



University of Groningen

## Recurrent Respiratory Papillomatosis

San Giorgi, Michel

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

San Giorgi, M. (2017). Recurrent Respiratory Papillomatosis: Clinical course and psychosocial aspects. [Groningen]: University of Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



# Samenvatting





Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) is een zeldzame ziekte, veroorzaakt door het humaan papillomavirus type 6 (HPV6) of type 11 (HPV11). De patiënt presenteert zich met wrachtige afwijkingen (papillomen) door de gehele luchtweg. Deze afwijkingen veroorzaken stemproblemen en uiteindelijk een bedreigde luchtweg. Omdat er geen curatieve behandeling bestaat zijn patiënten afhankelijk van het herhaaldelijk chirurgisch verwijderen van de papillomen. Een overzicht van de ziektekenmerken wordt gegeven in **hoofdstuk 1**. Dit proefschrift geeft inzicht in beïnvloedende factoren op het klinische beloop van RRP en het psychosociaal welbevinden van patiënten.

### Deel 1: Klinisch beloop

Van oudsher werd gedacht dat RRP alleen ontstond in pasgeborenen en jongvolwassenen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de leeftijd van ontstaan van RRP. Zeshonderdnegeëndertig patiënten uit twaalf Europese ziekenhuizen werden geïncludeerd. Een *mixture model* werd ingezet, gebruik makend van Bayesian informatie distributiecriteriën. Over het algemeen ontstaat RRP met voorkeurspieken rondom het 7<sup>e</sup>, 35<sup>ste</sup> en 64<sup>ste</sup> levensjaar. De oudste patiëntengroep, met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, is een nieuwe entiteit. Met deze groep werd geen rekening gehouden in voorgaand onderzoek.

In **hoofdstuk 3.1** bespreken we een cohort van 55 patiënten, met ofwel HPV6- (n=42) of HPV11- (n=13) geassocieerde ziekte. We observeerden dat het ziektebeloop verergert naarmate de leeftijd van ontstaan lager is. HPV11 patiënten hebben een significant zwaarder ziektebeloop (gemeten in het aantal chirurgische interventies) vergeleken met HPV6 patiënten als ze jong zijn tijdens het ontstaan van ziekte (jonger dan 22 jaar). Dit effect keert om na de leeftijd van ontstaan van 22 jaar, alhoewel de verschillen dan kleiner zijn. In het algemeen is HPV11-geassocieerde RRP gecorreleerd met een uitgebreidere verspreiding van de papillomen, met name distaal van de larynx. Geen van de geïncludeerde patiënten ontwikkelde een maligniteit uit RRP.

In de vakliteratuur, aangaande onderzoek naar de therapie bij RRP, wordt onvoldoende rekening gehouden met de natuurlijke afname in het aantal benodigde operaties tijdens het ziektebeloop van RRP. Veel therapieën werden daardoor gezien als effectief, terwijl de afname in aantal chirurgische ingrepen eigenlijk door het natuurlijk beloop veroorzaakt wordt. Daarom stuurden

wij een “response letter” naar aanleiding van een van dit soort artikelen, om aandacht te vragen voor de noodzaak om te corrigeren voor de natuurlijk afnemende ernst van het klinisch beloop (**hoofdstuk 3.2**). Omdat de methode van corrigeren ook toepasbaar is op bestaande data, is het onnodig om patiënten opnieuw bloot te stellen aan al eerder geprobeerde therapieën. Het zou beter zijn als resultaten uit het verleden opnieuw geanalyseerd werden met inachtneming van deze correctie.

Er zijn en worden veel verschillende therapieën geprobeerd om RRP onder controle te krijgen, helaas met wisselend effect. Een van deze therapieën is het quadrivalente HPV vaccin Gardasil®. Theoretisch zou dit vaccin activatie van het immuunsysteem van RRP-patiënten kunnen veroorzaken en daarmee verdere verspreiding van de papillomen door re-infectie kunnen voorkomen. In **hoofdstuk 4** wordt een pilot studie beschreven, welke de immuunreactie van 6 HPV6/HPV11-positieve RRP-patiënten op Gardasil® analyseert. Allereerst demonstrenen we dat de seroreactiviteit op het geassocieerde HPV-type (HPV6 of HPV11) significant stijgt na vaccinatie. Dit wijst op een activatie van het humorale immuunsysteem, ondanks het feit dat patiënten al een actieve ziekte hadden. Alhoewel deze studie niet was ontworpen om het klinisch beloop van de RRP te analyseren na vaccinatie, werd een afname gezien van het benodigde aantal chirurgische interventies in bijna alle patiënten. De studie omvatte echter te weinig patiënten voor de benodigde bewijskracht van deze observatie. Op basis van het ziektebeloop van de 6 beschreven patiënten in deze studie werd een power analyse uitgevoerd. Deze liet zien dat 29 gevaccineerde patiënten en 29 controlepatiënten nodig zijn in een 2 jaar durende dubbelblinde, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studie naar het therapeutisch gebruik van dit medicijn. Het onderzoek naar het mogelijk gunstig effect van de therapie zal onderdeel zijn van toekomstige studies.

