

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw S.A.M. Dijkma
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 16 december 2015
KENMERK CGM/151216-02
ONDERWERP Advies classificatie van humane papillomavirussen

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de classificatie van humane papillomavirussen deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de classificatie van humane papillomavirussen. De humane papillomavirussen (HPV's) zijn onderverdeeld in vijf verschillende genera: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus*. HPV's infecteren de huid of slijmvliezen. Ongeveer 80% van de bevolking heeft ooit een HPV infectie doorgemaakt.

De HPV's die behoren tot de genera *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus* infecteren voornamelijk de huid en kunnen leiden tot het ontstaan van wratten. Een infectie met deze HPV's verloopt echter meestal zonder zichtbare symptomen en wordt door het lichaam opgeruimd. Mede op basis van deze eigenschappen adviseert de COGEM de HPV's die tot de genera *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus* behoren in pathogeniteitsklasse 2 in te delen.

Het genus *Alphapapillomavirus* omvat HPV's die hoofdzakelijk de slijmvliezen van mensen infecteren. Een aantal van deze HPV's wordt geassocieerd met het ontstaan van kanker zoals baarmoederhalskanker. De overige HPV's van dit genus kunnen leiden tot het ontstaan van genitale wratten. De meerderheid van de infecties wordt echter door het lichaam opgeruimd. De HPV's die tot dit genus behoren worden primair via seksueel contact overgedragen.

De COGEM is van mening dat alphapapillomavirussen endemisch zijn in de Nederlandse bevolking en dat gezien de efficiëntie van de transmissie er een reële kans bestaat dat een individu gedurende zijn leven met een alphapapillomavirus in aanraking komt. Aangezien er nauwelijks tot geen bewijs is van transmissie buiten de natuurlijke route om, acht de COGEM de kans klein dat deze HPV's ten gevolge van laboratoriumwerkzaamheden in het milieu terecht kunnen komen. Zij kan dit evenwel niet geheel uitsluiten en acht in geval van oncogene HPV's daarom gepaste werkvoorschriften noodzakelijk.

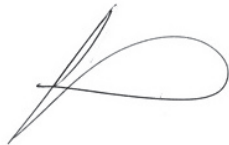
Op basis van bovenstaande adviseert de COGEM zowel de oncogene als niet-oncogene HPV's van het genus *Alphapapillomavirus* in pathogeniteitsklasse 2 in te delen. Voor de oncogene HPV's binnen dit genus adviseert zij daarbij het dragen van handschoenen voor te schrijven.

Met het oog op de aard van de ziekte die HPV 16 en 18 kunnen veroorzaken en de kans dat een onbedoeld geïnfecteerde medewerker een infectie naar derden overdraagt en in deze personen tot het ontstaan van kanker leidt, zijn twee COGEM leden van mening dat de oncogene alphapapillomavirussen HPV 16 en 18 in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld moet worden.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

Classificatie van humane papillomavirussen

COGEM advies CGM/151216-02

1. Inleiding

Om inschaling van werkzaamheden met virussen en virale sequenties via Bijlage 5 van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 mogelijk te maken, moeten deze virussen geclassificeerd zijn en op de lijst 4.1 van de Bijlage 4 van de Regeling ggo worden geplaatst. In dit kader is de COGEM gevraagd te adviseren over de classificatie van humane papillomavirussen (HPV's).

1.1. *Papillomaviridae*

De humane papillomavirussen behoren tot de familie van de *Papillomaviridae*. Binnen deze familie worden 39 genera onderscheiden.¹ De HPV's zijn ondergebracht in vijf genera. De overige genera bevatten dierlijke papillomavirussen. Papillomavirussen komen voor bij vertebraten en zijn soort- en weefselspecifiek.²

Het genoom van papillomavirussen bestaat uit een circulair, dubbelstrengs DNA molecuul van ongeveer 6.800 tot 8.400 basenparen lang.² Het genoom codeert voor 8 tot 10 eiwitten, 2 'late' (L) eiwitten en 6-8 'early' (E) eiwitten, en wordt omgeven door een eiwitmantel. Deze eiwitmantel is opgebouwd uit de L1 en L2 eiwitten. De E1 en E2 eiwitten zijn betrokken bij de replicatie en genomintegratie. Het E4 eiwit kan binden aan het cytoskelet en is waarschijnlijk betrokken bij het vermeerderen van het virale DNA en het vrijkomen van virusdeeltjes uit cellen. De E5, E6 en E7 eiwitten faciliteren de virale DNA replicatie door een interactie met cellulaire eiwitten. Deze drie virale eiwitten worden geassocieerd met de oncogene eigenschappen van een aantal HPV's.³ De functie van E3 en E8 is nog niet bekend. Deze laatste twee eiwitten zijn niet in alle papillomavirussen aanwezig.²

1.2. *Humane papillomavirussen*

Op basis van het verschil in de sequentie van de L1 genen zijn er op dit moment meer dan 190 verschillende humane papillomavirustypen beschreven.⁴ De verschillende HPV-typen die door de ICTV erkend zijn, zijn op basis van genetische kenmerken in 41 species en vijf genera onderverdeeld.¹ Het betreft de genera *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus*.

