



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Natural and vaccine derived immunity against the human papillomavirus

Pasmans, H.

Citation

Pasmans, H. (2021, March 11). *Natural and vaccine derived immunity against the human papillomavirus*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3151621>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3151621>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3151621> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Pasmans, H.

Title: Natural and vaccine derived immunity against the human papillomavirus

Issue Date: 2021-03-11

APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE
DANKWOORD

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het Humaan Papillomavirus (HPV) zorgt wereldwijd voor de meest voorkomende, seksueel overdraagbare infecties. Ongeveer 80% van de seksueel actieve populatie raakt ooit in zijn of haar leven besmet met HPV. De meeste HPV-infecties worden na zes tot twaalf maanden door het lichaam zelf opgeruimd. Sommige HPV-infecties blijven echter langdurig in het lichaam aanwezig. Dit noemen we 'persistente infecties'. Op dit moment zijn er al meer dan 200 verschillende typen HPV geïdentificeerd. Vijftien daarvan staan bekend als de zogeheten hoog-risico typen. Als je een persistente infectie hebt van een hoog-risico type dan kan dat leiden tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Ook andere kankers, zoals kanker aan anus, vulva, vagina, penis, mond en keel kunnen door HPV veroorzaakt worden. De typen HPV16 en HPV18 zijn de meest voorkomende hoog-risico typen. Zij zijn samen verantwoordelijk voor 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker wereldwijd.

HPV infecteert voornamelijk het gebied rondom de geslachtsdelen en de anus. Het slijmvlies hier is daarom de eerste verdedigingszone tegen een HPV-infectie. HPV heeft echter verschillende mechanismen ontwikkeld om het afweersysteem te omzeilen. Bij ongeveer 40 tot 60% van alle HPV-geïnfecteerde mensen worden antistoffen tegen HPV gevonden. In de rest van de gevallen zijn geen antistoffen tegen HPV vast te stellen.

De ontwikkeling van beginnende infectie tot baarmoederhalskanker duurt tien tot vijftien jaar. Als een HPV-infectie lang aanhoudt, kunnen er licht tot matig afwijkende cellen (cervicale intra-epitheliale neoplasie, CIN 2) zijn, die in de helft van de gevallen vanzelf weer door het lichaam opgeruimd worden binnen twee jaar. Matig tot ernstig afwijkende cellen (CIN3) hebben een kleinere kans om uit zichzelf te verdwijnen. Het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is gericht op het identificeren van vrouwen in de leeftijdscategorie van dertig tot zestig jaar die risico hebben op het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Door vroege opsporing van afwijkende cellen kan baarmoederhalskanker voorkomen worden. Naast een effectief screeningprogramma kan middels vaccinatie een HPV-infectie en HPV-gerelateerde kanker voorkomen worden. Sinds 2007 zijn er zulke vaccins op de markt.

Momenteel zijn er drie effectieve vaccins beschikbaar die bedoeld zijn om een infectie met HPV te voorkomen, en daarmee ook bescherming te bieden tegen HPV-gerelateerde kankers. Ten eerste is er het bivalente vaccin dat beschermt tegen twee typen HPV, namelijk HPV16 en HPV18. Het quadrivalente vaccin beschermt tegen vier typen HPV, namelijk HPV6, HPV11, HPV16 en HPV18. HPV6 en HPV11 zijn zogeheten laag-risico HPV-typen, en veroorzaken genoeg alle gevallen van genitale wratten. Het meest recente vaccin is het nonavalente vaccin, bestaande uit negen typen HPV. Naast bescherming tegen HPV6, 11, 16 en 18 biedt dit vaccin ook bescherming tegen de HPV typen 31, 33, 45, 52 en 58. Deze laatste vijf typen veroorzaken ongeveer 20% van de baarmoederhalskankergevallen wereldwijd. Alle drie de vaccins bieden goede bescherming tegen de typen HPV waarvoor ze bedoeld zijn. Daarnaast is er ook kruisbescherming tegen andere typen HPV aangetoond. Dit is het sterkst bij het bivalente vaccin. In Nederland is in 2010 het bivalente HPV vaccin (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma met drie vaccinaties voor 12 jarige meisjes. Daarnaast is er in 2009 een eenmalige inhaalcampagne georganiseerd voor 13 tot 16 jarige meisjes om zich te

laten vaccineren. Vanaf 2014 krijgen meisjes voortaan nog maar twee vaccinaties, aangezien dit een even goede bescherming blijkt te bieden als drie vaccinaties. Vanaf 2021 zullen ook jongens gevaccineerd worden tegen HPV, en zal de leeftijd voor de start van vaccinatie omlaag gaan naar negen jaar.

