

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

DATUM 03 mei 2016
KENMERK CGM/160503-01
ONDERWERP Vervolgadvies classificatie van humane papillomavirussen

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een vervolgadvisvraag over de classificatie van humane papillomavirussen deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

Onlangs heeft de COGEM geadviseerd over de classificatie van humane papillomavirussen (HPV's). Een aantal HPV's uit het genus *Alphapapillomavirus* zijn geassocieerd met het ontstaan van kanker. De COGEM heeft geadviseerd alle HPV's in pathogeniteitsklasse 2 in te delen. Twee COGEM leden zijn echter van mening dat de oncogene alphapapillomavirussen HPV 16 en 18 in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld moeten worden. Deze afwijkende mening is in een minderheidsstandpunt in het advies opgenomen.

Naar aanleiding van het advies en minderheidsstandpunt heeft Bureau ggo de COGEM vier vragen voorgelegd.

De eerste vraag betreft de verschillen tussen de classificatie van de oncogene alphapapillomavirussen en het *Hepatitis C virus* (HCV). De COGEM wijst erop dat ze zich bij classificaties baseert op de ernst van de ziekte, de transmissie-efficiëntie, de beschikbaarheid van een behandeling en de prevalentie onder de Nederlandse bevolking. De afweging tussen die elementen leidt ertoe dat zij bij de oncogene alphapapillomavirussen op pathogeniteitsklasse 2 en voor HCV op klasse 3 uitkomt.

Met betrekking tot het hanteren van twee aanvullende voorschriften voor werkzaamheden met alle HPV's constateert de COGEM dat deze een minimale wijziging betreft van het geadviseerde en niet als verzwaring van de te hanteren inperkende maatregelen zal worden aangemerkt. Zij kan instemmen met deze aanvullende voorschriften.

In reactie op de vraag over het minderheidsstandpunt worden de drie aspecten die hierbij een rol hebben gespeeld, toegelicht. Een van de aspecten betreft de relatief hoge incidentie waarmee HPV 16 en 18 met het ontstaan van kanker zijn geassocieerd. Daarnaast wordt de kans reëel geacht dat de partner van een besmette laboratoriummedewerker ook besmet wordt met HPV en in geval van HPV 16 en 18 een verhoogde kans geeft op kanker. Bovendien achten zij de vaccinatiedekkingsgraad tegen HPV 16 en 18 nog te beperkt om te kunnen stellen dat er veilig met deze HPV typen gewerkt kan worden.

Tot slot merkt de COGEM op dat er op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de mate van kankerverwekkendheid van HPV 16 en 18 ten opzichte van de andere oncogene alphapapillomavirussen. Zij kan derhalve niet vaststellen of het risicopotentieel van HPV 16 en 18 in een laboratoriumsetting anders is dan dat van de overige oncogene alphapapillomavirussen.



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

Vervolgadvies classificatie van humane papillomavirussen

COGEM advies CGM/160503-01

1. Inleiding

Eind 2015 heeft de COGEM advies uitgebracht over de classificatie van humane papillomavirussen (HPVs).¹ In dit advies heeft de COGEM alle HPVs in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld. Met betrekking tot een deel van de HPVs, de zogenaamde oncogene alphapapillomavirussen was het de vraag of deze groep in pathogeniteitsklasse 2 of 3 ingedeeld moest worden. Het merendeel van de leden van de COGEM achtte klasse 2 het meest passend, maar twee leden waren van mening dat deze twee HPV typen in pathogeniteitsklasse 3 thuishoorden. Dit heeft geleid tot een minderheidsstandpunt in het advies. Naar aanleiding van dit advies heeft Bureau ggo de COGEM gevraagd zowel het meerderheidsstandpunt als het minderheidsstandpunt nader toe te lichten.

De specifieke vragen die aan de COGEM zijn voorgelegd zijn:

