



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9180

De rol van HPV in fertiliteit. Moeten mannelijke donorgameten gescreend worden?

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council assesses the appropriateness of screening male donor gametes for HPV in the context of assisted reproductive technology in Belgium.

September 2014

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een adviesaanvraag van minister Onkelinx ontvangen betreffende de rol van het humaan papillomavirus (HPV) in de subfertiliteit van mannen en het screenen op HPV van mannelijke donorgameten. Ze wenst het advies van de HGR binnen de 6 maanden te verkrijgen.

HPV is in het algemeen bekend als de ziekteverwekker voor baarmoederhalskanker. De laatste jaren is het echter duidelijk geworden dat de besmetting met dit virus ook andere gevolgen kan hebben. Het virus wordt immers geassocieerd met aandoeningen zoals anale kanker, hoofd- en halskanker. Er is overvloedig bewijsmateriaal dat ook mannen drager zijn van HPV, maar de betekenis van deze bevindingen is nog onduidelijk. Uit een aantal studies op sperma blijkt dat, hoewel de HPV-prevalentie erg varieert, er vaak aantoonbare hoeveelheden van dit virus in sperma kunnen worden aangetroffen. Volgens recent gepubliceerde meta-analytische evidentie over dit onderwerp, vertoont het sperma van subfertiele mannen een significant hogere HPV-prevalentie (16%) dan het sperma bij vruchtbare controlepersonen (10%) (Laprise et al., 2014). Om de vraag van de minister te beantwoorden werd een ad-hocwerkgroep opgericht met experts in de domeinen van HPV, gynaecologie, in-vitrofertilisatie en reproductieve geneeskunde. De werkgroep besloot om de vraag van de minister te herformuleren in drie vragen.

Deze vragen luiden als volgt:

- Is er een verband tussen een HPV-infectie en mannelijke subfertiliteit? Indien ja, wat is dan het onderliggende mechanisme?
- Wat zijn de risico's voor vrouwen die een beroep doen op medisch begeleidde voortplanting (MBV), en indirect voor het ongeboren kind als het donorsperma HPV-positief is?
- Moet er een systematische screening van mannelijke donorgameten op HPV in overweging worden genomen (maar niet als de partner van de vrouw de donor is)?

2. ADVIES

De HGR biedt de volgende antwoorden op de gestelde vragen:

- Wegens de tegenstrijdige uitkomsten van de verschillende studies is het op dit ogenblik onmogelijk om sluitende conclusies te trekken betreffende de oorzakelijke rol van HPV in mannelijke subfertiliteit. Het blijft ook onduidelijk wat de exacte gevolgen van HPV-positieve spermatozoa voor het voortplantingsproces zijn.
- Het kan niet worden uitgesloten dat vrouwen bij een intra-uteriene inseminatie (IUI) met HPV-positief donorsperma een zekere mate van risico lopen. Er is op dit ogenblik geen sluitende bewijsvoering beschikbaar op basis waarvan dit risico zou kunnen worden beoordeeld. Het kan als vrij laag beschouwd worden en zeker niet hoger dan in de algemene bevolking. Het risico is mogelijk zelfs lager, want spermadonoren behoren tot een lagerisicogroep voor seksueel overdraagbare ziektes, aangezien ze, vooraleer aanvaard te worden door de celbank, een selectieprocedure hebben moeten doorlopen.
- Hoewel het risico van HPV-overdracht van moeder op kind bij een natuurlijke bevruchting beschreven is, zijn er slechts een beperkt aantal gevallen waarin het ook daadwerkelijk bewezen is. Maar zelfs wanneer het kind door de moeder met HPV besmet werd, is het eerder ongewoon dat dit tot kwaadaardige tumoren leidt. In feite lopen kinderen verwekt met medische hulp, in vergelijking met kinderen geboren uit normale geslachtsgemeenschap, mogelijk een kleiner risico op besmetting via de moeder. De inseminatie gebeurt op een minder traumatische manier dan tijdens de natuurlijke gemeenschap en het sperma is afkomstig van een bevolkingsgroep met een vrij laag risico.
- Gezien de huidige tegenstrijdige bewijzen is het onmogelijk om de risico's voor de volksgezondheid goed te beoordelen. Het aantal vrouwen die een beroep op MBV doen, is echter vrij laag, wat betekent dat er mag verwacht worden dat ook de gevolgen beperkt zijn. Er is geen eensgezindheid over de vraag of HPV de uitkomst van de zwangerschap wel of niet beïnvloedt. Wat betreft het vooraf screenen van donorsperma op HPV wijst de beschikbare kennis er niet op dat dit een positief effect zou hebben op de kwaliteit van MBV of dat dit het risico op een HPV-infectie bij vrouwen zou doen dalen. Het zou echter wel kunnen leiden tot langere wachtlijsten in vruchtbaarheidsklinieken en het zou vrouwen met een vraag naar MBV ertoe kunnen aanzetten om alternatieve mogelijkheden te zoeken waarop geen toezicht mogelijk is.