Humane papillomavirussen infecteren de epitheelcellen van de huid en slijmvliezen.⁵ Een infectie met HPV kan het ontstaan van voet-, hand- of genitale wratten veroorzaken.^{5,6,7} De meeste wratten verdwijnen spontaan binnen twee jaar tijd. Er zijn echter ook een aantal HPV-typen die leiden tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker, carcinomen in het anogenitale gebied (onder andere penis, anus, vagina en vulva) en carcinomen in het hoofd-hals gebied waaronder oropharynx en mondholte.^{3,8} De HPV-typen die geassocieerd zijn met het ontstaan van kanker behoren vrijwel allemaal tot het genus *Alphapapillomavirus*.

Infecties met HPV komen wereldwijd voor. Ongeveer 80% van de bevolking wordt gedurende zijn leven geïnfecteerd met een van de verschillende HPV-typen.⁹ Het virus kan overgedragen worden door direct epitheelcontact. Voor de HPV's die de slijmvliezen infecteren vormt seksueel contact de belangrijkste transmissieroute. De transmissiekans tijdens een enkel seksueel contact met een HPV geïnfecteerde partner wordt geschat op 60%.¹⁰

1.2.1. Alphapapillomavirus

Op dit moment worden 14 verschillende alphapapillomavirussoorten tot het genus *Alphapapillomavirus* gerekend.¹ Het genus bevat zowel humane als dierlijke papillomavirussen. Het species *Alphapapillomavirus 12* bevat apenvirussen. Aangezien dit advies zich beperkt tot de classificatie van HPV's wordt deze species hier verder buiten beschouwing gelaten. Alle andere alphapapillomavirussoorten bevatten virussen die de mens infecteren.

De soorten *Alphapapillomavirus 1* t/m *11*, *13* en *14* infecteren hoofdzakelijk de orale en anogenitale slijmvliezen van mensen. Enkele HPV-typen die tot de soort *Alphapapillomavirus 2* en *4* behoren, infecteren de huid. Binnen de mucosale groep van alphapapillomavirussen wordt onderscheid gemaakt tussen HPV-typen die kunnen leiden tot het ontstaan van tumoren, en HPV-typen die kunnen leiden tot het ontstaan van goedaardige wratten. Het merendeel van de infecties met een alphapapillomavirus verdwijnt echter zonder symptomen.

Van de groep die goedaardige anogenitale wratten veroorzaakt zijn HPV type 6 en 11 de belangrijkste vertegenwoordigers. In 90% van de gevallen is het ontstaan van genitale wratten te wijten aan een infectie met één van deze twee typen. De HPV-typen 6 en 11 worden tevens geassocieerd met conjunctivale, nasale, orale, urethale en laryngale wratten.⁷ Tijdens een bevalling kan een neonat door de moeder worden besmet met HPV. In zeldzame gevallen kan deze aanleiding geven tot de vorming van een juveniel larynxpapilloom veroorzaakt door HPV 2, 6 of 11.¹¹ Na een infectie ontstaan bij een klein deel van de geïnfecteerde personen daadwerkelijk wratten. Er zijn verschillende behandelingsmethoden tegen anogenitale wratten beschikbaar, maar de kans dat ze na behandeling terugkomen is reëel. Zonder behandeling worden de wratten in 90% van de gevallen binnen twee jaar door het lichaam zelf opgeruimd.

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur zijn de HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59 door de World Health Organization International Agency for Research on Cancer (WHO-IARC) aangemerkt als kankerverwekkend (Group 1) en worden als zodanig als hoogrisico HPV typen gezien.³ Van deze groep zijn de HPV-typen 16 en 18 de twee typen die het meest voorkomen bij baarmoederhalskanker. Zij veroorzaken wereldwijd 70% van alle baarmoederhalskanker gevallen.^{12,13} In totaal wordt ca. 99% van de baarmoederhalskankergevallen veroorzaakt door genoemde hoogrisico HPV-typen.¹⁴

Naast baarmoederhalskanker is HPV 16 ook een belangrijke oorzaak van het ontstaan van kanker in de oropharynx en de amandelen.^{3,15} Daarnaast wordt HPV 16 geassocieerd met kanker van de vulva, penis, anus, mondholte en het strottenhoofd.^{3,16} Ook HPV 18 speelt een rol bij het ontstaan van meerdere typen kanker, zoals bij kanker van de vulva, penis, anus, mondholte, keel en

het strottenhoofd.³ Dit geldt ook voor HPV 33 dat in verband wordt gebracht met het ontstaan van vulva- en anus-kanker.