Algemene vragen n.a.v. het advies

1. De COGEM heeft in haar advies aangegeven dat gezien de eigenschappen van de oncogene alphapapillomavirussen het de vraag is of deze virussen in PG-2 of PG-3 moeten worden ingedeeld. In haar overweging om deze virussen uiteindelijk in PG-2 in te delen heeft zij in haar advies verschillende elementen in ogenschouw genomen. De discussie of een virus in pathogeniteitsklasse 2 of 3 moet worden ingedeeld, heeft eerder gespeeld. Door Bureau ggo is gekeken naar eerdere advisering over oncogene virussen zoals het hepatitis B virus (HBV) en het hepatitis C virus (HCV). Hierbij lijkt de beschikbaarheid van een effectief vaccin een belangrijke rol te spelen bij de uiteindelijke classificatie. De weging van de verschillende elementen die de COGEM destijds bij de beoordeling van HCV in ogenschouw heeft genomen, vertoont (de meeste) gelijkenissen/overeenkomsten met de overwegingen die zijn gemaakt voor die voor de oncogene alphapapillomavirussen. Om een beter inzicht te verkrijgen in de manier waarop de criteria voor de pathogeniteitsklasse-indeling worden gehanteerd, wordt de COGEM verzocht om een nadere uiteenzetting te geven van de redenen waarom zij adviseert de oncogene alphapapillomavirussen in PG-2 te classificeren en HCV in PG-3 en waarop dit verschil in classificatie berust. Hierbij wordt zij gevraagd om aan te geven welke overwegingen hierbij een doorslaggevende rol hebben gespeeld.
2. Met betrekking tot het hanteren van aanvullende voorschriften voor de verschillende HPV's bestaat enige onduidelijkheid. HPV's in het algemeen worden via huid-op-huid contact en slijmvliezen overgedragen en kunnen zich verspreiden via fomites. Zodoende zou volgens de Regeling ggo 2013 voor alle HPV virussen het werken in een veiligheidskabinet van klasse II en het dragen van handschoenen tot over de mouw gelden. Kan de COGEM instemmen met het toepassen van de volgende aanvullende voorschriften voor werkzaamheden met HPV virussen?

Voor alle HPV virussen geldt:

- Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw gedragen.

Vragen m.b.t. het minderheidsstandpunt

1. In het minderheidsstandpunt wordt naar voren gebracht dat HPV 16 en HPV 18 op basis van epidemiologische studies van een andere orde lijken te zijn dan de overige oncogene alphapapillomavirussen. De COGEM wordt verzocht aan te geven op welke gegevens deze bevinding berust en inzichtelijk te maken waarom HPV 16 en HPV 18 als meer carcinogeen kunnen worden bestempeld dan de overige oncogene HPV's.
2. Kan op basis van de eigenschappen van en de kennis over de overige, minder voorkomende oncogene HPV's gesteld worden dat het biohazard c.q. risicopotentieel dat uitgaat van deze HPV's in een laboratoriumsetting lager is dan dat van HPV 16 en HPV 18? De COGEM wordt verzocht haar antwoord nader te onderbouwen.

In de hierna volgende paragrafen wordt op ieder van bovenstaande vragen van Bureau ggo afzonderlijk ingegaan.

2. Algemene vragen n.a.v. het advies

2.1. Verschillen in afweging bij classificatie van oncogene HPV's en HCV

De COGEM heeft in haar advies over de classificatie van humane papillomavirussen de oncogene alphapapillomavirussen in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld.¹ In 2009 heeft zij geadviseerd HCV in pathogeniteitsklasse 3 in te delen.² Bureau ggo verzoekt de COGEM om het verschil in afweging tussen de oncogene alphapapillomavirussen en HCV nader toe te lichten.

Om tot een oordeel te kunnen komen over de classificatie van virussen, betreft de COGEM een aantal elementen in haar afweging. In lijn met de criteria voor de pathogeniteitsklasse indeling, die in de Regeling ggo milieubeheer 2013 zijn opgenomen, betreft het de ernst van de ziekte die een infectie teweegbrengt, de efficiëntie waarmee een virus zich onder de populatie verspreidt en de beschikbaarheid en effectiviteit van een behandeling of profylaxe tegen betreffende virusinfectie.³ Zoals aangeduid in de COGEM signalering: 'Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen' wordt bij de classificatie van humane virussen ook de prevalentie van het virus in de Nederlandse bevolking betrokken.⁴ Dit aspect hangt nauw samen met de uiteindelijke impact van het ziekmakende potentieel alsmede de kans op en snelheid van de verspreiding.

