

## Vaccinatie tegen *Humaan papillomavirus*

De ontwikkeling van vaccins tegen een aantal van de carcinoominducerende papillomavirussen kan als een wetenschappelijke mijlpaal worden gezien. Vaccinatie van 12-jarige meisjes wordt vanaf september 2009 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen met een bivalent vaccin. Voor 13- tot 16-jarige meisjes is in maart een inhaalprogramma gestart. De werkzaamheid van dit vaccin bij de preventie van premaligne aandoeningen is wel aangetoond, maar de werkzaamheid bij de preventie van cervixcarcinoom niet. Over de wenselijkheid van vaccinatie is een heftige discussie gaande. Andere preventieve maatregelen, zoals het bevolkingsonderzoek en het gebruik van condooms, blijven noodzakelijk (*Gebu 2009; 43: 67-73*).

### Inleiding

Op 8 juli 2008 heeft de minister van VWS toestemming gegeven om vaccinatie tegen *Humaan papillomavirus* (HPV) op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma.<sup>1</sup> Vanaf september 2009 worden alle meisjes van 12 jaar ingeënt tegen HPV en voor meisjes van 13-16 jaar wordt vanaf maart 2009 een inhaalprogramma geadviseerd. De minister heeft dit besluit genomen op basis van het advies van de Gezondheidsraad.<sup>2</sup> De motivering van deze beslissing heeft in Nederland veel reacties van zowel voor- als tegenstanders opgeroepen.<sup>3-6a</sup>

In Nederland worden vrouwen tussen de 30 en 60 jaar gescreend op baarmoederhalskanker door middel van een bevolkingsonderzoek.<sup>2</sup> Aangenomen wordt dat mede hierdoor de ziektelast kleiner is dan in de landen die geen gebruik maken van screening. Wereldwijd is cervixcarcinoom na mamacarcinoom de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen.<sup>2</sup> Circa 80% van de nieuwe gevallen van cervixcarcinoom komt in ontwikkelingslanden voor.

Driekwart van de vrouwen is ooit geïnfecteerd geweest met HPV, meestal zonder verschijnselen. Bij een deel van de vrouwen (10-15%) persisteert de HPV-infectie. Slechts in een minderheid van de gevallen zal deze virusinfectie, door slijmvliescellen te veranderen, tot cervixcarcinoom leiden. De incubatietijd tussen HPV-infectie en het optreden van baarmoederhalskanker bedraagt in de meeste gevallen ten minste vijftien jaar.<sup>7-9</sup> Jaarlijks wordt in Nederland bij 600-700 vrouwen cervixcarcinoom vastgesteld en elk jaar overlijden circa 200 vrouwen hieraan. De vijfjaarsoverleving van cervixcarcinoom bedraagt 70%, maar bij vroege ontdekking neemt de overleving toe tot 90-100%. In Nederland worden jaarlijks circa 300 nieuwe gevallen van vulva- en vaginacarcinoom vastgesteld. De prevalentie van genitale wratten bedraagt 64 op 100.000 mensen in de huisartsenpraktijk.<sup>2</sup>

In dit artikel zal nader worden ingegaan op de argumenten voor en tegen vaccinatie en zal de balans van werkzaamheid en bijwerkingen worden opgemaakt van vaccinatie met HPV-vaccins. Achtereenvolgens komen aan de orde virologie, pathologie en vaccinatieprogramma, middelen en indicaties, werkzaamheid, immunogeniciteit en beschermingsduur, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties, en gevolgen van de vaccinatie. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

### Virologie, pathologie en vaccinatieprogramma

**Virologie Humaan papillomavirus.** Van HPV zijn ruim 100 typen geïdentificeerd, waarvan er circa 40 een infectie van de slijmvliezen (mucosa) kunnen veroorzaken en ten minste 13 geassocieerd zijn met cervixcarcinoom.<sup>1 2</sup> Er zijn virustypen met een laag risico, zoals type 6 en 11, die zijn geassocieerd met anogenitale wratten (die overigens geen

pre-maligne aandoening zijn). Virussen met een hoog risico, waaronder type 60 16 en 18, zijn geassocieerd met dysplasieën en anogenitale carcinomen. De typen 16 en 18 zijn wereldwijd verantwoordelijk voor circa 70% van de gevallen van cervixcarcinoom, maar zijn niet geassocieerd met anogenitale wratten. 40% van de gevallen van vulva- en vagina-carcinoom alsmede peniscarcinoom wordt veroorzaakt door HPV. Het overgrote deel van de 65 gevallen van kanker van de anus bij mannen en vrouwen wordt veroorzaakt door infectie met HPV-16 of -18. Ook is HPV verantwoordelijk voor ongeveer 10% van de kankervormen in de keelholte en voor 3% van de gevallen van mondkanker.