Het afweersysteem is het verdedigingssysteem van ons lichaam tegen allerlei ziekteverwekkers zoals virussen, bacteriën en parasieten. Het afweersysteem kan onderverdeeld worden in een aangeboren- en een adaptief (verworven) deel. Het aangeboren systeem reageert snel, maar is niet zo specifiek voor een bepaalde ziekteverwekker. Het adaptieve deel, bestaande uit specifieke B-cellen en T-cellen komt wat langzamer op gang, maar kan zich daardoor beter aanpassen aan de ziekteverwekker en kan de reactie in de tijd ontwikkelen. Hierdoor wordt er een geheugenimmunitet opgebouwd, waardoor het lichaam vervolgens langdurig beschermd is tegen die bepaalde ziekteverwekker. In dit proefschrift kijken we naar de reactie van ons afweersysteem in relatie tot HPV. We bekijken de hoeveelheid van HPV-specifieke antistoffen en in welke mate geheugencellen worden geïnduceerd na een HPV-infectie en na HPV-vaccinatie. Dit doen we op populatie- en individueel niveau.

HPV infecties in de populatie

Een infectie met HPV leidt in 50-70% van de gevallen tot een meetbare reactie van het lichaam; een detecteerbare antistofreactie. Deze reactie is gericht tegen het L1 eiwitkapsel van het virus. Antistoffen die opgewekt zijn na een HPV-infectie zijn relatief lang na infectie aanwezig in het bloed. Deze antistoffen kunnen gemeten worden en kunnen daarom gezien worden als een indicatie van HPV-infecties die in het verleden plaats hebben gevonden. Dit noemen we de serologische HPV reactie oftewel de HPV-serologie. In **hoofdstuk 2**, doen we verslag van onderzoek waarbij we gebruik hebben gemaakt van twee eerder uitgevoerde, grote populatiestudies, die een dwarsdoorsnede vormen van de Nederlandse bevolking, de PIENTER studies, en zijn uitgevoerd in de periode 2006-2007 en in de periode 2016-2017. De metingen van zeven verschillende HPV-antistoffen zijn onderzocht in deze studies. Daarmee hebben we de ontwikkeling van de HPV-seroprevalentie kunnen zien van een aantal belangrijke HPV-types in de Nederlandse populatie in de afgelopen tien jaar. Daarnaast kunnen we zien welk effect de introductie van het HPV-vaccin, in 2010, heeft gehad op de mate waarin HPV-infecties zich in de Nederlandse populatie voordoen.

In beide studies is te zien dat HPV aanwezig is in de leeftijdsfase van vijftien tot negentien jaar, de periode dat seksuele activiteiten over het algemeen starten zowel bij mannen als bij vrouwen. Ten opzichte van 10 jaar geleden hebben vrouwen vaker antistoffen tegen HPV en dit impliceert dat ze vaker geïnficeerd zijn geweest. Bij mannen is de hoeveelheid antistoffen tegen HPV gelijk gebleven, met uitzondering van het type HPV16. Voor dit type is sprake van een daling. Het kan zijn dat dit de eerste signalen zijn van eventuele groepsimmunitet naar aanleiding van de introductie van de vaccinatie van meisjes tegen HPV waar de mannelijke populatie indirect voordeel van heeft omdat HPV16 in het vaccin is opgenomen. Echter, de periode na introductie van HPV-vaccinatie is nog relatief kort en in combinatie met de lage vaccinatiegraad voor HPV van de afgelopen jaren, is groepsimmunitet als verklaring voor deze bevinding niet heel waarschijnlijk.

