de Papillomaviridae. Het virusdeeltje (virion) is circa 55 nanometer in diameter en bevat een dubbelstrengs, circulair DNA-genoom van ongeveer 8000 basenparen (Zheng 2006). Het genoom van humaan papillovirus (HPV) bestaat uit zes zogenaamde vroege genen (E1, E2, E4 t/m E7) die tot expressie komen voordat de vegetatieve virale replicatie plaatsvindt, en twee zogenaamde late genen (L1 en L2) die coderen voor de manteleiwitten. Op basis van de sequentie van het L1-gen vindt een onderverdeling van HPV in typen plaats. Er is sprake van een nieuw type als de nucleotide volgorde in het L1-gen minder dan 90% sequentiehomologie heeft met dat van alle bekende typen HPV binnen de gastheerspecies. Op dit moment zijn al meer dan 100 verschillende HPV-typen bekend (Villiers 2004). Deze worden op basis van genetische

kenmerken gegroepeerd in een aantal genera: alpha, beta, gamma, mu, en nu. De genera delta, epsilon, zeta, eta, theta, jota, kappa, lambda, xi, omikron, en pi bevatten de dierlijke papillomavirussen.

Het alphagenus bestaat uit de mucosale HPV-typen die de slijmvliezen kunnen infecteren. Binnen dit genus wordt een onderscheid gemaakt tussen zogenaamde laagrisicotypen, die laesies kunnen veroorzaken die niet zullen ontaarden in een carcinoom, en hoogrisicotypen, die zijn geassocieerd met maligniteiten en de voorloperlaesies daarvan. Voorbeelden van mucosale hrHPV-typen zijn HPV-type 6 en 11, die een substantieel deel van de genitale wratten (90%) en een klein deel van de laaggradige CIN-laesies veroorzaken (10-15%). Voor mucosale laagrisico-HPV-infecties (lrHPV) in relatie tot anogenitale wratten wordt verwezen naar de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - anogenitale wratten](#).

Op basis van onder andere epidemiologische casecontrolstudies zijn door het World Health Organization International Agency for Research on Cancer de typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59 aangemerkt als mucosale hrHPV-type en enkele typen (onder andere HPV-type 26, 53, 66, 68, 73, en 82) worden aangeduid als mogelijk carcinogeen (Cogliano 2005, Munoz 2006). Recent onderzoek toont dat binnen het subgenus van mucosale hrHPV-typen verschillen bestaan met betrekking tot persistentie en oncogeen vermogen (Khan 2005, Castle 2006, Berkhof 2006, Wheeler 2006, Bulkman 2007-1). HPV-16 volgt uit deze analyses als het HPV-type dat het hoogste risico met zich meedraagt voor het ontstaan van cervixcarcinoom, gevolgd door HPV-18. HPV-16 en -18 vertegenwoordigen de meest voorkomende mucosale hrHPV-typen in cervixcarcinoom (~75%) (Clifford 2006). HPV-16 is het type dat het sterkst geassocieerd is met plaveiselcelcarcinomen en HPV-18 met adenocarcinomen van de cervix (Bulk 2006).

Pathogenese

Infectie van de cervix (baarmoedermond) met mucosaal hrHPV kan aanleiding geven tot een productieve infectie, dat wil zeggen een virusinfectie met voortbrenging van nakomelingvirionen. HPV infecteert de basale lagen van het plaveiselepitheel; het vermenigvuldigt zich in de suprabasale lagen; in de buitenste, terminaal gedifferentieerde cellagen worden de mantelwitte geproduceerd, waarna de virionen vrijkomen tegelijkertijd met het gebruikelijke loslaten van de afgeplatte oppervlakcellen van het epitheel. De levenscyclus van HPV is dus afhankelijk van het differentiatieproces van het epitheel. Productieve infecties verlopen veelal subklinisch (geschat 70-80%), maar kunnen ook gepaard gaan met klinische afwijkingen (CIN-laesies). De laaggradige CIN-laesies, die op basis van een mucosale hrHPV-infectie ontstaan, reflecteren de productieve HPV-infectie gekenmerkt door differentiatieafhankelijke expressie van de virale genen. De meeste mucosale hrHPV-infecties, en de eventueel daarbij behorende klinische afwijkingen, zijn tijdelijk (gemiddeld 4-20 maanden) en een aanzienlijk deel van de geïnfecteerden klaart het virus binnen een jaar (Trottier 2006).

Wanneer het virus niet geklaard wordt, kunnen hooggradige CIN-laesies en cervixcarcinoom ontstaan. Een persisterende hrHPV-infectie is een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van een cervixcarcinoom. Het is echter niet toereikend: additionele (epi-)genetische veranderingen zijn noodzakelijk voor de progressie naar een maligniteit (Snijders 2006-2). Het ontstaan van een carcinoom van de cervix is een zeldzame complicatie van een mucosale hrHPV-infectie (Helmerhorst 2002). Slechts ongeveer 2-5% van alle vrouwen met een cervicale mucosale hrHPV-infectie zal uiteindelijk een hooggradige CIN-laesie of cervixcarcinoom ontwikkelen (Snijders 2006-2). HPV-gemedieerde carcinogenese treedt op wanneer de differentiatieafhankelijkheid van de virale levenscyclus wegvalt door een mechanisme dat op dit moment nog niet bekend is. Hierdoor vindt abnormale expressie van de virale E6- en E7-genen,