Het eerste element van overweging, de ernst van de ziekte, wijst voor zowel de oncogene alphapapillomavirussen als HCV niet eenduidig in de richting van pathogeniteitsklasse 2 of 3. In het geval van een mucosale infectie van de baarmoederhals met een oncogeen HPV treedt in 70-80% van de vrouwen geen klinische afwijkingen op en wordt de infectie binnen twee jaar door het eigen immuunsysteem opgeruimd.⁵ Echter, in een beperkt aantal gevallen (5%) veroorzaakt een infectie met een oncogeen HPV kanker en leidt daarmee tot een ernstig ziektebeeld.⁶ Als gevolg van een infectie met HCV kan in geïnfecteerde personen acute hepatitis C ontstaan. Acute hepatitis C leidt in 80% van de patiënten tot een chronische HCV infectie. In het merendeel van de personen gaat een acute infectie niet gepaard met ziekteverschijnselen, maar in 25% van de gevallen

veroorzaakt acute hepatitis C algemene malaise en geelzucht.⁷ Een chronische infectie kan aanleiding zijn tot een ernstiger ziektebeeld. Het veroorzaakt in 10-20% van de geïnfecteerde mensen tot levercirrose en in 1-5% tot leverkanker.⁸

Het tweede element van overweging betreft de efficiëntie van verspreiding onder de bevolking. De oncogene alphasapillomavirussen infecteren hoofdzakelijk de slijmvliezen van orale en anogenitale gebieden. Seksueel contact vormt voor deze HPV's de belangrijkste transmissieroute, maar overdracht via de vingers lijkt ook mogelijk.⁹ De kans op transmissie bij een enkel seksueel contact met een HPV geïnfecteerde partner wordt geschat op 60% en is daarbij relatief efficiënt.¹⁰ HCV wordt hoofdzakelijk overgedragen via bloed-bloed contact. Daarnaast is seksuele transmissie en perinatale transmissie beschreven, net als overdracht via fomites zoals bij het zetten van piercings en tatoeages.¹¹ De overdracht via deze routes is echter relatief zeldzaam. Met het oog op deze transmissieroutes acht de COGEM de kans beperkt dat de oncogene alphasapillomavirussen of HCV zich vanuit het laboratorium efficiënt onder de populatie verspreiden.

De bevindingen rond de mogelijkheid van behandeling of profylaxe vormen het derde element dat in haar afweging een rol heeft gespeeld. Tegen HPV 16 en HPV 18 is een vaccin beschikbaar. In Nederland is dit vaccin sinds 2011 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen en wordt aan meisjes in de leeftijd van 12 jaar aangeboden.⁹ Er is ook een vaccin beschikbaar dat gericht is tegen zowel HPV 16 en 18 als HPV 6 en 11.¹² De behandeling tegen een acute HCV infectie was op het moment van adviseren nog in ontwikkeling. De behandeling tegen een chronische HCV infectie met interferon en ribavirin was niet heel effectief en ging gepaard met bijwerkingen.⁷

Het laatste element betrof de prevalentie in de Nederlandse bevolking. Hierbij was er een duidelijk verschil tussen de oncogene alphasapillomavirussen en HCV aanwezig. Een studie naar antilichamen tegen een aantal kankerverwekkende HPV typen wees uit dat ca. 22.8% van de Nederlandse bevolking positief is voor tenminste één de geteste HPV typen.¹³ Daarbij is opgemerkt dat bij de helft van de geïnfecteerde personen seroconversie plaatsvindt. Dit suggereert dat het percentage van de bevolking dat ooit geïnfecteerd is geweest in werkelijkheid waarschijnlijk hoger ligt.^{14,15} Aangezien donorbloed in Nederland sinds 1992 onderzocht wordt op aanwezigheid van HCV, is er ook een redelijk goed zicht op de prevalentie van HCV onder de Nederlandse bevolking. In 2009 werd de prevalentie geschat op 0,3-0,4%.¹⁶

Als alle bovenstaande elementen naast elkaar worden gezet, wijzen de transmissie, prevalentie en de behandelmogelijkheden voor de oncogene HPV's in de richting van pathogeniteitsklasse 2. Alleen met betrekking tot de ernst van de ziekte was dit niet eenduidig. Hierbij wordt opgemerkt dat in 80% van de geïnfecteerden het virus zonder nadelige gevolgen wordt geklaard en dus ook in dit geval neigt naar pathogeniteitsklasse 2. Voor HCV was de situatie anders. Alleen de transmissie van HCV voldoet aan de criteria voor een pathogeniteitsklasse 2. De ernst van de ziekte wees in de richting van 3. Daarbij is de prevalentie onder de Nederlandse bevolking laag en was er geen profylaxe of effectieve behandeling beschikbaar. De balans opmakende, kwam de COGEM voor de oncogene alphasapillomavirussen uit op een pathogeniteitsklasse 2 en voor HCV op pathogeniteitsklasse 3.