Conclusies

De HGR besluit dat de bevolking die een beroep op MBV doet, geen significant groter risico op een HPV-besmetting loopt dan de algemene bevolking. De blootstelling aan HPV zou zelfs lager kunnen liggen. Bijgevolg is de HGR geen voorstander van het screenen van mannelijke donorgameten op HPV. Tot slot zijn er geen sluitende bewijzen voor een verband tussen HPV en mannelijke subfertiliteit.

Aanbeveling

De HGR neemt zich voor om dit advies na twee jaar te herzien.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

FISH	Fluorescentie-in-situhybridisatie
HBV	Hepatitis B-virus
HCV	Hepatitis C-virus
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HPV	Humaan papillomavirus
HR-HPV	Hoogrisico HPV
ICSI	Intracytoplasmische sperma-injectie
IUI	Intra-uteriene inseminatie
IVF	In-vitrofertilisatie
JO-RRP	<i>Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis</i> , juveniele recidiverende respiratoire papillomatose
MBV	Medisch begeleide voortplanting
NK	<i>Natural killer</i> , natuurlijke killer
PAP	Papanikolaou
VLP	<i>Virus-like particles</i> , virusachtige partikels

3.1. Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (peer-reviewed), alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de permanente werkgroep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong", werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3.2. Inleiding

3.2.1. HPV

HPV's zijn zeer vaak voorkomende epitheliotrope virussen die bestaan uit een buitenste kapsel met daarin een dubbelstrengig DNA-genoom dat 8000 basenparen bevat. Waarschijnlijk raakt meer dan 70% tijdens zijn/haar seksleven met ten minste één HPV-stam besmet. Deze infecties verlopen echter meestal asymptomatisch en verdwijnen vanzelf. Tot op heden konden er dankzij het afzonderen van complete genomen meer dan 120 HPV-genotypes volledig worden gekarakteriseerd (de Villiers et al., 2004). In ongeveer een derde van de gevallen treft de infectie specifiek de oppervlakte van de anogenitale slijmvliezen. Voorts is gebleken dat "hoogrisico" (HR) (kankerverwekkende) types van deze virussen (met name HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45) de oorzakelijke agentia zijn van cervicale/vaginale/anale (pre)neoplastische letsels. Hiernaast speelt

HPV ook een rol in de helft van de vulva-/penis- (pre)kankers en in een groot aantal hoofd- en halstumoren. De "laagrisico" (niet-kankerverwekkende) HPV's worden geassocieerd met goedaardige hyperproliferatieve epitheelziekten, zoals (genitale) wratten.

In het strottenhoofd is een squameus papilloom de meest voorkomende goedaardige tumor bij baby's en kinderen. Deze letsels worden bijna altijd in verband gebracht met HPV type 6 of 11. Bij de op jonge leeftijd optredende HPV 11 is de kans op een ernstigere ziekte groter (Mounts et al., 1982). Hoe de overdracht van HPV precies gebeurt en HPV zich tot papillomatose ontwikkelt, blijft onduidelijk. In retrospectieve en recente prospectieve studies wordt er gesuggereerd dat HPV mogelijk verspreid wordt door een verticale overdracht van moeder naar kind (Tseng et al., 1998). Kinderen van moeders met actieve genitale wratten lopen een verhoogd risico om papillomatose te ontwikkelen (namelijk 231 maal meer dan kinderen van ziektevrije moeders) (Silverberg et al., 2003). Het risico dat een besmette moeder HPV overdraagt naar haar pasgeboren baby is geraamd tussen 1:80 en 1:1500 (Shah et al., 1998). Ondanks dit blijkbaar nauwe verband ontwikkelen weinig kinderen die bij de geboorte aan genitale wratten worden blootgesteld, werkelijk een klinische ziekte (Shah et al., 1986). Voorts kunnen pasgeborenen vóór de geboorte besmet raken, zoals blijkt uit een recente studie volgens dewelke ongeveer 12 % van de foetussen HPV-infecties via een transplacentale overdracht kunnen ontwikkelen (Rombaldi et al., 2008).

Op moleculair niveau wekken de oncogene viruseiwitten E6 en E7, afgeleid van het carcinogene HPV, een kwaadaardige transformatie op door bij de gastheercel factoren te verstoren die de celcyclus, apoptose, celhechting, histon acetylatie, enz. controleren. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat oncogene viruseiwitten een complex met p53 en pRB vormen en dan ook een snelle proteasoom gemedieerde afbraak ervan bewerkstelligen. Bijgevolg worden de groeistop en de apoptose afgebroken (Ghittoni et al., 2010). Hoewel een carcinogene HPV-infectie een noodzakelijke vereiste is om anogenitale (pre)neoplastische letsels te ontwikkelen, suggereert het feit dat enkel een minderheid van de besmette mannen/vrouwen werkelijk kanker ontwikkelen dat HPV's noodzakelijk, maar niet voldoende zijn om kankers te ontwikkelen. Andere factoren zoals de immuunstatus, roken en hormonale factoren zouden ook een significante rol in de cancerogenese van HPV kunnen spelen. Een verzwakt immuunsysteem (zoals waargenomen bij patiënten met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)) is de meest vermelde risicofactor voor een HPV-infectie. Er zijn inderdaad steeds meer bewijzen voor een sterk verband tussen enerzijds een HIV-positieve status en anderzijds een hogere incidentie en prevalentie van HPV, een verlaagde kans op klaring van de HPV-infectie en een verhoogd risico op HPV-gerelateerde (pre)kankers (Herfs et al., 2011).