de zogenaamde virale oncogenen, plaats in de delende (para)basale cellen. E6 en E7 inactiveren de celcycluscontrolerende cellulaire eiwitten p53 en pRb (Dyson 1989, Scheffner 1990). Bij een productieve infectie zijn de E6- en E7-eiwitten niet of in zeer lage hoeveelheid aanwezig in de delende cellen van het epitheel, maar na het wegvallen van de differentiatieafhankelijke controle op de E6- en E7-genexpressie kunnen zij in grote hoeveelheid aanwezig zijn en hun activiteit in de delende cellen uitoefenen. Dit kenmerkt een transformerende hrHPV-infectie. De abnormale E6- en E7-expressie leidt tot chromosomale instabiliteit en als gevolg daarvan ontstaat een hooggradige CIN-laesie. Uiteindelijk kan de ophoping van (epi-)genetische afwijkingen leiden tot een maligniteit, een proces dat wel 12 tot 15 jaar in beslag kan nemen (Doorbar 2006, Helmerhorst 2002). Cervixcarcinogenese gaat frequent gepaard met integratie van HPV op fragiele plaatsen in het cellulaire DNA van de gastvrouw.

Incubatieperiode

De gemiddelde tijd die nodig is voor het ontwikkelen van een hooggradige CIN-laesie bij vrouwen met een persisterende mucosale hrHPV-infectie wordt geschat op ten minste 2-3 jaar. Vervolgens duurt de progressie naar cervixcarcinoom gemiddeld nog zo'n 12-15 jaar (Snijders 2006-2, Wallins 1999, Winer 2005, Zielinski 2001).

Ziekteverschijnselen

Onderzoeksresultaten wijzen erop dat bij een groot deel van de vrouwen met een cervicale mucosale hrHPV-infectie (geschat 70-80%) geen klinische afwijkingen optreden. De mucosale hrHPV-infectie verloopt ongemerkt (symptoomloos; geen klachten), is van voorbijgaande aard en wordt door epitheliale differentiatie en/of activering van het immuunsysteem opgeruimd (in 8-14 maanden). Slechts 20% van de cervicale mucosale hrHPV-infecties veroorzaakt klinische afwijkingen, de zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN)-laesies. Ook deze zijn meestal symptoomloos. Wanneer een mucosale hrHPV-infectie gepaard gaat met symptomen, melden personen zich meestal met klachten zoals (contact)bloedingen, pijn en/of een branderig gevoel. Uiteindelijk zal niet meer dan 5% van de CIN-laesies zonder interventie leiden tot een cervixcarcinoom (Snijders 2006-2).

De CIN-laesies zijn over het algemeen vlakke laesies, die vaak nauwelijks waarneembaar zijn bij colposcopie. Zij kunnen door aanstippen met azijnzuur (3-5%) zichtbaar gemaakt worden. Histologisch tonen deze laesies verschillende graden van dysplasie en worden als zodanig gegradeerd: CIN I (lichte dysplasie), CIN II (matige dysplasie) en CIN III (ernstige dysplasie). De laaggradige CIN-laesies (CIN I en deel van CIN II), die als gevolg van een mucosale hrHPV-infectie zijn ontstaan, weerspiegelen een productieve HPV-infectie. De hooggradige CIN-laesies (CIN III en deel van CIN II) worden gezien als de voorloperafwijkingen van het cervixcarcinoom en reflecteren een transformerende hrHPV-infectie. Omdat het lastig is middels histomorfologisch onderzoek onderscheid te maken tussen CIN II-laesies die een productieve infectie en die een transformerende infectie vertegenwoordigen, worden CIN II-laesies door de gynaecoloog vaak uit voorzorg behandeld (zie [Behandeling](#)).

Natuurlijke immuniteit

Het merendeel (90%) van de mucosale hrHPV bevattende CIN-laesies gaat in regressie. Dit gebeurt wanneer het virus geklaard wordt. De mate van klaring van het virus en regressie van de bijbehorende laesie neemt af bij hogere graad van dysplasie van de laesie. Klaring van HPV kan geschieden door epitheliale differentiatie, zonder tussenkomst van het immuunsysteem, waarschijnlijk bij infecties die zich beperken tot gedifferentieerde cellen waarbij het virus nauwelijks met het immuunsysteem in contact komt. Maar ook de activatie van het immuunsysteem, met name de cellulaire immuniteit, speelt een belangrijke rol bij de klaring van HPV

en verdwijning van de met de HPV-infectie gepaard gaande laesies. Of het virus geheel verdwijnt dan wel niet detecteerbaar laag aanwezig blijft in de basale lagen van het epitheel is vooralsnog onbekend (Doorbar 2006).

De verminderde klaring van HPV bij immunodeficiënte patiënten ten opzichte van immunocompetente personen geeft aan dat de celgemedieerde immuunrespons belangrijk is voor de controle van de virusinfectie. De humorale immuunrespons, die optreedt naar aanleiding van een HPV-infectie, speelt een rol bij de bescherming tegen een volgende infectie. Mogelijk kan de humorale immuunrespons ook een rol spelen bij klaring van het virus, echter tot op heden is nog niet bekend in welke mate (Roden 2006). De resultaten van de POBASCAM (POpulation-BASed SCreening AMsterdam) studie, een gerandomiseerd bevolkingsonderzoek ter evaluatie van de implementatie van de HPV-test in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (BVO-BMHK), tonen dat in Nederland gemiddeld 43% (39-47) van de vrouwen met normale cytologie een cervicale mucosale hrHPV-infectie doet verdwijnen in 6 maanden, en gemiddeld 65% (60-69) in 1,5 jaar, alhoewel dit per type aanzienlijk kan verschillen (Bulkman 2007-1). Personen die niet in staat zijn het virus te klaren, lopen bij persistentie van de infectie kans op een ernstiger beloop resulterend in een hooggradige CIN-laesie en/of cervixcarcinoom (Snijders 2006-2, Woodman 2007).