In een Nederlandse studie is de prevalentie onderzocht van antilichamen tegen de kankerverwekkende HPV typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 onder de Nederlandse bevolking. Van de personen ouder dan 14 jaar was 22,8% positief voor tenminste één van de genoemde HPV typen, 11,3% was seropositief voor HPV 16 en 6,3% voor HPV 18.¹⁷ Daarbij wordt aangetekend dat in ongeveer 40-60% van de HPV geïnfecteerde personen seroconversie plaatsvindt, waardoor het percentage van de bevolking dat ooit geïnfecteerd is in werkelijkheid hoger ligt.^{18,19}

Bij 70-80% van de vrouwen treden na een mucosale infectie van de baarmoederhals met een hoogrisico HPV type geen klinische afwijkingen op en wordt de infectie binnen twee jaar door het immuunsysteem opgeruimd.²⁰ In de resterende 20% van de gevallen ontwikkelt zich echter een persisterende infectie en ontstaan zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN)-laesies. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in laaggradige CIN-laesies met een lichte tot matige vorm van dysplasie en hooggradige CIN laesies met matige tot ernstige vorm van dysplasie. De hooggradige CIN laesies betreffen een transformerende HPV-infectie en worden gezien als voorlopers van baarmoederhalskanker.^{5,8} Als het immuunsysteem in staat is de onderliggende infectie op te ruimen, kunnen CIN laesies spontaan verdwijnen. In ongeveer 5% van de gevallen leidt een infectie met een hoogrisico HPV tot het ontstaan van een hooggradige CIN-laesie of baarmoederhalskanker.¹⁴ De geschatte incidentie van baarmoederhalskanker in Nederland bedraagt 8,9 per 100.000 personen. In Nederland krijgen ongeveer 750 mensen per jaar baarmoederhalskanker en overlijden hieraan ongeveer 250 vrouwen per jaar.²¹

Om de ontwikkeling van baarmoederhalskanker te voorkomen worden vrouwen in Nederland via een bevolkingsonderzoek eens in de vijf jaar gescreend op de mogelijke aanwezigheid van baarmoederhalskanker. Daarnaast is sinds 2011 een vaccin tegen HPV 16 en 18 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Er is ook een vaccin beschikbaar dat gericht is tegen zowel HPV 16 en 18 als HPV 6 en 11.²²

In de Verenigde Staten is de incidentie van 'squamous cell' carcinoom in de pharynx en mondholte 11,0 per 100.000 personen.²³ Naast tabak en alcohol nemen HPV infecties een steeds prominentere plaats in als oorzaak van deze vorm van kanker, al is de spreiding in de waargenomen prevalentie van HPV groot. In de VS worden tussen 40 en 80% van de oropharyngeale tumoren aan HPV toegeschreven, in Europa varieert het van 20 tot 90% van de gevallen. In deze tumoren is HPV 16 het dominante HPV-type.^{15,24,25}

Voor de groep van HPV typen die slijmvliezen van orale en anogenitale gebieden infecteren vormt seksueel contact de belangrijkste transmissieroute. Hoewel de transmissie van deze HPV-typen via andere routes zoals via de vingers waarschijnlijk ook tot mogelijkheden behoort, wordt de bijdrage van deze routes op de totale natuurlijke transmissie zeer klein geacht.^{7,8}

1.2.2. Betapapillomavirus

Tot het genus *Betapapillomavirus* worden momenteel 6 soorten gerekend.¹ De soorten *Betapapillomavirus* 1, 2, 3, 4 en 5 bevatten de HPV's. In de zesde soort van dit genus,

Betapapillomavirus 6, zijn apen papillomavirussen ondergebracht Deze soort wordt binnen dit advies verder buiten beschouwing gelaten. De HPV-typen die tot dit genus behoren, infecteren hoofdzakelijk de huid en leiden in immunocompetente mensen zelden tot laesies.²⁶ De betapapillomavirussen kunnen latent in de huid aanwezig blijven en worden regelmatig aangetroffen in normaal huidweefsel of uitgetrokken haren van mensen. In patiënten met een zeldzame afwijking van het immuunsysteem (epidermodysplasia verruciformis) kunnen de betapapillomavirussen platte wratten of rood-bruine laesies veroorzaken.^{6,27} Een aantal betapapillomavirussen waaronder HPV 5, 8, 14 en 20 wordt in verband gebracht met het ontstaan van huidtumoren in deze patiënten.²⁷

1.2.3. *Gammapapillomavirus*

Het genus *Gammapapillomavirus* is een divers en snel groeiend papillomavirusgenus. Op dit moment behoren 20 verschillende gammapapillomavirussoorten (*Gammapapillomavirus 1* t/m *20*) tot dit genus.¹ Net als de betapapillomavirussen worden wereldwijd de gammapapillomavirussen aangetroffen in de huid van gezonde mensen.²⁸ Er is gesuggereerd dat beta- en gammapapillomavirussen een commensaal van de mens zijn. Er is echter toenemend bewijs dat deze virussen ook de mucosa van neus, mondholte, penis en anus kunnen infecteren.²⁹ De gammapapillomavirussen leiden in immunocompetente mensen sporadisch tot het ontstaan van laesies en wratten. De frequentie waarmee dit gebeurt, is lager dan bij een infectie met alphapapillomavirus.^{28,30}