De door HPV veroorzaakte kankers zijn wereldwijd niet evenredig verdeeld. In Afrika en het Caribische gebied komen HPV-gerelateerde kankers vaker voor dan in Westerse landen. Dit kan verklaard worden door het feit dat er in deze gebieden vaak geen bevolkingsonderzoek is gericht op baarmoederhalskankerscreening en vaak ook geen HPV-vaccinatieprogramma is. In 2010 hebben de eilanden Bonaire, Sint Eustatius en Saba een andere status gekregen. Daarmee valt de publieke volksgezondheid van deze eilanden onder de directe verantwoordelijkheid van de Nederlandse regering. Met behulp van de Health Study Caribisch Nederland (onderdeel van het PIENTER onderzoek), is een populatiestudie uitgevoerd in 2017 en is de prevalentie van infectieziekten voor Bonaire, Sint Eustatius en Saba voor het eerst in kaart gebracht. In **hoofdstuk 3**, hebben wij de HPV-seroprevalentie in Caribisch Nederland onderzocht. Er is hier een hogere HPV-seroprevalentie in vergelijking met Nederland met de hoogste cijfers op Sint Eustatius. Dit komt overeen met andere data uit deze regio. Meer dan de helft van de HPV-seropositieve personen blijkt geïnfecteerd voor twee of meerdere HPV-typen. HPV-infecties komen dus ook hier vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Deze informatie laat zien dat het voor deze drie eilanden van belang is over te gaan op de introductie van een sekse-neutrale HPV-vaccinatie en dat het belangrijk is bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker te gaan uitvoeren.

Afweerreactie na HPV vaccinatie

Gelijktijdig met de uitvoering van de inhaalcampagne van HPV vaccinatie in Nederland in 2009, is de studie 'HAVANA' (HPV Among Vaccinated And Non-vaccinated Adolescents) gestart met als doel het HPV-vaccinatieprogramma te monitoren. Binnen deze studie worden er jaarlijkse cervicale uitstrijkjes-, bloed- en cervicale secretiesamples afgenomen. In **hoofdstuk 4**, hebben we gekeken naar de longitudinale relatie tussen de hoeveelheid HPV-specifieke antistoffen en het aantal HPV-infecties onder gevaccineerde meisjes. We hebben gezien dat het bivalente vaccin hoge antistofconcentraties veroorzaakt en dat dit tot wel 9 jaar na vaccinatie hoog blijft. Dit geldt voor de twee HPV-types waartegen gevaccineerd wordt, maar ook voor enkele HPV-types die niet in het vaccin zitten. Er is echter geen verschil te zien tussen de hoeveelheid antistoffen per HPV-type van wel of niet geïnfecteerde meisjes.

Om inzicht te verkrijgen in de effecten van verdere reductie van het aantal prikken in het HPV-vaccinatieschema, hebben we in **hoofdstuk 5** de antilichaamreactie en cellulaire afweerreactie onderzocht na slechts een enkele prik van het HPV-vaccin in vergelijking met twee of drie prikken van het bivalente vaccin. De reductie van het vaccinatieschema naar een enkele dosis zou vooral een oplossing kunnen zijn voor (ontwikkelings)landen waar momenteel geen HPV-vaccinaties gegeven worden door de hoge kosten en de complexe logistiek. De schatting is dat 85 procent van alle gevallen van baarmoederhalskanker wereldwijd zich voordoet in landen waar geen vaccinatieprogramma is. Het geven van een enkele HPV-vaccinatie zou deze landen wel de mogelijkheid kunnen bieden om een HPV-vaccinatieprogramma te implementeren. In een studie waar ongeveer zeshonderd 12 tot 18-jarigen meisjes aan mee hebben gedaan, hebben we gekeken naar niveaus van HPV-specifieke antistoffen en bij een kleiner aantal deelnemers ook naar het geheugen van B- en T-cellen en van bijbehorende moleculen, cytokines genaamd. Bij meisjes die maar één keer gevaccineerd zijn, vinden we een langdurig aanhoudende HPV-specifieke antilichaamreactie. Deze is echter wel lager dan bij meisjes die twee of drie keer gevaccineerd zijn, en komt overeen met een verminderde HPV-specifieke B- en T-celreactie. Er zijn echter geen verschillen tussen de verschillende vaccindoseringen voor de kwaliteit van de

antilichaamreactie. Er is dus een aanhoudende afweerreactie tot jaren na een enkele vaccinatie, ook al is dit lager dan na twee of drie doseringen. Dit kan erop wijzen dat meisjes die maar een enkele vaccinatie hebben gehad, een grotere kans hebben dat hun HPV-specifieke afweer op de lange termijn sneller verdwijnt dan het geval zou zijn bij meerdere vaccinaties.