Zie ook het artikel '[Humorale immuunrespons na HPV-infectie en -vaccinatie](#)' in Infectieziekten Bulletin maart 2014.

Reservoir

Reservoir voor humaan papillomavirus is de mens. Er zijn geen aanwijzingen dat interspecies-transmissie voorkomt.

Besmettingsweg

Mucosale hrHPV's kunnen uitsluitend epitheelcellen van de slijmvliezen infecteren. Besmetting vindt plaats via direct epitheelcontact. Er zijn geen aanwijzingen van virusoverdracht naar de cervix buiten direct contact met dit epitheel. Voor de genitaalgeassocieerde HPV-typen is seks de belangrijkste manier van overdracht. Voor infectie is het noodzakelijk dat de basale cellen van het epitheel bereikt worden. Microlaesies in het epitheel onder andere ten gevolge van seksuele activiteit, zoals coïtus, zijn hiervoor nodig. Een belangrijke bron van besmetting van de cervix zijn de vlakke penislaesies van de seksuele partner(s) (Bleeker 2006). Andersom zijn de CIN-laesies een besmettingsbron voor de man. Mogelijk zijn er nog andere transmissieroutes, onder andere via vingers. Zo er al niet-seksuele transmissie mogelijk is, is de transmissiekans via niet-seksuele weg gering.

Besmettelijke periode

Over de aard en de lengte van de besmettelijke periode bij de man en de vrouw is relatief weinig bekend. De besmettelijke periode van een HPV-infectie hangt samen met de periode waarin de infectie productief is (virusuitscheiding). Voor penislaesies kan de besmettelijke periode 8-14 maanden zijn (Bleeker 2006). Voor een productieve CIN-laesie lijkt de duur iets langer te zijn, tot ongeveer 2 jaar (Schiffman 2003).

Besmettelijkheid

HPV-infecties zijn zeer besmettelijk. Direct contact tussen epithelia, dat gepaard gaat met microlaesies, zorgt voor een gemakkelijke verspreiding van de infectie. Het virus is niet overdraagbaar via bloed. De berekende transmissiekans tijdens één seksueel contact wordt geschat op 60% (Burcehl 2006). 40 tot 80% van de seksuele partners, afhankelijk van gebruikte HPV

-detectiemethode en studiepopulatie, blijken geïnfecteerd te zijn met hetzelfde HPV-type (Bleeker 2005-1, Bleeker 2005-2, Sand 1986).

Diagnostiek

Humane papillomavirussen zijn niet kweekbaar. Technisch is diagnostiek mogelijk met behulp van NAAT (Nucleic Acid Amplification Tests) of serologie.

Serologie is niet nuttig voor individuele diagnostiek, wel voor epidemiologische doeleinden, met name om vast te stellen welke HPV-types in een populatie circuleren.

Met NAAT op HPV (HPV-DNA PCRs en varianten daarop) kan vastgesteld worden of een persoon op het moment van testen geïnfecteerd is met hoogrisico-HPV. Met de meeste testen kan vervolgens ook vastgesteld worden om welk type het gaat. Het testen van patiënten is niet geïndiceerd bij klachten. De plaats van deze NAAT's bij het screeningsonderzoek op cervixcarcinoom is op dit moment (september 2009) onderwerp van discussie en er wordt een advies van de Gezondheidsraad verwacht. Onderstaande tekst geeft een meer gedetailleerde weergave van de mogelijke waarde van HPV-diagnostiek bij de cervixcarcinoomscreening.

Een CIN-laesie kan met behulp van cytologisch onderzoek van een cervixuitstrijkpreparaat op relatief eenvoudige wijze herkend worden. Het huidige BVO-BMHK (periodiek om de 5 jaar tussen de leeftijd van 30 tot 60 jaar) is op cytologisch onderzoek gebaseerd. Wanneer ten minste matige cytologische afwijkingen (pap3a2 of hoger) gevonden worden, wordt de patiënte verwezen naar de gynaecoloog. Bij aanstippen van de cervix met azijnzuur (3-5%), zullen laesies zich als witte verkleuringen presenteren, die onder lage vergroting met een loep (colposcoop) te detecteren zijn. Bij aanwezigheid van verkleuringen en (verdenking op) CIN, worden biopsieën genomen om de laesie(s) histologisch in kaart te kunnen brengen.