Hoewel keratinocyten de belangrijkste doelwitten van HPV zijn en het is aangetoond dat HPV's die in deze cellen binnendringen een productieve infectie veroorzaken, kunnen HPV virusachtige partikels (VLP) ook andere celtypes binnendringen, zoals immuuncellen. Er is geen duidelijk tropisme van HPV naar witte bloedcellen, maar sommige auteurs leggen een verband tussen HPV-DNA en circulerende leukocyten in menselijke en dierlijke modellen en bij gezonde bloeddonoren (Kay et al., 2005; Chen et al., 2009). In-vitroproeven hebben de opname aangetoond van HPV VLP in dendritische of Langerhanscellen (Herman et al., 2010; Bousarghin et al., 2005). Voorts zijn er ook recente bewijzen ter ondersteuning van de hypothese dat natuurlijke killerzellen (NK-cellen) en B-lymfocyten mogelijke targets van HPV zijn (Renoux et al., 2011; Reijmers et al., 2013). Interessant is dat Foresta et al. het virale E6-eiwit samen met HPV-

DNA in NK en B-cellen in sperma hebben aangetroffen, wat doet vermoeden dat een HPV-infectie productief zou kunnen zijn (Foresta et al., 2013).

3.2.2. Medisch begeleide voortplanting

Medisch begeleide voortplantingsbehandelingen zijn al meer dan 50 jaar beschikbaar.

Er worden verschillende technieken gebruikt om onvruchtbare patiënten te helpen, waaronder IUI en in-vitrofertilisatie (IVF) met of zonder intracytoplasmische sperma-injectie (ICSI).

- Intra-uteriene inseminatie is een eenvoudige techniek waarbij een kleine hoeveelheid (250 µl) suspensie van behandelde spermatozoa in de baarmoeder wordt geïnjecteerd via een zachte kunststof katheter op het moment van de eisprong.
- In-vitrofertilisatie is een techniek waarbij de eicellen worden verzameld uit de eierstokken en gekweekt met 2500 tot 5000, voor fertilisatie behandelde, spermacellen. In het geval van ernstige mannelijke infertiliteit worden de eicellen bevrucht door een behandelde spermacel in het cytoplasma van de eicel te injecteren.

Sperma van de mannelijke partner wordt doorgaans verkregen door masturbatie of soms door het gebruik van een speciaal condoom tijdens de gemeenschap. Het verse sperma wordt onmiddellijk behandeld voor inseminatie. Het behandelen van het sperma bestaat eerst uit het wassen van het spermastaal. Dit gebeurt via centrifuge om het zaadvocht, de epitheelcellen, kiemen, cytokinen en, indien aanwezig, witte bloedcellen te verwijderen met als doel een geconcentreerd staal van beweeglijke spermatozoa te verkrijgen. Alle bewerkingen van het spermastaal worden onder steriele omstandigheden uitgevoerd om kiemcontaminatie te vermijden.

Voordat de patiënten voor een MBV-behandeling aanvaard worden, verzamelen vruchtbaarheidsklinieken informatie over de paren om te beoordelen of de behandeling aangewezen is en om hen te screenen op de meest voorkomende virale infecties of seksueel overdraagbare ziekten, waaronder het hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV), HIV en syfilis (zoals bepaald in de wet van 19 december 2008).

De spermabanken registreerden in 2013 ongeveer 250 nieuwe donoren in België (Thijssen et al., 2014). In het verleden werden spermadonoren gerekruteerd onder een hoogrisico studentenpopulatie, maar vandaag is de spermadonorpool verschoven naar donoren die steeds meer uit een laagrisico niet-studenten populatie gekozen worden.

Het sperma dat door de spermabanken wordt verstrekt, is verkregen van donoren die zich bij de bank aanbieden. Het sperma wordt er gemengd met cryopreservatie oplossingen en in plastic rietjes in vloeibare stikstof bewaard. Het sperma kan in oorspronkelijke toestand ingevroren worden of na de verwerking ervan. Spermadonoren worden gescreend op frequente genetische ziekten (zoals cystische fibrose, sikkelcelanemie, thalassemie), een abnormaal karyotype en nog belangrijker op seksueel overdraagbare ziekten (HBV, HCV, HIV, syfilis). De spermamotiliteit moeten hoger dan normaal zijn (aantal zaadcellen, spermamotiliteit, normale vorm) om als een donor te worden aanvaard.

Noch de ontvangende paren, noch de donoren van mannelijke gameten worden echter specifiek op HPV getest. Een dergelijke screening wordt in feite niet aanbevolen, omdat HPV gewoonlijk wordt overgedragen via seksueel contact, wat doorgaans een gewoontelijke activiteit is voor paren.