1.2.4. *Mupapillomavirus*

Volgens de huidige ICTV indeling zijn er momenteel twee HPV soorten binnen het genus *Mupapillomavirus*.¹ Het betreft *Mupapillomavirus 1* en *Mupapillomavirus 2*. Beide infecteren de huid en worden in verband gebracht met het ontstaan van wratten.³⁰

1.2.5. *Nupapillomavirus*

Het genus *Nupapillomavirus* omvat tot op heden alleen de soort *Nupapillomavirus 1*.¹ Dit virus infecteert de huid en kan leiden tot het ontstaan van goedaardige laesies van de huid.³⁰

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo de micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen.³¹ Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in **pathogeniteitsklasse 1**. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant

- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Naast de pathogeniteitsklasse-indeling wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier.³¹

In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

3. Andere classificaties van HPV

3.1. Classificaties in andere landen

In België zijn alle humane papillomavirussen door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.³² Het Zwitserse Federal Office for the Environment (FOEN) beschouwt alle humane papillomavirussen als een pathogeen van klasse 2.³³ In Groot-Brittannië zijn volgens de Health and safety Executive (HSE) alle humane papillomavirussen ingedeeld in klasse 2.³⁴ In de Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462 zijn de humane papillomavirussen ingedeeld in 'Risikogruppe' 2.³⁵

3.2. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in het verleden verschillende malen positief geadviseerd over klinische studies naar de behandeling van baarmoederhalskanker. In 2011 heeft de COGEM geadviseerd over een

klinische studie waarin een vaccin tegen baarmoederhalskanker werd toegediend aan patiënten met een beginstadium van baarmoederhalskanker.³⁶ In het vaccin was een E6/E7 fusie-eiwit van HPV 16 aanwezig die een immuunrespons tegen HPV 16 moest opwekken en HPV-geïnduceerde laesies in de cervix van de patiënt moest verminderen. In 2013 en 2015 heeft de COGEM geadviseerd over klinische studies waarin middels een tatoeage met naakt DNA patiënten met plaveiselcelcarcinoom of HPV-geïnduceerde (pre)maligniteiten werden behandeld.^{37,38} In beide studies was in het toegediende plasmide een gehusselde ('*shuffled*') versie van het E7 eiwit van HPV 16 aanwezig.

4. Overweging en advies

Gezien de overeenkomst in eigenschappen van de HPV's die behoren tot de genera *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus* is de overweging en classificatie van deze HPV's samengenomen. Door de diversiteit binnen het resterende genus *Alphapapillomavirus* wordt dit genus apart behandeld en wordt in de overweging onderscheid gemaakt tussen de oncogene alphapapillomavirussoorten en de soorten waarvan het oncogene potentieel niet of onvoldoende vaststaat. Voor de indeling in deze twee groepen heeft de COGEM zich mede gebaseerd op het oordeel van de WHO-IARC over de carcinogeniteit van HPV's. De species die HPV typen omvatten die door de WHO-IARC als carcinogeen (Group 1), als waarschijnlijk carcinogeen (Group 2A), of mogelijk carcinogeen (Group 2B) zijn aangemerkt, worden door de COGEM als oncogene alphapapillomavirussoorten beschouwd.³ De overige alphapapillomavirussoorten zijn gezien het beperkte bewijs voor carcinogeniteit in de niet-oncogene groep ingedeeld.

4.1. *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus*

De HPV's die tot de genera *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus* behoren, zijn ingedeeld in de soorten *Betapapillomavirus 1* tot en met 5, *Gammapapillomavirus 1* tot en met 20, *Mupapillomavirus 1* en 2, en *Nupapillomavirus 1*. Deze soorten infecteren de huid van mensen en kunnen leiden tot het ontstaan van wratten. Een infectie verloopt meestal zonder zichtbare symptomen en wordt zonder behandeling door de eigen afweer geklaard. Patiënten met een zeldzame immuundeficiëntie (epidermodysplasia verruciformis) vormen hierop een uitzondering. De HPV soorten van genoemde vier genera zijn overdraagbaar via direct huid-huid contact. Er zijn verschillende methoden voor handen om de wratten te verwijderen.

Gezien de aard van de ziekte in gezonde mensen en de mogelijkheden om de wratten te behandelen, adviseert de COGEM de HPV soorten: *Betapapillomavirus 1* tot en met 5, *Gammapapillomavirus 1* tot en met 20, *Mupapillomavirus 1* en 2, en *Nupapillomavirus 1* in pathogeniteitsklasse 2 in te delen.