Het cytologische uitstrijkje kenmerkt zich echter door een suboptimale gevoeligheid voor cervixcarcinoom en het meest ernstige voorstadium (dat wil zeggen CIN 3) daarvan. Deze gevoeligheid varieert van land tot land, maar komt nooit boven de 75% uit. In Nederland is de sensitiviteit van het cytologisch onderzoek voor hooggradige CIN-laesies 65%, wat in vergelijking met de omliggende landen hoog is. Recente bevolkingsonderzoeken hebben uitgewezen dat de HPV-DNA-test een aanmerkelijk hogere gevoeligheid heeft dan cytologie voor detectie van cervixcarcinoom en de hooggradige voorstadia daarvan, namelijk hoger dan 95%. Daarbij komt dat de HPV-test ook een hogere negatief voorspellende waarde heeft, namelijk 99%, dan het cytologisch onderzoek. Recente studiebevindingen duiden er ook op dat de HPV-test klinisch relevante laesies vroeger detecteert dan cytologie (Bulkman 2007-2). Een bijkomend voordeel van de HPV-DNA-test is de verbeterde detectie van adenocarcinomen (in situ) van de cervix, die veelvuldig door cytologie worden gemist (sensitiviteit van cytologie <50%). De studiebevindingen tot nu toe pleiten voor invoering van een klinisch gevalideerde HPV-DNA-test als primair screeningsmiddel met mogelijkheden voor cytologie als triagemiddel voor HPV-positieve vrouwen (Bulkman 2007-2, Bulkman 2004). Mogelijke screeningsalgoritmen gebaseerd op HPV-testen worden op dit moment in kosteneffectiviteitsonderzoeken verder uitgewerkt. Een advies van de Gezondheidsraad ten aanzien van het invoeren van de HPV-test als primaire screeningstest in het BVO-BMHK wordt nog dit jaar (2009) verwacht. Op dit moment wordt de HPV-test reeds geadviseerd in het herhaaltraject volgend op een afwijkende uitstrijk (pap2/3a1) (Praktijkrichtlijn Bevolkingsonderzoek Cervixcytologie 2006 versie 2.0, Nederlandse Vereniging voor Pathologie) en kent de HPV-test een belangrijke toepassing binnen het controletraject na behandeling van CIN-laesies. Er dient wel te worden opgemerkt dat de HPV-DNA-test tot doel heeft de detectie van onderliggende hooggradige CIN-laesies en cervixcarcinoom, en deze moet daarom alleen

de klinisch relevante HPV-infecties aantonen (Snijders 2003). Daarom is het gebruik van een klinisch gevalideerde HPV-test voor screenings-, triage- en followup-doeleinden een vereiste.

Een consequentie van het invoeren van een HPV-DNA-test in het screeningprogramma zou zijn dat alle HPV-test-positieve vrouwen met normale cytologie (ongeveer 3-4% van de vrouwen met pap1) follow-up behoeven. Dit terwijl slechts iets minder dan 10% van hen ernstige CIN-laesies hebben of ontwikkelen. De negatieve aspecten van de invoering van de HPV-DNA-test behelzen dus een mogelijke toename van het aantal herhaaluitstrijkjes en/of onnodige verwijzingen en medische onderzoeken. Het is daarom noodzakelijk om virale of ziektegeassocieerde biomarkers in handen te krijgen die eenvoudige risicostratificatie voor de groep HPV-DNA-positieve vrouwen kunnen bewerkstelligen om het aantal onnodige vervolgonderzoeken en verwijzingen te kunnen beperken. Op dit moment worden met name de waarde van virale typering, bepaling van virale activiteit, bepaling van hoeveelheid virus ('viral load') en cellulaire markers, onder andere methylatiemarkers zoals TSLC-1, bestudeerd (Meijer 2006, Molden 2005, Snijders 2006-1, Woodman 2007, Steenberg 2004). De verwachting is dat het gebruik van dergelijke biomarkers het percentage vrouwen in de groep die follow-up behoeven aanzienlijk kan terugdringen tot minder dan 1%.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Een verhoogd risico van besmetting, met name ten aanzien van de mucosale hrHPV-typen, wordt gezien bij personen met veelvuldige en wisselende seksuele contacten, een gebrekkige persoonlijke hygiëne (een onvoldoende lichaamshygiëne ter voorkoming van de ophoping van dode celstoffen, urineresten en/of smegma, bijvoorbeeld het niet-dagelijks wassen van de schaamstreek), en/of een deficiënt immuunsysteem (Castellsague 2006).

Verhoogde kans op ernstig beloop

De mucosale hrHPV-infectie maakt kans op een ernstiger beloop resulterend in hooggradige CIN-laesie en/of cervixcarcinoom bij:

- patiënten met een gecompromitteerd afweersysteem, onder andere hivgeïnfecteerden en patiënten die immuunsuppressiva gebruiken (Grulich 2007). Immuundeficiënte vrouwen worden bij voorkeur (twee)jaarlijks gescreend middels een cervixuitstrijkje (richtlijn van de Nederlandse Vereniging Obstetrie en Gynaecologie, www.nvog.nl). Daar er ook een hogere kans op anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) en anuscarcinoom op basis van een mucosale hrHPV-infectie is (bij receptief anaal seksueel contact), wordt proctoscopie geadviseerd aan hivgeïnfecteerde/immuungecompromitteerde personen met CIN en/of anogenitale wratten (Nandwani 2006);
- persistentie van de infectie (dat wil zeggen een HPV-infectie waarbij gedurende een periode van 6-12 maanden hetzelfde genotype aangetoond wordt) (Quint 2006). Virale factoren (onder andere HPV-varianten) en humane factoren (onder andere genetische predispositie, immuundeficiëntie) zijn gerelateerd aan een hogere kans op een persisterende infectie (Wang 2003).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

HPV-infecties en de daarbij behorende ziektebeelden komen veelvuldig voor (zie [WHO](http://www.who.int)) (Castellsague 2007, Parkin 2006). Wereldwijd behoren mucosale hrHPV-gemedieerde aandoeningen tot de meest gediagnosticeerde soa. Globaal schat men dat 70% van de

seksueel actieve bevolking ooit een genitale infectie met HPV heeft doorgemaakt. Op basis van de gegevens van de Centers for Disease Control and Prevention vinden jaarlijks naar schatting in de Verenigde Staten 6,2 miljoen nieuwe HPV-infecties plaats en zijn ten minste 20 miljoen personen al geïnfecteerd (www.niaid.nih.gov). Wereldwijd worden er jaarlijks ongeveer 493,000 nieuwe gevallen van cervixcarcinoom gediagnosticeerd en sterven er ongeveer 274,000 vrouwen aan deze ziekte (Castellsague 2007). Ongeveer 80% van de cervixcarcinomen komt voor in ontwikkelingslanden, die geen adequaat BVO-BMHK kennen (Parkin 2006).