Dit betekent ook dat een HPV-besmetting op elk ogenblik tijdens het leven van het paar kan plaatsvinden.

Toch verhoogt het gebruik van donorsperma mogelijk het risico dat een vrouw via IUI met HPV besmet wordt. Deze waarneming is eerder van belang voor homoseksuele koppels of alleenstaande vrouwen.

Vrouwen screenen op HPV: in België wordt het enkel aanbevolen om een HPV-screening uit te voeren als bij het uitstrijkje (Pap) de aanwezigheid blijkt van cervicale letsels of celanomalieën en bij de follow-up van hooggradige intra-epitheliale letsels. Hieruit volgt dat er op dit ogenblik geen informatie beschikbaar is over de HPV-status van de vrouw op het ogenblik van de inseminatie.

3.2.3. Verband tussen HPV en vruchtbaarheid

3.2.3.1. HPV en vroege embryonale ontwikkeling

Uit in-vitrostudies naar de vroege embryonale ontwikkeling is gebleken dat een infectie met HPV 16 of 18 de ontwikkeling van het embryo zou kunnen schaden. In deze studies werden de eicellen of de embryo's rechtstreeks blootgesteld aan een HPV-genoomfragment. Bij muizen was het DNA van geïnfecteerde blastocysten significant vaker gefragmenteerd dan in de controlegroep (Calinisan et al., 2002). De blastocysten hadden een hoger niveau van apoptose. De studie doet vermoeden dat blastocysten die aan 0,01 µg DNA/µL HPV 16 fragmenten worden blootgesteld, door virale deeltjes kunnen worden aangetast. Het aantal geanalyseerde blastocysten was echter te laag om de incidentie te berekenen. In een voorgaande studie was al aangetoond dat HPV 16 en 18 afkomstig van het sperma in de binnenste celmassa en in de trofocytodermcellen werden aangetroffen (Cabrera et al., 1997). Uit latere onderzoeken, die eveneens op muizenembryo's werden uitgevoerd, blijkt dat een HPV-infectie bij vroege embryo's de splitsing van 2-cellige embryo's en het *hatching*-proces van de blastocyst kan belemmeren (Henneberg et al., 2006).

Al deze studies werden *in vitro* uitgevoerd op muizenembryo's, die rechtstreeks werden blootgesteld aan HPV-DNA-fragmenten. In feite is dit een situatie die sterk verschilt van de *in vivo* situatie.

3.2.3.2. HPV en miskraam

Het is *in vitro* aangetoond dat HPV-DNA trofoblastische cellen koloniseert en er is een oorzakelijk verband beweerd tussen HPV-infecties en miskramen (Liu et al., 2001; You et al., 2008). Dit gegeven is echter controversieel. In twee klinische studies is er een hoger percentage van HPV-DNA waargenomen in stalen van spontane miskramen, terwijl in drie daaropvolgende studies bij grotere patiëntcohorten geen verband is aangetroffen tussen HPV en een vroege spontane abortus (Skoczynski et al., 2011; Conde-Ferraez et al., 2013; Ticconi et al., 2013; review by Noventa et al., 2014).

Ongeveer 15% tot 24% van de vrouwen met een volledige draagtijd testten positief tegenover 17,7% tot 24,4% van de vrouwen die een spontane miskraam kregen (Skoczynski et al., 2011).

3.2.3.3. HPV en spermadonoren (niet de partner)

Kaspersen et al. (2011) analyseerden de prevalentie van HPV in 267 spermastalen van 188 spermadonoren. 74 spermadonoren zaten in het selectieproces en 114 stalen waren van actieve spermadonoren. Bij sommige donoren werden meerdere ejaculaten getest. De algemene prevalentie bedroeg 16%, maar bleek voor HPV 16 niet meer dan 2,1% te zijn. HPV's binden zich hoofdzakelijk ter hoogte van de equatoriale regio van spermatozoa. Uit de FISH-analyse (fluorescentie-in-situhybridisatie) bleek ook dat bij positieve ejaculaten, enkel tussen 1% en 16,5% van de spermatozoa echt positief waren. De belangrijkste serotypes waren echter 16, 51, 52, 31, 53. Hoewel er weinig gegevens zijn over de HPV-prevalentie onder Belgische donoren, hebben D'Hauwers et al. (2012) positieve gevallen gemeld onder een beperkte reeks van stalen. Van de 82 stalen die met een gevoelige real-time PCR-methode getest werden, waren er enkel 2 positief op HR-HPV (2,4%). Na genotypering bleken beide stalen positief op HPV 39. Gezien het beperkte aantal stalen moeten deze cijfers met de nodige voorzichtigheid benaderd worden en is er verder onderzoek noodzakelijk. Niet alleen de aanwezigheid van HR-HPV-DNA moet in aanmerking worden genomen, maar ook de aangetroffen genotypes. Hoewel er 15 HPV-genotypes als oncogeen beschouwd worden, vertonen ze niet allemaal dezelfde virulentie. Er is ook een grote discrepantie tussen de HPV-genotypes die bij de algemene bevolking worden vastgesteld tegenover de HPV-genotypes die werkelijk in de carcinomen gevonden worden. HPV 16 en HPV 18 zijn de meest voorkomende types bij kankerletsels, terwijl HPV 39 veel minder vaak voorkomt.