Een van de factoren van welke wordt aangenomen dat die het klinische beloop van RRP beïnvloedt is gastro-oesofageale reflux ziekte (GERD). GERD zou theoretisch virale activiteit kunnen uitlokken door irritatie, waardoor er papilloomgroei ontstaat. Veel centra die RRP-patiënten behandelen geven patiënten standaard anti-reflux medicatie. Om het werkelijke effect van GERD op het ziektebeloop van RRP te bepalen voerden we een systematische review van de literatuur uit volgens PRISMA-criteria (**hoofdstuk 5**). Deze analyse laat zien



dat tot nu toe geen enkele studie heeft aangetoond dat het aantal chirurgische interventies, de ernst van de ziekte of histopathologische kenmerken worden beïnvloed door GERD. Slechts een studie liet zien dat patiënten met papilloom in de voorste of achterste commissuur voordeel hadden bij perioperatieve anti-reflux therapie. Deze therapie verlaagde de kans op webvorming. Echter, de kwaliteit van de studie die dit effect beschreef (zoals gedefinieerd door de 'Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies of the National Institute of Health') was matig. In hoofdstuk 5 van dit proefschrift laten we ook zien dat de incidentie van geobjectiveerde GERD in AoRRP-patiënten hoger is dan in de algehele populatie.

## Deel II: Psychosociale aspecten van RRP

Vanwege het onvoorspelbare en geregeld ernstige beloop van RRP wordt gedacht dat patiënten wellicht een zware psychosociale last dragen. Er zijn echter erg weinig studies over dit onderwerp. Stemgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) problemen worden in deze studies geregeld beschreven. Het is in die studies onduidelijk hoe RRP andere domeinen van QoL beïnvloedt. In **hoofdstuk 6** worden die domeinen beschreven in 91 Nederlandse en Finse RRP-patiënten. Analyses toonden aan dat RRP-patiënten iets meer depressieve klachten vertoonden dan de algehele populatie; dat ze meer stemproblemen en een zwakker zelfbeeld van hun algehele gezondheid hadden. Paradoxaal genoeg hadden RRP-patiënten een betere gezondheidgerelateerde QoL en hadden zij minder angst dan de gemiddelde populatie. De factoren die negatief geassocieerd waren met de domeinen van QoL waren land van afkomst, geslacht, huidige leeftijd, leeftijd van ontstaan van RRP en het hebben van comorbiditeit. Het aantal chirurgische interventies dat patiënten ondergingen en de ziekteduur hadden geen significant effect op de QoL-domeinen. Slechts weinig RRP-patiënten kregen psychosociale hulp. Hoewel de meeste patiënten stemproblemen hadden, kregen slechts 2 van de 5 patiënten logopedische zorg.

In **hoofdstuk 7** wordt een meetinstrument (in het Nederlands en het Fins) onderzocht om te screenen op ernstige oorzaken van ongemak en onwelbevinden, zogenaamde distress. Met de Distress Thermometer en Probleem Lijst (DT&PL)

kunnen patiënten aangeven hoeveel distress zij ervaren. Daarnaast kunnen zij aangeven welke problemen deze distress veroorzaken en of zij doorverwezen willen worden om behandeld te worden voor hun klachten. Andere versies van de DT&PL worden al lange tijd gebruikt in de dagelijkse zorg van patiënten met chronische of kwaadaardige ziekten. We toonden aan dat de aan RRP aangepaste versie van de DT&PL een valide, praktisch en door patiënten gewaardeerd instrument is. Daarnaast is het meetinstrument gemakkelijk in gebruik in de dagelijkse praktijk.

Voor wederzijds vertrouwen tussen patiënt en arts is het belangrijk dat zowel patiënten als hun partners uitgebreide informatie verkrijgen over RRP. Beschikbaarheid van goede informatie is hierbij zeer belangrijk. In **hoofdstuk 8** beschrijven we een analyse van de kwaliteit en leesbaarheid van Engelse online patiëntinformatie. De analyse was dusdanig ontworpen dat gesimuleerd werd hoe een leek online op zoek gaat naar informatie. Relevante informatie werd verzameld door internet te doorzoeken met drie zoekmachines en zeven zoektermen. Kwaliteit en leesbaarheid werd met gevalideerde methodiek beoordeeld. Eenenvijftig Engelse websites werden geïncludeerd. De gemiddelde kwaliteit van het geschrevene op de websites was laag en de gepresenteerde informatie was moeilijk te lezen. Verbetering van Engelstalige online informatie is dus nodig.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk 9** een beschouwing gedaan van het proefschrift, waarin ook suggesties worden gedaan voor toekomstig RRP-onderzoek.