De epidemiologische studies naar de wereldwijde prevalentie van de HPV-typen die geassocieerd zijn met het ontstaan van cervixcarcinoom, tonen dat het voorkomen van mucosale hrHPV-infecties onder vrouwen met normale cytologie geografische verschillen kent (soms wel 10-voudig). De HPV-prevalentiecurve onder vrouwen met normale cytologie toont in het algemeen een piekprevalentie beneden de leeftijd van 30 jaar, met een afname bij hogere leeftijd (Clifford 2005). In sommige delen van de wereld heeft de HPV-prevalentiecurve een tweede piek bij oudere vrouwen (45-50 jaar) (Clifford 2005). In Nederland is deze piek marginaal, en niet significant. Over de oorzaak van deze piek is weinig bekend; mogelijk spelen reactivering van latent virus en/of verandering van seksuele activiteiten hierbij een rol. In enkele landen, onder andere Nigeria, blijft de prevalentie hoog gedurende alle leeftijdscategorieën. Sociale en culturele gebruiken, onder andere verschillende seksuele gewoonten, liggen waarschijnlijk ten grondslag aan de verschillen in mucosale hrHPV-prevalentie in vrouwen wereldwijd (Clifford 2005, Franceschi 2006).

Voorkomen in Nederland

Ook in Nederland is de prevalentiecurve van cervicale mucosale hrHPV-infecties onder vrouwen met normale cytologie leeftijdsgerelateerd: een piekprevalentie van 20-25% beneden de leeftijd van 25 jaar, met daarna een afname tot circa 3% bij 45 jaar en ouder. De prevalentie van cervicale mucosale hrHPV-infecties in relatie met de cytologieklaas is voor Nederland als volgt: 3-4% bij vrouwen boven de 30 jaar met normale cytologie, ongeveer 35% bij vrouwen boven de 30 jaar met milde cytologische afwijkingen (pap2-3a1), bijna 89% bij vrouwen boven de 30 jaar met ernstigere cytologische afwijkingen (pap3a2-3b-4-5) en >99% bij vrouwen met cervixcarcinoom (Walboomers 1999, Bulkmans 2004).

Per jaar worden in Nederland bijna 600 cervixcarcinomen gediagnosticeerd en sterven er ongeveer 200 vrouwen aan deze ziekte (gegevens 2003, www.ikcnet.nl). De incidentie van cervixcarcinoom toont een leeftijdsgerelateerde curve. De incidentie onder de 30 jaar is zeer laag (<3/100.000 vrouwen), terwijl de incidentie boven de 30 jaar varieert tussen de 6-19/100.000 vrouwen, afhankelijk van de leeftijdscategorie (gegevens 2003, www.iknl.nl).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van HPV in Nederland:

- [HPV - Humaan papillomavirus \(RIVM.nl\)](http://www.rivm.nl)

Preventie

Immunisatie

- Actieve immunisatie
- Effectiviteit
- Monitoring

Actieve immunisatie

Primaire preventie van door HPV-16/18-veroorzaakte CIN-laesies en cervixcarcinoom is mogelijk via vaccinatie met een profylactisch HPV-vaccin. Op dit moment zijn twee

profylactische vaccins tegen HPV op de markt. Deze vaccins zijn gebaseerd op virusachtige partikels (VLP) van de mucosale hrHPV-typen 16 en 18. Het betreft Cervarix™, een HPV-16/18-bivalent vaccin van GlaxoSmithKline, en Gardasil®, een quadrivalent vaccin van Sanofi Pasteur MSD gericht tegen de typen HPV-6, -11, -16 en -18.

De VLP's die deze vaccins bevatten, lijken morfologisch en antigenetisch sterk op HPV-virionen maar bevatten geen viraal DNA-genoom, en kunnen daardoor geen infectie veroorzaken. De vaccins induceren neutraliserende IgG-antistoffen tegen de virionen en induceren immunologisch geheugen, wat waarschijnlijk zorgt voor langetermijnimmunitet tegen de HPV-typen in het vaccin (Roden 2006, Giannini 2006, Olsson 2007).

Update 2017: Zie [HPV-vaccinatie buiten het Rijksvaccinatieprogramma](#).

Update 19 juni 2019: De Gezondheidsraad adviseert om de HPV-vaccinatie voortaan ook aan jongens aan te bieden via het Rijksvaccinatieprogramma. Verder raadt de commissie aan om een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot 26 jaar. Lees [het advies](#) op de website van de Gezondheidsraad.

Update 27 september 2019: dit advies wordt overgenomen en HPV-vaccinatie voor jongens wordt per 2021 toegevoegd aan het RVP.