De drie verschillende HPV-vaccins die nu op de markt verkrijgbaar zijn, bestaan allemaal uit zogeheten virusachtige deeltjes (VLPs), die het L1 eiwitkapsel van het virus representeren. De drie vaccins maken gebruik van een verschillend 'adjuvans', een stof die aan het vaccin wordt toegevoegd om de afweerreactie van het vaccin te versterken. Het quadrivalente en nonavalente vaccin bevatten alleen aluminium als adjuvans, maar het bivalente vaccin gebruikt het adjuvans systeem 04 (AS04). Verschillende studies, die het bivalente met het quadrivalente vaccin vergeleken hebben, tonen een hogere antistofreactie aan na vaccinatie met het bivalente vaccin. In **hoofdstuk 6** hebben we een exploratieve studie uitgevoerd waar voor het eerst een vergelijking tussen het bivalente en het nonavalente vaccin wordt gemaakt in één studie. In deze studie kijken we naar de kinetiek van het aangeboren en het adaptieve afweersysteem direct na de vaccinatie. De bedoeling van dit onderzoek is de specifieke werking en de aansturing van het afweersysteem direct na vaccinatie beter te begrijpen. Gelijk op de eerste dag na vaccinatie zagen we vooral een sterke reactie van monocyten, witte bloedcellen die onderdeel zijn van het aangeboren afweersysteem, bij beide vaccins. Na zeven dagen is een sterke reactie in het aantal plasmacellen te zien. Plasmacellen zijn de meest uitgerijpte type B-cellen die de antistoffen produceren. Er zijn geen verschillen in de hoeveelheid van plasmacellen tussen beide vaccins, maar wel tussen de verschillende individuen. De hoeveelheid van HPV-specifieke antistoffen en HPV-specifieke B- en T-cellen zijn in beide gevaccineerde groepen aanwezig, maar het aantal ervan is hoger in de groep van de bivalent gevaccineerde vrouwen. Dit zou verklaard kunnen worden door het gebruikte AS04 adjuvans in het bivalente vaccin.

Samenvattend heeft dit onderzoek geleid tot meer kennis van HPV-immuniteit na een natuurlijke infectie en na een HPV-vaccinatie. HPV-serologie kan de afweerreactie op populatieniveau in kaart brengen, maar is ook een goede manier voor het bestuderen van verschillende karakteristieken van de HPV-afweerreactie na vaccinatie. Het bestuderen van de HPV-specifieke reacties van afweercellen zorgt voor een beter begrip van de werking van HPV-vaccins.

Toekomstig onderzoek richt zich vooral op de verschillende, belangrijke veranderingen op het gebied van HPV vaccinatie en het baarmoederhalskankeronderzoek. De eerste generatie van gevaccineerde meisjes gaan het screeningprogramma in, wat meer zicht kan geven op de uiteindelijke effectiviteit van het vaccin. Dit geldt ook voor de effectiviteit van een enkele HPV-vaccinatie als de klinische studies eindigen. De introductie van sekse-neutrale HPV-vaccinatie vindt in de nabije toekomst plaats, en zal gemonitord moeten worden om de effectiviteit en afweerreactie daarvan te kunnen bepalen. Wat betreft het huidige HPV-vaccinatieprogramma voor meisjes, dat erg effectief is, is vooral aandacht nodig voor het verhogen van de vaccinatiegraad om een grotere gezondheidswinst te behalen voor de gehele populatie. Dit proefschrift geeft inzicht in de natuurlijke en vaccin-geïnduceerde afweerreactie tegen HPV. Continuïteit van de studies in dit proefschrift helpt de werking van het HPV-vaccin beter te begrijpen.