4.2. Alphapapillomavirussen

4.2.1. Overweging niet-oncogene alphapapillomavirussen

Op basis van de evaluatie van de carcinogeniteit van humaan papillomavirussen door de WHO-IARC beschouwt de COGEM de soorten *Alphapapillomavirus 1, 2, 3, 4, 8, 10, 13* en *14* als niet oncogeen. De leden van deze groep infecteren voornamelijk de slijmvliezen van de mond en het anogenitale gebied. De HPV-typen behorend tot *Alphapapillomavirus 2* en *10* worden ook aangetroffen in laesies van de huid. De niet-oncogene alphapapillomavirussen kunnen derhalve zowel huidafwijkingen als genitale afwijkingen (wratten) veroorzaken.

Over het algemeen verloopt een HPV-infectie echter zonder zichtbare symptomen en wordt deze zonder behandeling geklaard. In twee jaar is 90% van de mensen genezen van een infectie.^{7,39} Slechts in een klein deel van de patiënten ontwikkelen zich genitale wratten na een infectie met de niet-oncogene alphapapillomavirussen. Een neonat kan bij de geboorte worden besmet met HPV, wat sporadisch leidt tot het ontstaan van een juveniel larynxpapilloom.¹¹ In patiënten met een verlaagde afweer zoals in HIV patiënten of ten gevolge van medicatie na een transplantatie, kan een infectie met een niet-oncogene alphapapillomavirus een ernstiger ziektebeeld laten zien.

De alphapapillomavirussen worden hoofdzakelijk via seksueel contact overgedragen. Deze transmissieroute is zeer efficiënt. De kans op transmissie via niet seksueel contact is aanzienlijk kleiner.⁷ Het virus is niet overdraagbaar via bloed. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk om anogenitale wratten te verwijderen, al bestaat een gerede kans (ca. 30%) dat een wrat na de behandeling weer terugkomt.⁷

Advies niet-oncogene alphapapillomavirussen

Gezien de aard van de ziekte in gezonde mensen, het beperkte verspreidingspotentieel onder laboratoriumcondities en de mogelijkheden om eventuele wratten te behandelen, adviseert de COGEM de niet-oncogene alphapapillomavirussoorten in pathogeniteitsklasse 2 in te delen.

4.2.2. Overweging oncogene alphapapillomavirussen

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke kennis over de mogelijke rol van de alphapapillomavirussen bij het ontstaan van kanker heeft de WHO-IARC de HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59 als carcinogeen voor mensen aangemerkt (Group 1, hoogrisico HPV's). Daarnaast heeft zij het HPV-type 68 als waarschijnlijk (Group 2A) en de HPV-typen 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 en 97 als mogelijk carcinogeen (Group 2B) bestempeld.³ Gezien de kans dat een infectie met deze HPV-typen leidt tot het ontstaan van kanker, beschouwt de COGEM de species *Alphapapillomavirus 5, 6, 7, 9* en *11*, waartoe bovenstaande HPV-typen behoren, als oncogeen. Gezien de eigenschappen van de oncogene alphapapillomavirussen is het de vraag of deze virussen in pathogeniteitsklasse 2 of 3 ingedeeld moeten worden. In haar overweging heeft de COGEM de volgende elementen in ogenschouw genomen.

Oncogene alphapapillomavirussen kunnen een ernstige ziekte in de mens veroorzaken. Een infectie met deze alphapapillomavirussen kan leiden tot het ontstaan van kanker. De COGEM merkt daarbij

op dat een persisterende infectie met een hoogrisico HPV een noodzakelijke voorwaarde vormt, maar alleen niet voldoende is voor de ontwikkeling van een cervixcarcinoom. Hierbij spelen ook (epi)genetische veranderingen in HPV en de gastheercel een rol.⁴⁰ Van de bekende oncogene alphapapillomavirussen worden HPV 16 en 18 verreweg het meest in verband gebracht met het ontstaan van kanker en kunnen in dit verband worden beschouwd als de twee HPV-typen met het hoogste risicopotentieel.

De meeste mucosale infecties met hoogrisico HPV's en de eventueel daarbij gepaard gaande klinische afwijkingen zijn tijdelijk van aard. Een aanzienlijk deel van de geïnfecteerde mensen (ca. 80%) klaart het virus binnen twee jaar.^{8,20} Als dit niet gebeurt, kunnen in het geval van een infectie van de cervix zogenaamde hooggradige CIN-laesies en cervixcarcinoom ontstaan. Van alle vrouwen met een cervicale mucosale infectie door een hoogrisico HPV, ontwikkelt ongeveer 5% een hooggradig CIN-laesie of een cervixcarcinoom.¹⁴

Ook in het geval van de infectie van de oropharynx door een oncogene HPV bestaat de kans op het ontwikkelen van een tumor.³ Op basis van de huidige wetenschappelijke literatuur is het niet mogelijk in te schatten hoe groot deze kans is.

De COGEM wijst er hierbij op dat door de IARC HPV Working Group wordt aangenomen dat een vaccinatie tegen HPV 16/18 de kans op oropharynx kanker met meer dan 90% kan reduceren.²⁵

De COGEM merkt op dat oncogene HPV typen ook geassocieerd zijn met kanker in andere orale en anogenitale gebieden dan de oropharynx en de cervix. Afhankelijk van de locatie van de infectie en het oncogene HPV-type zal de kans op het ontwikkelen van kanker variëren. Het totaal aantal mensen dat kanker krijgt ten gevolge van een infectie met een oncogeen alphapapillomavirus ligt echter hoger dan het aantal mensen met oropharyngeale kanker en baarmoederhalskanker alleen.