**Pathologie.** Hoewel HPV-infecties maandenlang aanwezig kunnen zijn, 70 gaan zij in verreweg de meeste gevallen vanzelf over en veroorzaken zij geen afwijkingen in de slijmvliescellen van de baarmoederhals.<sup>2</sup> Bij een gering percentage vrouwen wordt de infectie chronisch en ontstaan afwijkingen in de cellen. Na een genitale infectie met een hoogrisico HPV-type kan in het slijmvlies van de baarmoederhals een voorstadium van een 75 kwaadaardige nieuwvorming ontstaan, de zogenoemde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Deze wordt onderverdeeld in lichte neoplasie (graad 1), matige neoplasie (graad 2) en ernstige neoplasie ofwel (adeno)carcinoma in situ (graad 3). Een persisterende infectie geeft een 80 grotere kans om een matige tot ernstige neoplasie of cervixcarcinoom te ontwikkelen, maar niet alle persisterende infecties ontwikkelen zich tot CIN graad 2 of 3. Naarmate een infectie met HPV langer bestaat neemt die kans wel toe. Niet alle soorten cervixcarcinoom worden door HPV veroorzaakt. Bij het plaveiselcelcarcinoom, dat het meest voorkomt, is het aandeel van HPV-16 en -18 op zijn minst even groot als bij het minder vaak 85 voorkomende adenocarcinoom.

HPV kan bij vrouwen naast cervixcarcinoom ook vulvacarcinoom en vagina-carcinoom veroorzaken. De voorstadia hiervan zijn vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) en vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN). Ook deze worden onderverdeeld in drie graden van ernst, waarvan graad 2 90 en 3 als pre-maligne worden beschouwd.

**Vaccinatieprogramma.** De Gezondheidsraad heeft zeven criteria geformuleerd voor het opnemen van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma (zie onderstaand kader).<sup>2</sup>

95 **Criteria waaraan nieuwe vaccins worden getoetst.**

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking.
2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen 100 geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in 105 een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent 110 volksgezondheidsbelang gediend.

**Middelen en indicaties, werkzaamheid, immunogeniciteit en beschermingsduur**

115 **Middelen en indicaties.** Er zijn twee vaccins geregistreerd tegen *Humaan papillomavirus* en beide zijn in Nederland in de handel gebracht. Ten behoeve van de registratie hebben de registratieautoriteiten daarbij als

120 eindpunten geaccepteerd dat een vaccin een significante reductie van premaligne aandoeningen behoort te geven.

Het ene, bivalente, vaccin (Cervarix<sup>®</sup>) is gericht tegen HPV-typen 16 en 18 en is geregistreerd voor de preventie van hooggradig cervicale neoplasie (CIN 2/3) en cervixcarcinoom. Het vaccin wordt door middel van drie intramusculaire injecties op 0, 1 en 6 maanden toegediend en zal worden  
125 gebruikt in het Rijksvaccinatieprogramma. Als vaccinhulpstof ofwel adjuvans wordt gebruik gemaakt van gangbare aluminiumhydroxide, maar hieraan is gekoppeld monofosforyllipide A, een chemisch gemodificeerd lipopolysaccharide dat inwerkt op het immuunsysteem.<sup>2</sup> Dit vaccin is overigens nog niet door de Amerikaanse registratieautoriteit geregistreerd, in  
130 tegenstelling tot het quadrivalente vaccin.

Het andere, quadrivalente, vaccin (Gardasil<sup>®</sup>) is gericht tegen HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en is geregistreerd voor de preventie van hooggradige cervicale neoplasie (CIN 2/3), cervixcarcinoom, hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3), hooggradige vaginale intra-epitheliale  
135 neoplastische lesies (VaIN 2/3) en (externe) genitale wratten (condylomata acuminata). Het vaccin wordt door middel van drie intramusculaire injecties op 0, 2 en 6 maanden toegediend. Als adjuvans wordt gebruik gemaakt van het al langer bekende aluminiumhydroxifosfaatsulfaat.<sup>2</sup> Dit vaccin zal niet worden gebruikt in het Rijksvaccinatieprogramma.