3.2.3.4. Risico op HPV-overdracht via MBV

Spermadonoren zijn gezonde mannen die geselecteerd worden uit een populatie met een laag risico op een seksueel overdraagbare ziekte. Uit de resultaten van een kleine staalname bij spermadonoren blijkt dat het aantal donoren met HPV-positief sperma kan oplopen tot 16%, maar enkel 2,1% daarvan testte positief op HPV 16. Er werden verschillen waargenomen tussen de stalen van individuele donoren met betrekking tot de aanwezigheid van HPV.

De gegevens suggereren dat HPV aanwezig kan zijn in spermatozoa die een vector kunnen zijn voor HPV-overdracht. Het aandeel HPV-positieve spermacellen is heel laag. Voor MBV wordt het sperma alvorens het te gebruiken eerst gewassen (behandeld). Dit verkleint verder het risico op HPV-overdracht.

3.3. Verband tussen HPV-infectie en subfertiliteit bij mannen

Er zijn onderzoeken waarin HPV in sperma is aangetroffen (Rintala et al., 2004). Verschillende auteurs hebben de hypothese naar voren gebracht dat HPV de spermamotiliteit, een gewijzigde pH van het sperma en spermatozoa-DNA-fragmentatie (Foresta et al.; 2010; Connelly et al., 2001; Lee et al., 2002). Hoewel in-vitrostudies hebben aangetoond dat spermatozoa dragers kunnen zijn van HPV-DNA en het kunnen overdragen naar de eicellen, is het nog niet duidelijk of het HPV-geïnfecteerde sperma in staat is om eicellen in vivo te bevruchten en om het virale genoom over te dragen (Foresta et al., 2011). Onzekerheid is er ook rond de daaropvolgende fases van conceptie. Het is immers niet duidelijk of de geïnfecteerde eicellen in staat zijn om zich tot normale embryo's te ontwikkelen en of de infectie op zich de innesteling en de opeenvolgende stadia van de zwangerschap kan verstoren (Garolla et al., 2012).

Het verband tussen een HPV-infectie bij mannen en een abnormale spermakwaliteit is controversieel. De meeste gegevens werden verkregen uit in-vitrostudies en er zijn meer studies nodig om in de klinische praktijk de rol van HPV-geïnficeerd sperma te bepalen (Gizzo et al., 2014). Volgens sommige studies is er geen significant verband tussen HPV-DNA-geïnficeerd sperma en abnormale spermparameters (Didelot-Rousseau et al., 2007; Golob et al., 2014).

De recente publicatie door Laprise et al. (2014) bundelt de informatie uit 27 studies en is, voor zover ons bekend, de meest omvattende studie tot nu over het verband tussen een HPV-infectie en mannelijke infertiliteit. De auteurs erkennen het gebrek aan sluitende bewijzen voor een link tussen mannelijke infertiliteit en een HPV-positieve status. In andere bronnen wordt er stellig gesuggereerd dat HPV een rol speelt in mannelijke subfertiliteit (Garolla et al., 2012), en dat er ook een verband is tussen een HPV-positieve status en spontane miskramen.

Een breed scala aan HPV-DNA-prevalentiegegevens kan doorheen de verschillende rapporten (1,3% - 72,9%) (Giuliano et al., 2010) gevonden worden. De studies geven aan dat de klaringssnelheid hoger ligt bij mannen dan bij vrouwen (de mediane tijd tot klaring bedraagt 6 maanden). In de publicatie van Laprise et al. werd er geen onderscheid gemaakt tussen HR-HPV en andere, minder schadelijke HPV-types. Het opnemen van alle HPV-genotypes in de meta-analyse zou kunnen leiden tot hogere totale HPV-prevalentiegegevens, maar zou niet noodzakelijk wijzen op een verhoogd risico op de ziekte. De meta-analyse is sterk heterogeen, voornamelijk door de verschillende HPV screeningsmethodes die in de oorspronkelijke publicaties gebruikt werden. De uitkomsten kunnen in grote mate afhangen van de gevoeligheid van de test en van de verschillende opgespoorde HPV-types. Wanneer de gegevens beperkt worden tot de recente onderzoeken over enkel HR-HPV, zijn de verschillen i.v.m. de HPV-DNA-prevalentie kleiner (1,3% - 15,4%).

Besluit:

Wegens de tegenstrijdige uitkomsten van de verschillende studies is het op dit ogenblik onmogelijk om sluitende conclusies te trekken betreffende de oorzakelijke rol van HPV in mannelijke subfertiliteit. Het blijft ook onduidelijk wat de exacte gevolgen van HPV-positieve spermatozoa zijn voor de celbiologie.