De COGEM merkt hierbij op dat sinds haar advies over de classificatie van HCV, op het gebied van de behandeling van HCV aanzienlijk vooruitgang is geboekt. Hierdoor is het deel van de geïnfecteerde personen dat geneest van een chronische HCV infectie toegenomen.¹¹ Een herevaluatie van de classificatie van HCV kan er daarom toe leiden dat HCV nu op een lagere pathogeniteitsklasse uitkomt. Zodra daar ruimte voor is, zal de COGEM de classificatie van HCV tegen het licht houden en indien nodig de classificatie herzien.

2.2. Aanvullende voorschriften

In haar advies heeft de COGEM voor werkzaamheden met de oncogene alphapapillomavirussen het gebruik van handschoenen als aanvullend werkvoorschrift geadviseerd. In de Regeling ggo 2013 zijn in Bijlage 9, paragraaf 9.1.1.3.3 verschillende aanvullende voorschriften voor specifieke gevallen opgenomen.³ Het betreft onder andere werkzaamheden met ggo's die infectieus zijn via wondjes van de huid en ggo's die zich via gebruiksvoorwerpen kunnen verspreiden. Gezien de wijze waarop HPV's overgedragen worden, lijken werkzaamheden met gg-HPV's hier ook onder te vallen. In dit kader vraagt Bureau ggo of de in paragraaf 9.1.1.3.3 opgenomen aanvullende voorschriften ook bij werkzaamheden met alle HPV's gehanteerd zouden moeten worden. De aanvullende voorschriften luiden als volgt:

- Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw gedragen.

HPV's komen vrij algemeen voor en infecteren de epitheelcellen van de huid en slijmvliezen. Een HPV-infectie kan leiden tot het ontstaan van wratten op voeten, handen of genitaliën. De kans is reëel dat een mens gedurende zijn/haar leven geïnfecteerd wordt door een HPV en hierdoor wratten krijgt.¹⁷ Het merendeel van de mensen (90%) die door een HPV zijn geïnfecteerd, geneest spontaan binnen twee jaar tijd.¹⁸ Daarmee acht de COGEM de ernst van een mogelijke infectie van de handen van een laboratoriummedewerker ten gevolge van werkzaamheden met een niet-oncogene HPV te minimaal om extra inperkingsmaatregelen voor te schrijven. Ondanks dat in de periode dat de wratten op de huid aanwezig zijn, de HPV-infectie door huid-huid contact aan derden kan worden overgedragen en wratten kan veroorzaken. De COGEM merkt hierbij op dat het staande praktijk is om in laboratoria handschoenen te dragen bij werkzaamheden met humaan pathogenen die via de huid overgedragen worden. Om de kans op een infectie van de huid volledig te minimaliseren, lijkt het daarbij verstandig om de handschoenen tot over de mouw te dragen. De COGEM ziet daarom geen bezwaar om het gebruik van handschoenen tot over de mouw bij werkzaamheden met alle HPV's voor te schrijven.

Met betrekking tot het gebruik van een veiligheidskabinet geldt op ML-II inperkingsniveau als standaard werkvoorschrift: 'handelingen waarbij aërosolen kunnen ontstaan dan wel open handelingen met aërogeen verspreidende micro-organismen worden in een veiligheidskabinet klasse II uitgevoerd'. Het aanvullende voorschrift over het veiligheidskabinet klasse II, zoals geformuleerd in paragraaf 9.1.1.3.3, gaat net iets verder gaat dan dit standaard werkvoorschrift. Aangezien beide voorschriften binnen een laboratoriumsetting in de praktijk op hetzelfde neerkomen, heeft zij geen bezwaar tegen het hanteren van dit aanvullende voorschrift.

Aangezien genoemde aanvullende voorschriften aansluiten bij de staande praktijk in laboratoria en de voorwaarden voor werkzaamheden met HPV's hierdoor in overeenstemming zijn met Bijlage 9, kan de COGEM ermee instemmen dat bovengenoemde aanvullende voorschriften gelden voor laboratoriumwerkzaamheden met alle gg-HPV's.

3. Vragen m.b.t. het minderheidstandpunt

3.1. Carcinogeniteit van HPV 16 en 18 versus andere oncogene HPV's

In het minderheidsstandpunt van het eerdere COGEM advies worden alleen HPV 16 en HPV 18 in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld en niet de overige oncogene alphapapillomavirussen. In de vervolgadvisvraag is de COGEM gevraagd dit oordeel nader toe te lichten en inzichtelijk te maken waarom HPV 16 en HPV 18 als meer carcinogeen kunnen worden bestempeld dan de overige HPV's.