Effectiviteit

Recente studies hebben aangetoond dat de HPV-VLP-vaccins zeer effectief (95-100%) zijn en langdurig (? 5 jaar) bescherming bieden tegen infecties met HPV-type 16 en/of 18, en de daarmee gepaard gaande klinische laesies (Harper 2004, Harper 2006, Paavonen 2007, Arbyn 2007, Ault 2007, Future II Study Group 2007, Villa 2005, Villa 2006-1, Villa 2006-2). De preventieve effecten (voorkoming van het ontstaan van klinische laesies) zijn aangetoond bij vrouwen die geen HPV-16/18-infectie hadden ten tijde van vaccinatie (dat wil zeggen HPV-DNA-negatief, al dan niet in aanwezigheid van HPV-16/18-L1-antilichamen). De VLP-vaccins kennen geen therapeutisch effect. De bescherming die de HPV-vaccins bieden is in principe typespecifiek, maar ook kruisbescherming tegen niet-16/18-hrHPV-typen, onder andere 31 en 45, is gerapporteerd (Harper 2006, Brown 2007). Gardasil® heeft daarnaast ook getoond bescherming te bieden tegen intra-epitheliale laesies van de vulva en vagina veroorzaakt door HPV-16/18, alsmede tegen genitale wratten veroorzaakt door HPV-6 en -11 (Joura 2007, Garland 2007). In de klinische studies zijn tot dusver geen ernstige bijwerkingen van deze vaccins opgetreden, echter nader onderzoek is nodig om de langetermijneffecten te achterhalen. Contra-indicaties voor vaccinatie zijn nog niet geïdentificeerd; wel is een vaccin onwerkzaam tegen een type wanneer men HPV-DNA-positief is voor dat type ten tijde van vaccinatie.

Langetermijnevaluatie van de gevaccineerde populatie zal nog een aantal openstaande vragen moeten gaan beantwoorden, onder andere duur van de bescherming, optimale vaccinatieschema, en het belang van boostervaccinatie. Het kan nog niet worden uitgesloten dat er bij vaccinatie een toename optreedt van infecties met niet-vaccingerelateerde hrHPV, dus anders dan HPV-16/18. Dit zou kunnen doordat na het verdwijnen van de vaccintypes andere hrHPV de 'vrijgekomen' plaats innemen (type-replacement). Het zou ook kunnen dat, in het geval er eerder sprake was van een dubbelinfectie van HPV-16 of -18 met een andere hrHPV, de infectie met dit andere type zichtbaar wordt na verdwijnen van de vaccintypes (unmasking). Ook hiervoor is een langetermijnevaluatie nodig en dit wordt door de Gezondheidsraad ook aanbevolen. (GR08) Op basis van huidige virologische kennis echter lijken beide virologische ontwikkelingen onwaarschijnlijk (Heideman 2008).

Gardasil® en Cervarix™ zijn goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency), en tevens door de American Food and Drug Administration. De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 25 jaar en op het aantonen van de immunogeniciteit bij meisjes en vrouwen 9- tot en met 25-jaar. Gardasil kan wel aan jongens van 9 tot en met 15 jaar worden toegediend.

De Gezondheidsraad heeft in maart 2008 een positief advies betreffende de opname van het HPV-vaccin in het rijksvaccinatieprogramma voor meisjes in de leeftijd van 12 jaar, met een inhaalprogramma voor 13- tot en met 16-jarige meisjes, afgegeven (Gezondheidsraad 2008). In 2009 vond een inhaalprogramma plaats met een doorloop tot eind 2010, voor meisjes geboren in 1993 tot en met 1996. In het kader van het RVP worden 12-jarige meisjes gevaccineerd, vanaf jaarcohort 1997. Zowel voor het inhaalprogramma als voor het RVP wordt Cervarix™ gebruikt. Per januari 2014 krijgen meisjes [2 prikken in plaats van 3](#).

Monitoring

Een monitoringsprogramma met aandacht voor onder andere de effectiviteit van de vaccinatie, de duur van de bescherming, eventuele bijwerkingen, acceptatie en relevante gedragsfactoren, werd als noodzakelijke voorwaarde voor de introductie van vaccinatie tegen HPV-infectie in het RVP gezien (<http://www.gr.nl/>) en vindt ook plaats vanaf 2009 (Rossum 2008). De effectiviteit van het vaccin bij vrouwen boven de 26 jaar, en de mogelijkheden en (kosten-) effectiviteit van vaccinatie van jongens moeten nader klinisch worden geëvalueerd alvorens de HPV-vaccins aan deze groepen toe te dienen. Na invoering van HPV-vaccinatie in het RVP blijft het BVO-BMHK noodzakelijk; enerzijds om door niet-HPV-16/18-typen veroorzaakte gevallen van baarmoederhalskanker vroegtijdig op te sporen, anderzijds om vrouwen die niet zijn gevaccineerd bescherming te bieden (Heideman 2008, Meijer 2008).

Op dit moment zijn ook therapeutische vaccins tegen hoogrisico-HPV-gemedieerde intra-epitheliale neoplasie (IN)-laesies onder andere VIN en CIN, en de daaruit voortvloeiende carcinomen in ontwikkeling. De resultaten tot nu toe zijn echter nog niet toereikend om een oordeel te kunnen geven aangaande de haalbaarheid van therapeutische vaccins ter behandeling van HPV-gemedieerde CIN-laesies en maligniteiten.

Algemene preventieve maatregelen

Het gebruik van condooms tijdens seksueel contact kan beschermen tegen HPV-infecties. Condoomgebruik zal de overdracht van HPV-infecties echter nooit helemaal kunnen voorkomen, evenmin overigens als voor een andere soa. Bij nieuwe seksuele relaties kan condoomgebruik de transmissiekans van HPV verminderen (Winer 2006).

In een studie onder jonge universiteitsstudentes resulteerde 100% condoomgebruik in 70%

minder HPV-infecties vergeleken met een groep waarin in minder dan 5% van de sekscontacten een condoom werd gebruikt (Winer 2006). Deze studiegegevens kunnen vertekend zijn, onder andere doordat het seksuele gedrag van condoomgebruikende personen a priori anders zou kunnen zijn dan van personen die normaal gesproken geen condoom gebruiken bij seksueel contact. Daarnaast is de seksuele anamnese niet altijd betrouwbaar (Cottler 2006, Liang 2006).