3.4. Risico voor de vrouw

Zoals hierboven besproken, lopen de meeste vrouwen (> 70%) tijdens hun seksleven een HPV-infectie op. Dit maakt van HPV een van de meest voorkomende seksueel overgedragen infecties (Zimet et al., 2009). Het natuurlijke afweersysteem is naar schatting in 90% van de gevallen in staat om de infectie te klaren zonder dat er significante cervicale afwijkingen verschijnen. Geslachtsgemeenschap wordt als een veel efficiëntere infectieweg dan IUI erkend (Laprise et al., 2014). De meeste HPV-infecties komen namelijk voor in het overgangsgebied van het cilinderepitheel van de endocervix naar het plaveiselepitheel van de ectocervix. Het wordt aangenomen dat microtrauma voortgebracht door seksuele activiteit de kansen op infectie van de basale laag van het plaveiselepitheel verhogen. De katheters voor IUI zijn ontworpen om gemakkelijk in de baarmoederhals in te brengen, maar ook om de kans op een trauma aan de endocervix en het endometrium zo klein mogelijk te houden (van der Poel N et al., 2010). Intra-uteriene inseminatie zal dus minder aanleiding geven tot microtrauma in het overgangsgebied.

Sommige infecties zijn niet van voorbijgaande aard, maar zullen zich ontwikkelen tot een persistente infectie. Het wordt algemeen aangenomen dat een persistente infectie met een HR-HPV-type de nodige oorzaak is voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Niet alle HR-HPV-types hebben dezelfde virulentie, en infecties met HPV 16/HPV 18 staan bekend als deze met het meeste vermogen om epitheelcellen in kankercellen om te zetten. Samen zijn ze verantwoordelijk voor 70% van alle baarmoederhalskankers. De prevalentie van HPV 16 bij de Belgische vrouwelijke bevolking bedraagt vermoedelijk 3,7% en die van HPV 18 ongeveer 1,5% (Arbyn et al., 2009). Kaspersen et al. vonden een hoge prevalentie van HPV 51 en HPV 52 in donorsperma terug en een lagere prevalentie van HPV 16 (2,1%) en HPV 18 (1,1 %).

Besluit:

Gezien de bovenstaande informatie kan het niet worden uitgesloten dat vrouwen die een IUI ondergaan met HPV-positief donorsperma een zeker risico lopen. De bovenstaande cijfers en het ontwerp van de katheters voor IUI suggereren echter dat het risico eerder als laag kan worden beschouwd. Er zijn op dit ogenblik geen sluitende bewijzen beschikbaar op basis waarvan dit risico zou kunnen worden beoordeeld.

3.5. Risico voor het kind

Merckx et al. (2010) voerden een meta-analyse uit en kwamen tot het volgende besluit: kinderen van HPV-positieve moeders lopen een groter risico om zelf ook HPV-positief te zijn. In deze meta-analyse was het niet mogelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen. Er kon ook niet bepaald worden of de overdracht hoofdzakelijk prenataal/perinataal of na de bevalling gebeurde. Syrjänen (2010) beschrijft verschillende types van mogelijke overdracht van moeder op kind, nl. periconceptueel, prenataal, perinataal, alsook horizontale overdracht en auto-inoculatie. Een reeks HPV-gerelateerde aandoeningen bij kinderen worden beschreven, met inbegrip van orale papilloma, *juvenile recidiverende respiratoire papillomatose* (JO-RRP) en (ano)genitale wratten (niet-seksueel overgedragen) (Syrjänen et al., 2010). De prevalentie van al deze aandoeningen is eerder laag. HPV-infecties bij minderjarige kinderen verlopen gewoonlijk asymptomatisch. In tegenstelling tot deze bevindingen doet recent onderzoek door Koskimaa et al. (2014) vermoeden dat HPV-infecties bij kinderen van HPV-positieve moeders eigenlijk een beschermende rol vervullen en dat deze kinderen een grotere HPV-specifieke immuniteit hebben.

De laatste tijd is er meer aandacht voor de overdracht van moeder op kind van HR-HPV en nemen de bewijzen voor het bestaan ervan toe. Dit leidt echter niet tot een hoge prevalentie van HPV-gerelateerde morbiditeit bij kinderen. Het is volledig onduidelijk wat de effecten op lange termijn zijn van dergelijke vroege infecties (bv. latente infectie bij pasgeborenen waardoor het kind vatbaarder zou worden voor het ontwikkelen van HPV-gerelateerde ziekten op volwassen leeftijd).

Besluit:

Hoewel het risico van HPV-overdracht van moeder op kind beschreven is bij een natuurlijke bevruchting, zijn er slechts een beperkt aantal gevallen waarin het ook daadwerkelijk bewezen is. Maar zelfs wanneer het kind door de moeder met HPV besmet werd, is het eerder ongewoon dat dit tot kwaadaardige tumoren leidt. In feite lopen kinderen verwekt met medische hulp, in vergelijking met kinderen geboren uit normale geslachtsgemeenschap, mogelijk een kleiner risico

op besmetting via de moeder. De inseminatie gebeurt op een minder traumatische manier en het sperma is afkomstig van een bevolkingsgroep met een eerder laag risico.