Een van de redenen om HPV 16 en HPV 18 in pathogeniteitsklasse 3 in te delen wordt gevormd door het feit dat een laboratoriumbesmetting kan leiden tot een HPV infectie in derden (te weten, de partner van de laboratoriummedewerker) die onder natuurlijke omstandigheden niet met dit virus in aanraking zouden zijn gekomen. Zoals eerder is opgemerkt, wordt de kans dat een oncogene HPV ten gevolge van een laboratoriumbesmetting zich onder de populatie zal verspreiden beperkt geacht. De relatief efficiënte seksuele transmissie, maakt een besmetting van de partner van een laboratoriummedewerker evenwel reëel wanneer deze laboratoriummedewerker in het lab besmet raakt. Hierdoor stijgt voor de betreffende persoon door infectie van de cervix met HPV 16 of 18 de kans op het ontstaan van baarmoederhalskanker naar ca. 5%.⁶ Afhankelijk van de locatie van infectie neemt ook de kans op andere HPV 16 en 18 geassocieerde kankers, zoals oropharyngeale kankers toe.

Daarnaast wijzen de leden erop dat er weliswaar een vaccin tegen HPV 16 en 18 beschikbaar is, maar de vaccinatie is voor een beperkte groep en op vrijwillige basis. Aangezien de bereidwilligheid om zich te laten vaccineren tegen HPV onder deze groep niet hoog is, is de vaccinatiedekkingsgraad nog relatief laag (58.9%).¹⁹ De leden zijn derhalve van mening dat de beschikbaarheid van het vaccin nog niet betekent dat er veilig met HPV 16 en 18 gewerkt kan worden.

Tot slot worden van de oncogene alphapapillomavirussen de HPV-typen 16 en 18 het meest frequent in verband gebracht met het ontstaan van kanker. Ongeveer 99% van de baarmoederhalskankergevallen wordt veroorzaakt door oncogene HPV-typen, waarvan 70% is geassocieerd met een infectie van HPV 16 en 18.^{6,20,21} HPV is ook geassocieerd met het ontstaan van hoofd- en nektumoren. In de VS is ca. 70% van deze tumoren gelinkt aan een infectie met HPV.²² HPV 16 lijkt betrokken bij 90% van de HPV gerelateerde hoofd en nektumoren.^{23,24,25} Naast baarmoederhalskanker en hoofd- en nektumoren is HPV 16 ook betrokken bij het ontstaan van kanker van de vulva, penis en de anus.^{23,26,27} In al deze typen vormt HPV 16 het dominante HPV type. Het aandeel van HPV 18 in het ontstaan van kanker is minder groot dan dat van HPV 16. Maar ook HPV 18 speelt een rol bij het ontstaan van meerdere kanker typen, zoals bij kanker van de vulva, penis, anus, mondholte, keel en het strottenhoofd. De relatief hoge incidentie

waarmee HPV 16 en 18 geassocieerd zijn met tumoren en eerder genoemde elementen heeft er toe geleid dat de leden die het minderheidsstandpunt in nemen juist deze twee HPV typen in pathogeniteitsklasse 3 in gedeeld hebben.

Bovenstaande betekent echter niet dat HPV 16 en HPV 18 als meer carcinogeen beschouwd worden dan de andere oncogene alfa-papillomavirussen, zoals in de vraagstelling van Bureau ggo wordt gesuggereerd. De World Health Organization International Agency for Research on Cancer (WHO-IARC) heeft op basis van epidemiologische studies in kaart gebracht in hoeverre de verschillende HPV's geassocieerd worden met het ontstaan van kanker.²³ Aan de hand van de mate waarin de betrokkenheid van een HPV bij het ontstaan van kanker bewezen wordt geacht, heeft de WHO-IARC de HPV's in verschillende groepen ingedeeld. Hierbij zijn de HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59 als carcinogeen voor mensen aangemerkt (Group 1). 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.²³ Deze indeling is dus niet gebaseerd op de mate van carcinogeniteit van de HPV's, maar geeft aan in hoeverre het vaststaat dat betreffende HPV's kankerverwekkend zijn.