HPV's zijn endemisch aanwezig in de Nederlandse bevolking. Een substantieel deel van de Nederlandse bevolking wordt gedurende zijn leven geïnfecteerd met één van de hoogrisico alphapapillomavirussen. Uit een studie naar de seroprevalentie van 7 hoogrisico-HPV typen (HPV 16, 18, 31, 45, 52 en 58) onder de Nederlandse bevolking bleek onder personen ouder dan 14 jaar 22,8% van de bevolking seropositief voor één van deze HPV-typen. In 10% van de seropositieve personen werden antistoffen aangetroffen tegen meerdere HPV-typen.¹⁷ Daarbij moet worden aangetekend dat in ongeveer de helft van de HPV-geïnfecteerde personen seroconversie plaatsvindt, waardoor het werkelijke percentage van de bevolking dat geïnfecteerd is met een HPV hoogstwaarschijnlijk hoger ligt.

De oncogene alphapapillomavirussen worden primair overgedragen via seksueel contact. De COGEM constateert dat deze transmissieroute onder laboratoriumcondities geen rol speelt. Voor zover bekend, wordt in de wetenschappelijke literatuur geen melding gemaakt van niet-seksuele overdracht en lijkt deze vorm van transmissie bij de natuurlijke verspreiding van HPV niet of nauwelijks een rol te spelen.^{7,8} Op basis van de stabiliteit van HPV deeltjes lijkt niet-seksuele overdracht evenwel niet onmogelijk.⁴¹ Met het oog op de mogelijk hoge virustiters waarmee in het laboratorium gewerkt wordt, kan de COGEM derhalve niet uitsluiten dat de slijmvliezen van

bijvoorbeeld mond of neus van de medewerker onbedoeld geïnfecteerd worden door contact met besmette vingers. Het is daarbij mogelijk dat een dergelijke onbedoelde infectie in het geval van HPV 16 leidt tot het ontstaan van oropharynx kanker.

Tot slot wijst de COGEM op het feit dat sinds 2011 een vaccin tegen de HPV-typen 16 en 18 is opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, waardoor de kans op de ontwikkeling van onder andere baarmoederhalskanker waarschijnlijk zal afnemen. Daarnaast worden vrouwen in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker elke vijf jaar gescreend op afwijkingen die gerelateerd zijn aan het ontstaan van baarmoederhalskanker.

Advies oncogene alphapapillomavirussen

De COGEM beschouwt de oncogene alphapapillomavirussen als endemisch in de Nederlandse humane populatie. De oncogene alphapapillomavirussen worden efficiënt en vrijwel uitsluitend via seksueel contact overgedragen. Daarbij acht de COGEM de kans dat een seksueel actief individu tijdens zijn leven besmet wordt met een van de verschillende oncogene alphapapillomavirus typen reëel. De COGEM is van mening dat deze alphapapillomavirussen een ernstige ziekte kunnen veroorzaken, al is de kans dat een infectie daadwerkelijk tot kanker leidt over het algemeen beperkt en afhankelijk van het alphapapillomavirus type en van de locatie van infectie. Gezien de transmissieroute acht de COGEM de kans zeer klein dat een medewerker tijdens laboratoriumwerkzaamheden besmet raakt met een alphapapillomavirus als gebruik wordt gemaakt van een veiligheidskabinet klasse 2. Met het oog op de stabiliteit van HPV en de mogelijke hoge titer waarmee in laboratoriumsetting gewerkt wordt, kan echter niet geheel uitgesloten worden dat slijmvliesen in mond- of keelholte van een medewerker door een onbewust contact van vingers met gezicht of mond besmet worden met alphapapillomavirus. Om deze kans te minimaliseren acht de COGEM het van belang hiervoor gepaste werkvoorschriften te hanteren.

Op basis van de eigenschappen van de oncogene alphapapillomavirussen en in het licht van de kans dat een individu gedurende zijn leven met een oncogene alphapapillomavirus wordt geconfronteerd, adviseert de COGEM de oncogene alphapapillomavirussen in pathogeniteitsklasse 2 in te delen. Twee COGEM leden hebben aangegeven dat zij in het geval van de oncogene alphapapillomavirussen HPV 16 en 18 niet met deze classificatie in kunnen stemmen. Hun standpunt wordt in de volgende paragraaf nader uiteengezet.

Om de kans op een onbedoelde infectie van bijvoorbeeld de mondholte als gevolg van contact met vingers te minimaliseren, adviseert de COGEM voor activiteiten met genetisch gemodificeerde oncogene alphapapillomavirussen op inperkingsniveau 2 in Bijlage 9, als aanvullend voorschrift voor specifieke gevallen, op te nemen dat tijdens de werkzaamheden handschoenen gedragen moeten worden.