3.6. Risico voor de volksgezondheid

Seksuele activiteit is de belangrijkste oorzaak van een HR-HPV-infectie en de meeste vrouwen lopen in hun leven een besmetting met dit virus op, maar slechts bij een beperkt aantal vrouwen ontwikkelen zich persistente infecties. Vanuit het oogpunt van de volksgezondheid kan een IUI van HPV-positief sperma inderdaad een HPV-infectie veroorzaken, maar de kans dat dit gebeurt is kleiner dan bij een normale geslachtsgemeenschap. Daarom kan het niet worden uitgesloten dat vrouwen die een IUI ondergaan met HPV-positief donorsperma een zeker risico lopen. Er is op dit ogenblik geen sluitende bewijsvoering beschikbaar op basis waarvan dit risico zou kunnen worden beoordeeld. Het kan als vrij laag beschouwd worden en zeker niet hoger dan bij de algemene bevolking. Laprise et al. stellen voor dat de toelichting van de problematiek van een HPV-infectie en de potentiële risico's ook deel zou moeten uitmaken van de informatie die aan vrouwen verstrekt wordt die een beroep op IUI willen doen (Laprise et al., 2014). Een onmiddellijk gevolg van het testen van donorsperma op HPV zou zijn dat een geraamde 10% van de stalen positief op HR-HPV zouden blijken en daarom zouden moeten worden weggegooid (Kaspersen et al., 2011; D'Hauwers et al., 2012). Gezien de groeiende vraag naar donorsperma en het tekort aan donoren, zou dit voor de vruchtbaarheidsklinieken verstrekende gevolgen kunnen hebben. Maar belangrijker zijn de gevolgen voor de volksgezondheid in het algemeen. In veel landen met een tekort aan donorsperma doen ontvangers op wachtlijsten steeds meer een beroep op zogenaamde "wilde donoren", en ontstaat er een parallel grijs circuit met (mogelijk hoogrisico) donoren, wat dan weer de weg vrijmaakt voor onbeheersbare gezondheidsrisico's.

In sommige rapporten wordt bij HPV-positieve paren een hoger aantal spontane miskramen of vroegtijdige bevallingen gemeld. Deze bevindingen stemmen niet overeen met die uit andere rapporten en maken nog steeds het onderwerp van discussie uit (Dana et al., 2009). Indien deze bevindingen zouden worden bevestigd, zou dit leiden tot bijkomende gezondheidsvereisten op de afdelingen verloskunde en gynaecologie.

Sommige auteurs (met inbegrip van Kaspersen et al., 2011; Noventa et al., 2014) stellen een primaire HPV-preventie voor als een mogelijk te verkennen optie. Het kan de moeite waard zijn om voorrang te verlenen aan paren (beide partners) die een beroep op MBV doen, voor het (opportunistisch) ontvangen van een profylactische HPV-vaccinatie voordat het sperma wordt geïnjecteerd. De huidige vaccins bieden bescherming tegen de twee voornaamste hoogrisico HPV-types (HPV 16 en HPV 18) en het quadrivalente vaccin biedt een bijkomende bescherming tegen de twee meest prevalentie laagrisico types (HPV 6 en HPV 11).

Besluit:

Gezien de huidige tegenstrijdige bewijzen is het onmogelijk om de risico's voor de volksgezondheid goed te beoordelen. Het aantal vrouwen die een beroep op MBV doen, is echter vrij laag, wat betekent dat er mag verwacht worden dat ook de gevolgen beperkt zijn. Er is geen eensgezindheid over de vraag of HPV de uitkomst van de zwangerschap wel of niet beïnvloedt. Het vooraf screenen van donorsperma op HPV zou echter kunnen resulteren in langere wachtlijsten in vruchtbaarheidsklinieken en zou vrouwen met een vraag naar MBV ertoe kunnen aanzetten om alternatieve mogelijkheden te zoeken waarop geen toezicht mogelijk is.

4. REFERENTIES

- Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevacination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):321-30.
- Bousarghin L, Hubert P, Franzen E, Jacobs N, Boniver J, Delvenne P. Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells. *J Gen Virol* 2005;86(Pt 5):1297-305.
- Cabrera M, Chan PJ, Kalugdan TH, King A. Transfection of the inner cell mass and lack of a unique DNA sequence affecting the uptake of exogenous DNA by sperm as shown by dideoxy sequencing analogues. *J Assist Reprod Genet* 1997;14(2):120-4.
- Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet* 2002;19(3):132-6.
- Chen AC, Keleher A, Kedda MA, Spurdle AB, McMillan NA, Antonsson A. Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors. *J Med Virol* 2009;81(10):1792-6.
- Conde-Ferraz L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):468-73.
- Connelly DA, Chan PJ, Patton WC, King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1068-70.
- Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1170-8.
- D'Hauwers K, Tjalma W, Punjabi U, Depuydt C. Human Papillomavirus in Donor Semen in Belgium. *Human papillomavirus and related diseases – From Bench to Bedside – a clinical perspective*. Vanden Broeck D., editor; 2012. Chapter 12, p. 305-18. ISBN : 987-953-307-860-1.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
- Didelot-Rousseau MN, Diafouka F, Yayo E, Kouadio LP, Monnet D, Segondy M. HPV seminal shedding among men seeking fertility evaluation in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Virol* 2007;39(2):153-5.
- ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology. Simultaneous prevention of unintended pregnancy and STIs: a challenging compromise. *Hum Reprod Update* 2014.
- Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril* 2010;93(3):802-6.
- Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):e15036.
- Foresta C, Bertoldo A, Garolla A, Pizzol D, Mason S, Lenzi A, et al. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during Hpv-16 semen infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:593.
- Garolla A, Lenzi A, Palu G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod* 2012;27(4):967-73.
- Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010;40(1):1-13.
- Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl):S15-9.

- Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, et al. Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact--systematic review. *Biomed Res Int* 2014;2014:230263.
- Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtacnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* 2014;2014:956901.
- Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(6):255-9.
- Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections? *Trends Microbiol* 2011;19(3):114-20.
- Herman L, Hubert P, Herfs M, Kustermans G, Henrotin Y, Bousarghin L, et al. The L1 major capsid protein of HPV16 differentially modulates APC trafficking according to the vaccination or natural infection context. *Eur J Immunol* 2010;40(11):3075-84.
- Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28(4):297-301.
- Kaspersen MD, Larsen PB, Ingerslev HJ, Fedder J, Petersen GB, Bonde J, et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PLoS One* 2011;6(3):e18095.
- Kay P, Allan B, Denny L, Hoffman M, Williamson AL. Detection of HPV 16 and HPV 18 DNA in the blood of patients with cervical cancer. *J Med Virol* 2005;75(3):435-9.
- Kingdom of Belgium. Law of 19 December, 2008 - Law relating to getting and to use of human bodily equipment intended for human medical applications or for aims of scientific research. *BM of December 30th, 2008*, p. 68774-87. Bottom of Form.
- Koskimaa HM, Paaso AE, Welters MJ, Grenman SE, Syrjanen KJ, van der Burg SH, et al. Human papillomavirus 16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses in children and their mothers who developed incident cervical intraepithelial neoplasia during a 14-year follow-up of the Finnish Family HPV cohort. *J Transl Med* 2014;12:44.
- Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29(4):640-51.
- Lee CA, Huang CT, King A, Chan PJ. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):511-6.
- Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, et al. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology* 2001;290(1):99-105.
- Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(3):277-85.
- Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(17):5425-9.
- Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12(1):48.
- Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2011;95(5):1845-8.
- Reijmers RM, Spaargaren M, Pals ST. Heparan sulfate proteoglycans in the control of B cell development and the pathogenesis of multiple myeloma. *FEBS J* 2013;280(10):2180-93.
- Renoux VM, Bisig B, Langers I, Dortu E, Clemenceau B, Thiry M, et al. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion. *Eur J Immunol* 2011;41(11):3240-52.

- Rintala MA, Grenman SE, Pollanen PP, Suominen JJ, Syrjanen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. *Int J STD AIDS* 2004;15(11):740-3.
- Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology* 2008;5:106.
- Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):372-6.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):645-52.
- Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(12):1402-5.
- Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Risk factors of the vertical transmission of human papilloma virus in newborns from singleton pregnancy - preliminary report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(3):239-42.
- Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010;118(6-7):494-509.
- Thijssen A, Dhont N, Vandormael E, Cox A, Klerkx E, Creemers E et al. Artificial insemination with donor sperm (AID): heterogeneity in sperm banking facilities in a single country (Belgium). *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(2):57-67.
- Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):92-6.
- van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11):CD006225.
- You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta* 2008;29(1):30-8.
- Zimet GD. Potential barriers to HPV immunization: from public health to personal choice. *Am J Law Med* 2009;35(2-3):389-99.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies:

DE SUTTER Petra	Gynaecology	UZGent
	Voortplantingsgeneeskunde	
DELVENNE Philippe	Anatomopathologie; human papillomavirus	ULg
DEVREKER Fabienne	Gynaecology, Voortplantingsgeneeskunde	ULB
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, vaccinologie	ESP-ULB
TOURNAYE Herman	Gynaecology, Voortplantingsgeneeskunde	UZBrussel
VAN DEN ABBEEL Etienne	Embryologie	UZGent
VANDEN BROECK Davy	Virologie	UGent

Het voorzitterschap werd waargenomen door **Etienne VAN DEN ABBEEL** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

De administratie werd vertegenwoordigd door

HUE Didier	Clinical evaluator	FAMPH
------------	--------------------	-------

De volgende experten hebben het advies goedgekeurd:

BAUDOUX Etienne	Medicine, cell therapy	ULg
BEELE Hilde	Medicine, dermatology	UZ Gent
GUNS Johan	Medical-social sciences	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
MUYLLE Ludo	Medicine, clinical biology	FAMHP, UZA, UA
PIRNAY Jean-Paul	Medical sciences	MHKA
THONON Fabienne	Reproductive medicine, embryology	CHR de la Citadelle de Liège

Het voorzitterschap werd verzekerd door Hilde BEELE en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.