Om conclusies te kunnen trekken over de mate van carcinogeniteit is het noodzakelijk dat de kans op kanker wordt bepaald onder vergelijkbare blootstellingscondities. Voor zover bekend, zijn dergelijke vergelijkende studies voor HPV niet gepubliceerd in de wetenschappelijk literatuur. Derhalve gaat de conclusie niet verder dan dat HPV 16 en 18 onder natuurlijke condities vaker dan de andere oncogene alfa-papillomavirussen worden geassocieerd met het ontstaan van kanker.

3.2. Risicopotentieel van oncogene HPV's in laboratoriumsetting

Tot slot vraagt Bureau ggo of het risicopotentieel van de minder voorkomende oncogene HPV's in een laboratoriumsetting lager is dan dat van HPV 16 en HPV 18. Zoals boven aangeduid, is de uitzonderingspositie van HPV 16 en 18 met name ingegeven door de incidentie waarmee deze HPV typen geassocieerd zijn met het ontstaan kanker. Onder natuurlijke condities worden HPV 16 en 18 vaker in verband gebracht met het ontstaan van kanker dan de andere oncogene HPV's en lijkt in deze situatie dus sprake van een verhoogd risicopotentieel. Aan deze hogere incidentie kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen. Het is op basis van de huidige wetenschappelijke kennis echter niet duidelijk of HPV 16 en HPV 18 onder dezelfde blootstellingscondities een hogere mate van carcinogeniteit laten zien dan de overige oncogene HPV's. De COGEM kan derhalve niet met zekerheid concluderen dat in een laboratoriumsetting het risicopotentieel van HPV 16 en 18 ten opzichte van de overige oncogene HPV's anders is.

4. Referenties

1. COGEM (2015). Classificatie van humane papillomavirussen. COGEM advies CGM/151216-02
2. COGEM (2009). Herziening van de classificatie van *Hepatitis C virus*. COGEM advies CGM/090625-03
3. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2014). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. Staatscourant Nr. 11317

4. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
5. Trottier H & Franco EL (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 Suppl 1: S1-S15
6. Snijders PJ *et al.* (2006). HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol.* 208: 152-164
7. Major ME *et al.* (2001) Hepatitis C Viruses. In: *Fields' Virology*. Edited by: Knipe DM & Howley PM. Philadelphia: 1127-1162
8. WHO Guide Hepatitis C (2002). www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf (bezocht: 28-04-2016)
9. RIVM (2011). LCI-richtlijn Humaan papillomavirusinfectie - cervixkanker. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijnen/LCI_richtlijn_Humaan_papillomavirusinfectie_cervixkanker (bezocht: 28-04-2016)
10. Bruchell AN *et al.* (2006). Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24 Suppl 3: S52-61
11. RIVM (2011). LCI-richtlijn Hepatitis C. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_C (bezocht: 29-04-2016)
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/p/papillomavirusvaccin%20type%206,%2011,%2016%20en%2018.asp (bezocht: 1 september 2015)
13. Scherpenisse M *et al.* (2012). Rijksvaccinatieprogramma. Seroprevalentie van 7 kankerverwekkende HPV-typen in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 8: 251-258
14. 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
15. Edelstein ZR *et al.* (2011). Serum antibody response following genital α 9 human papillomavirus infection in young men. *J. Infect Dis.* 204: 209-216
16. RIVM/LCI - Hepatitis C. www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Hepatitis_C/index.jsp (bezocht: 23-03-2009)
17. Einstein MH *et al.* (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knows and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 60: 347-356
18. RIVM (2011). LCI-richtlijn Humaan papillomavirusinfectie- anogenitale wratten. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijnen/LCI_richtlijn_Humaan_papillomavirusinfectie_anogenitale_wratten (bezocht: 29-04-2016)
19. RIVM (2014). HPV vaccinaties, verslagjaar 2014. <http://www.zorgatlas.nl/preventie/vaccinaties-en-screening/hpv-vaccinatiegraad-per-gemeente#breadcrumb> (bezocht: 29-04-2016)
20. Cogliano V *et al.* (2005). WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *WHO Lancet Oncol.* 6: 204
21. Munoz N *et al.* (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine supplement* 3: S1-S10

22. Chaturvedi AK *et al.* (2001). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 29:4294-301
23. 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
24. 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
25. Mork J *et al.* (2001). Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 344:1125-1131
26. Howley PM *et al.* (2013). Papillomaviruses. In: *Fields virology*, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
27. 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