4.2.3. Minderheidsstandpunt oncogene alphapapillomavirussen HPV 16 en HPV 18

Twee leden van de COGEM kunnen niet instemmen met een indeling in pathogeniteitsklasse 2 van de oncogene alphapapillomavirussen HPV 16 en 18 en nemen een minderheidsstandpunt in. De

betreffende leden zijn van mening dat HPV 16 en 18 een ernstige ziekte kunnen veroorzaken, overeenkomend met de hierboven genoemde omschrijving van pathogeniteitsklasse 3. Zij merken daarbij op dat er weliswaar meerdere oncogene alphapapillomavirussen in verband worden gebracht met kanker, maar dat in de beschikbare epidemiologische studies vooral HPV 16 en HPV 18 met het ontstaan van kanker worden geassocieerd. Daarom lijken deze HPV's van een andere orde te zijn dan de overige oncogene alphapapillomavirussen. Dit rechtvaardigt in hun ogen extra aandacht voor veilig werken.

Gezien de seroprevalentie voor deze HPV typen onder de Nederlandse bevolking voegen zij daar aan toe dat slechts een beperkt deel van de bevolking gedurende hun leven daadwerkelijk met HPV 16 of HPV 18 wordt geïnfecteerd. Een belangrijk aspect in hun overweging is daarom de mogelijkheid dat tijdens werkzaamheden met deze oncogene HPV's een onbedoelde oropharyngeale infectie van de medewerker plaatsvindt die zich naar derden kan verspreiden. Beiden leden achten de kans op een dergelijke besmetting klein, maar niet uitgesloten. In geval van HPV 16 en 18 bestaat daarbij een gereede kans dat een besmetting leidt tot het ontstaan van oropharynx kanker bij de medewerker.

Gezien de efficiëntie van de natuurlijke transmissieroute(s) van deze virussen, er geen regelmatige controle is op een laboratoriumbesmetting en de infectie asymptomatisch verloopt, achten zij de kans bovendien groot dat de geïnfecteerde medewerker op zijn/haar beurt deze infectie overdraagt op zijn/haar seksuele partner(s). In deze situatie wijzen de betreffende COGEM leden erop dat een HPV16 en 18 infectie ook in derden tot het ontstaan van kanker kan leiden. Met het oog op dit milieurisico en op basis van de eigenschappen van de oncogene alphapapillomavirussen achten de COGEM leden voor HPV 16 en HPV 18 een indeling in pathogeniteitsklasse 3 het meest passend. Zij wijzen er hierbij echter op dat de inschaling van werkzaamheden met recombinant HPV 16 en 18 afhankelijk is van de specifieke eigenschappen van de betreffende recombinanten en de veiligheid mogelijk ook gegarandeerd is op ML-II inperkingsniveau.

Dit minderheidsstandpunt betreft alleen de classificatie van HPV 16 en 18. Met de classificatie van de overige oncogene alphapapillomavirussen kunnen betreffende leden, gezien de aanzienlijk kleinere kans op het ontstaan van kanker wel instemmen. Ook zijn zij het eens met de indeling van de niet-oncogene alphapapillomavirussen in pathogeniteitsklasse 2.

5. Conclusie

De COGEM adviseert alle HPV-typen die tot de genera *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* en *Nupapillomavirus* worden gerekend in pathogeniteitsklasse 2 in te delen.

Bij werkzaamheden met genetisch gemodificeerde oncogene alphapapillomavirussen, die tot de species *Alphapapillomavirus* 5, 6, 7, 9 en 11 behoren, kan de COGEM niet uitsluiten dat onbewust contact van vingers met gezicht of mond een onbedoelde infectie tot gevolg heeft. Om het mogelijke risico van een dergelijke infectie te minimaliseren, acht zij het noodzakelijk dat tijdens werkzaamheden met deze oncogene alphapapillomavirussen handschoenen gedragen worden. In aanvulling op de classificatie van deze oncogene HPV's in pathogeniteitsklasse 2, adviseert de

COGEM dit werkvoorschrift op te nemen in Bijlage 9 als ‘Aanvullend voorschrift voor specifieke gevallen’.

6. Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (2014). Virus Taxonomy: 2014 Release <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (bezoekt: 19 oktober 2015)
2. Bernard HU *et al.* (2012). Family *Papillomaviridae*. In Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
3. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2012). Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100B 255-313
4. International Human Papillomavirus Reference Center (2015). Human papillomavirus reference clones <http://hpvcenter.se/html/refclones.html> (bezoekt: 21 oktober 2015)
5. Centers for Disease Control and Prevention (2015). Human papillomavirus. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html (bezoekt 21 oktober 2015)
6. Cardoso JC & Calonje E (2011). Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. *Acta Dermatoven APA*. 20: 145-154
7. RIVM (2011). LCI-richtlijn Humaan papillomavirusinfectie- anogenitale wratten. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijtlijnen/LCI_rijtlijn_Humaan_papillomavirusinfectie_anogenitale_wratten (bezoekt 21 oktober 2015)
8. RIVM (2011). LCI-richtlijn Humaan papillomavirusinfectie - cervixkanker. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijtlijnen/LCI_rijtlijn_Humaan_papillomavirusinfectie_cervixkanker (bezoekt 21 oktober 2015)
9. Einstein MH *et al.* (2009). Clinician’s guide to human papillomavirus immunology: knows and unknowns. *Lancet Infect Dis*. 60: 347-356
10. Bruchell AN *et al.* (2006). Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24 Suppl 3: S52-61
11. Donne AJ *et al.* (2010). Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. *Int. J. STD aids* 21: 381-385
12. Coglianò V *et al.* (2005). WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *WHO Lancet Oncol*. 6: 204
13. Munoz N *et al.* (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine supplement* 3: S1-S10
14. Snijders PJ *et al.* (2006). HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 208: 152-164
15. Betiol J *et al.* (2013). Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 46: 217-226
16. Howley PM *et al.* (2013). Papillomaviruses. In: *Fields virology*, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia

17. Scherpenisse M *et al.* (2012). Rijksvaccinatieprogramma. Seroprevalentie van 7 kankerverwekkende HPV-typen in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 8: 251-258
18. Carter JJ *et al.* (2000). Comparison of human papillomavirus type 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J. Infect Dis.* 181: 1911-1919
19. Edelstein ZR *et al.* (2011). Serum antibody response following genital α 9 human papillomavirus infection in young men. *J. Infect Dis.* 204: 209-216
20. Trottier H & Franco EL (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 Suppl 1: S1-S15
21. Barkema LW (2014). Condylomata acuminata en andere mucosale manifestaties van HPV-infecties: update epidemiologie en therapie. *Nederlands tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 24: 432-437
22. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas.
www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/p/papillomavirusvaccin%20type%206,%2011,%2016%20en%2018.asp (bezoekt: 1 september 2015)
23. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Oral Cavity and Pharynx cancer.
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> (bezoekt: 12 november 2015)
24. Martin-Hernan F. *et al.* (2013). Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med. Oral Patol. Cir. Bucal.* 18: e439-444
25. Gillison M. (2014). Chapter 8. HPV vaccines and potential prevention of HPV-positive head and neck cancer. In *Primary End-points for prophylactic HPV vaccine trials. IARC Working Group Reports, No 7*
26. Chouhy D *et al.* (2013). Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J. Gen. Virol.* 94:2480-2488
27. Howley PM & Pfister HJ (2015). Beta genus papillomavirus and skin cancer. *Virol.* 479-480: 290-296
28. Hosnjak L *et al.* (2015). Characterization of two novel *Gammapapillomaviruses*, HPV179 and HPV184, isolated from common warts of a renal-transplant recipient. *PloS ONE* 10: e0119154.
Doi:10.1371/journal.pone.0119154
29. Ure AE & Forslund O (2014). Characterization of human papillomavirus type 154 and tissue tropism of gammapapillomaviruses. *PloS ONE* 9: e89342. doi:10.1371/journal.pone.0089342
30. Villiers de EM *et al.* Classification of papillomaviruses. *Virol.* 324: 17-27
31. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. www.officiëlebezoekingen.nl/stcrt-2014-11317.html (bezoekt: 8 september 2015)
32. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid/ Institut Scientifique de Santé Public (WIV-ISP) (2008). List of viruses and unconventional agents presenting at the wild state a biological risk for immunocompetent humans and/or animals and corresponding maximum biological risk.
www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (bezoekt: 1 september 2015)
33. Federal Office for the Environment FOEN (2013). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. Status January 2013 www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en (bezoekt: 1 september 2015)

34. Health and Safety Executive (HSE) (2013). Health and Safety Executive.
www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf (bezocht: 1 september 2015)
35. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462).
www.baua.de/cae/servlet/contentblob/672902/publicationFile/48593/TRBA-462.pdf (bezocht: 1 september 2015)
36. COGEM (2012). Klinische studie met een Semliki forest virus vaccin tegen baarmoederhalskanker. COGEM advies CGM/111222-02
37. COGEM (2013). Klinische studie met naakt DNA tegen plaveiselcelcarcinoom veroorzaakt door Human papillomavirus. COGEM advies CGM/130603-04
38. COGEM (2015). Fase I/II klinische studie met naakt DNA vaccin tegen Humaan papillomavirus geïnduceerde (pre)maligniteiten. COGEM advies CGM/150901-01
39. Barkema LW (2014). Condylomata acuminata en ander mucosale manifestaties van HPV-infecties: update epidemiologie en therapie. NTDV 24:432-437
40. Steenbergen RDM *et al.* (2014). Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. Nat. Rev. Cancer 14: 395-405
41. Ryndock EJ & Meyers C (2014). A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? Expert Rev. Anti Infect. Ther. 12: 1165-1170