Andere studies tonen dat condoomgebruik ook kan voorkómen dat seksuele partners elkaar voortdurend herinfecteren (Bleeker 2005-2). Condoomgebruik kent een beschermend effect in de preventie van cervix- en penislaesies (Bleeker 2005-2, Hogewoning 2003). Daarnaast voorkomt condoomgebruik co-infectie met andere soa's, hetgeen ook een gunstiger beloop van een HPV-infectie zou kunnen bewerkstelligen (Castellsague 2006).

Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Niet van toepassing.

Inschakelen van andere instanties

Niet van toepassing.

Bronopsporing

Bronopsporing is niet van toepassing.

Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Gezien de hoge prevalentie van HPV in de bevolking en het feit dat het merendeel (90%) van de HPV-infecties spontaan zal genezen en nooit zal ontaarden in hooggradige CIN en/of cervixcarcinoom, heeft contactonderzoek en partnerwaarschuwing weinig zin. Duidelijke informatie naar de patiënt over het (asymptomatische) beloop van de HPV-infectie is belangrijk, met name ook in verband met de onrust die een soa kan geven in een relatie. Partners met klachten (contactbloedingen) moeten uiteraard wel geadviseerd worden een arts te raadplegen.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Het gebruik van condooms in nieuwe seksuele relaties is zinvol om de transmissiekans van HPV te verminderen. Daarnaast heeft condoomgebruik in een vaste relatie een gering effect op HPV-klaring en regressie van cervix- en penislaesies (Bleeker 2005-2, Hogewoning 2003, Richardson 2005, Shew 2006, Winer 2006). Vrouwen die een condoom gebruikten hadden een 2-jarige cumulatieve regressie rate van 53% versus 35% in de niet condoomgroep ($p=0.03$) (Hogewoning 2003).

Condoomgebruik voorkomt daarnaast ook (co-)infecties met andere soa's. Wanneer een patiënte op basis van de HPV-infectie afwijkingen (cytologisch en/of histologisch) heeft ontwikkeld, dient zij uiteraard onder controle van de huisarts en/of behandeling van de gynaecoloog te worden gesteld.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Bij normaal sociaal verkeer op school/werk/kinderdagverblijf vindt er geen overdracht van het

virus plaats. Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Niet van toepassing.

Update 2017: Zie [HPV-vaccinatie buiten het Rijksvaccinatieprogramma](#).

Behandeling

De behandeling van CIN is afhankelijk van de graad: hooggradige CIN-laesies worden behandeld, maar laaggradige, kleine CIN-laesies niet vanwege de grote kans op spontane regressie. In 60% van de gevallen is een CIN 1 regressief en hoeft niet te worden behandeld, mits adequate follow-up is gegarandeerd. Behandelen van CIN 1-laesies (met dezelfde methodiek als voor hooggradige CIN, zie verderop) kan geïndiceerd zijn als deze moeilijk 'te bewa-ken' zijn, omdat ze zich hoog endocervi-caal of over een zeer groot oppervlak uitbreiden; indien ze gedurende langere tijd persisteren; óf als adequate follow-up niet gegarandeerd lijkt te kunnen worden (Richtlijn NVOG).

Als een hooggradige CIN-laesie is gediagnosticeerd, wordt het afwijkende gebied (de transformatiezone met gehele CIN-laesie, inclusief deel in de cervixcrypten) door middel van een chirurgische ingreep verwijderd. Dit kan baarmoederhalssparend, bij voorkeur met behulp van lisexcisie. Destructie via cryochirurgie of laservaporisatie heeft sinds de invoering van de lisexcisie een beperkt indicatiegebied. Een scherpe exconisatie verdient de voorkeur als er verdenking bestaat op een micro-invasief carcinoom of een adenocarcinoma in situ, maar hierdoor kan cervixinsufficiëntie ontstaan (Richtlijn NVOG).

De behandeling van het cervixcarcinoom bestaat primair uit chirurgie of radiotherapie, eventueel in combinatie met chemotherapie of hyperthermie. De keuze van behandeling is afhankelijk van het stadium. In een vroeg stadium ([FIGO Ia](#)) van cervixcarcinoom wordt een conisatie (bij kinderwens of andere individuele reden), of een uterusextirpatie (indien geen kinderwens) uitgevoerd. In het geval van prognostisch ongunstige factoren (lymfangio-invasieve groei) vindt een additionele pelviene lymfadenectomie plaats. Een cervixcarcinoom stadium Ib/IIa wordt behandeld met radicale uterusextirpatie en pelviene lymfadenectomie dan wel primair radiotherapie. De keuze van primaire behandeling (chirurgie versus radiotherapie) wordt gemaakt op basis van patiëntkenmerken, onder andere leeftijd en contra-indicatie voor chirurgie. Met het oog op het negatieve effect van radiotherapie op de ovaria en de seksuele functie heeft chirurgische behandeling de voorkeur. Bij stadia ernstiger dan IIa vindt behandeling plaats via een combinatie van radiotherapie en chemotherapie (chemoradiatie) en chirurgie.

Historie

De term 'humaan papillomavirus' ('verwekker van wratten'), die is ontstaan rond 1930, duidt op de virale etiologie van wratten. Humaanpapillomavirusinfecties (HPV-infecties) zijn dan ook hoofdzakelijk bekend door de sterke associatie met het ontstaan van (anogenitale) wratten (condylomata acuminata). Tegenwoordig is bekend dat HPV-infecties, afhankelijk van het type HPV, een causale rol spelen bij een breder scala aan ziektebeelden, waaronder (bijna) alle cervixcarcinomen (baarmoederhalskanker) en de voorloperafwijkingen daarvan, alsmede een deel van de carcinomen en de voorloperafwijkingen daarvan in het anogenitale (onder andere penis, anus, vagina en vulva) en hoofd-hals-(onder andere orofarynx en mondholte) gebied.

Deze richtlijn richt zich op de mucosale hoogrisico-HPV-infecties (hrHPV) in relatie tot cervixcarcinoom en de voorloperstadia, de zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasie- (CIN-)laesies. Voor mucosale laagrisico-HPV-infecties (lrHPV) in relatie tot anogenitale wratten wordt verwezen naar de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - anogenitale wratten](#).

Persisterende infecties met mucosale hrHPV-typen zijn definitief geïdentificeerd als de primaire oorzaak van cervixcarcinoom en mucosale hrHPV-DNA is aanwezig in (bijna) alle cervixcarcinomen (>99%) (Cogliano 2005, Walboomers 1999). Per jaar worden in Nederland bijna 600 cervixcarcinomen gediagnosticeerd, en sterven er ongeveer 200 vrouwen aan deze ziekte (gegevens 2003, <http://www.iknl.nl>).

Literatuur

- Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV-vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38(3):189-97.
- 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(9576):1861-8.
- Bais AG, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int. J. Cancer*. 2007;120(7):1505-10.
- Berkhof J, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(7):1268-73.
- Bleeker MC, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):612-20.
- Bleeker MC, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1388-92.
- Bleeker MC, Snijders PF, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Flat penile lesions: The infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2505-12.
- Brink AA, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol*. 2006;44(7):2518-23.
- Brown D, The Future II Study Group. HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis of Cross-Protection against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), and Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused by Oncogenic HPV Types in Addition to 16/18. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract
- Bulk S, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006;94(1):171-5.
- Bulkman N, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007;370(9601):1764-72.
- Bulkman NW, et al. POBASCAM Study Group. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1419-24.
- Bulkman NW, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV-testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*. 2004;110(1):94-101.
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.

Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S52-61.

- Castellsague X, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.
- Castellsague X, Sanjose S de, Aguado T, Louie KS, Bruni LMunoz J, et al, editors. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. Vaccine, Volume 25, Supplement 3, Pages C1-C230 (1 November 2007).
- Castle PE, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. A Pilot Study of a Commercialized Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Assay: Comparison of HPV Risk Group to Cytology and Histology. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):3915-7.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S26-34.
- Clifford GM, et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;366(9490):991-8.
- Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *WHO Lancet Oncol.* 2005;6(4):204.
- Cottler L, Garvin EC, Callahan C. Condom use and the risk of HPV infection. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1388-9; author reply 1389.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer *Clinical Science* 2006;110:525–541.
- Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science.* 1989;243:934-7.
- Franceschi S, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2677-84.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatiennr. 2008/08. ISBN-13: 978-90-5549-702-7
- Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van MM, Morel S, Dessy F et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24(33-34):5937-5949.
- Grulich AE, Leeuwen MT van, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- Heideman DAM, Snijders PJF, Berkhof J, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG*, 2008;115(8):938-46.
- Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(3):235-6.
- Hogewoning CJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107(5):811-6.

- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9574):1693-702.
- Khan MJ, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-9.
- Liang W. Condom use and the risk of HPV infection. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1388; author reply 1389.
- Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):12-7.
- Meijer CJLM, Berkhof J, Heideman DAM, Snijders PJF. Cervical cancer prevention: Vaccine for pre-pubertal women and adapted cervical screening for older (>30 years) women. *Nature Opinion Clin Oncol*, 2008;5:12-3.
- Molden T, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *Int J Cancer.* 2005;114(6):973-6.
- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1-S10.
- Nandwani R. 2006 United Kingdom National guideline on the sexual health of people with hiv: sexually Transmitted Infections. Post consultation HIV/STI guideline. BASHH 2006: pagina13-14.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-9.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S11-25.
- Quint WGV, Ter Harmsel WA, et al. Vaccinatie tegen HPV ter preventie van baarmoederhalskanker. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde* 2006;150:1380-4.
- Richardson H, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1149-56.
- Roden R, Wu TC. How will HPV-vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):753-63.
- Rossum TGJ van, Houweling H, Voordouw ACG, Meijer CJLM, Helmerhorst ThJM, Melker HE de. Vaccins tegen Humaan papillomavirus (HPV): tussen registratie en implementatie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008; 152; 987-92.
- Sand PK, Bowen LW, Blichke SO, Ostergard DR. Evaluation of male consorts of women with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1986; 2:679-81.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell.* 1990;63:1129-36.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.
- Shew ML, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):151-6.
- Snijders PJ, Brule AJ van den, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol.* 2003;201(1):1-6.

- Snijders PJ, et al. Determination of viral load thresholds in cervical scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1102-7.
- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006;208:152-64.
- Steenbergen RD, Kramer D, Braakhuis BJ, Stern PL, Verheijen RH, Meijer CJ, et al. TSLC1 gene silencing in cervical cancer cell lines and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):294-305.
- The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S1-15.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-83.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
- Villiers EM de, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;20;324:17-27.
- Walboomers JM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
- Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633-1638.
- Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):35-40.
- Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1291-9.
- Winer RL, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645-54.
- Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731-738.
- Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:11-22.
- Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*. 2006,11: 2286–2302.
- Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Linden HC van der, Runsink AP, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001;85:398-404.