140 **Werkzaamheid van het bivalente vaccin Cervarix<sup>®</sup>. Preventie cervicale dysplasie en cervixcarcinoom.** Ten behoeve van de registratie is een gerandomiseerd dubbelblind fase II-onderzoek op harde of intermediaire klinische eindpunten verricht bij 1.113 vrouwen.<sup>10</sup> Er is slechts één gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek gepubliceerd en dat betrof  
145 een interimanalyse.<sup>11</sup> In dat onderzoek zijn 18.644 vrouwen van 15-25 jaar uit Azië/Oceanië (34%), Europa (35%), Noord-Amerika (16%) en Zuid-Amerika (15%) gerandomiseerd naar een behandeling met een vaccin gericht tegen HPV-typen 16 en 18 of met een *hepatitis A-vaccin* dat als placebo fungeerde. Het primaire eindpunt, de werkzaamheid van het vaccin tegen  
150 CIN 2 of hoger geassocieerd met HPV-typen 16 en 18, werd bepaald bij vrouwen die bij de aanvang van het onderzoek seronegatief waren voor meerdere HPV-typen. Analyse van de gegevens werd verricht met een aangepaste 'intention-to-treat'-analyse. De geprotocolleerde interimanalyse vond plaats nadat de patiënten gemiddeld 14,8 maanden waren gevolgd. Het  
155 primaire eindpunt was toen bij twee patiënten in de HPV-vaccingroep vastgesteld, tegenover 21 in de controlegroep, hetgeen een werkzaamheid opleverde van 90,4% (53,4-99,3%). De resultaten staan in tabel 2 (zie pag xx). Er werden geen gevallen van cervixcarcinoom vastgesteld.<sup>11</sup>

160 **Werkzaamheid van het quadrivalente vaccin Gardasil<sup>®</sup>. Preventie cervicale dysplasie en carcinoom.** Hier worden alleen de onderzoeken besproken waarin de primaire eindpunten harde of intermediaire klinische uitkomsten betreffen. Er zijn drie gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd naar de preventieve  
165 werkzaamheid van het quadrivalente vaccin op het voorkomen van (pre)maligne aandoeningen.<sup>12-14</sup> Deze drie onderzoeken<sup>12-14</sup> zijn tezamen met een niet-gepubliceerd onderzoek waarin alleen een vaccin tegen HPV-type 16 is gebruikt, opgenomen in een meta-analyse<sup>15</sup>. De onderzoeken hadden een vrijwel identieke opzet en zijn uitgevoerd in de periode 1998-2007 bij in  
170 totaal 20.583 vrouwen van 16-26 jaar uit Azië/Oceanië (3%), Noord-Amerika (25%), Zuid-Amerika (27%) en Europa (44%). De vrouwen hadden twee seksuele partners (mediaan) gehad, 22% was zwanger geweest en 58% gebruikte hormonale anticonceptie. Zij werden driemaal gevaccineerd (0, 2 en 6 mnd.) en gemiddeld drie jaar gevolgd. Regelmatig werden uitstrijkjes gemaakt (min. 6 en max. 9) met zo nodig colposcopie (vaginaonderzoek met  
175 behulp van een kijker) of biopsie. Het primaire samengestelde eindpunt was

de gecombineerde aan HPV-typen 16 en 18 gerelateerde incidentie van CIN 2 en 3, adenocarcinoom in situ of cervixcarcinoom.

De gegevens werden op drie manieren geanalyseerd: per-protocol, 'unrestricted susceptible' en intention-to-treat. Bij een per-protocolanalyse worden alleen de gegevens meegenomen van patiënten die het onderzoeksprotocol volledig en goed hebben doorlopen en die tot de laatste vaccinatie niet besmet waren met de relevante virustypes. Dit leidt over het algemeen tot zeer positieve resultaten en tot een overschatting van het effect dat in de praktijk werkelijk kan worden bereikt (*Gebu 1999; 33: 71-77*). Dit effect in de praktijk wordt het beste benaderd door een intention-to-treat-analyse, waarin de gegevens worden geanalyseerd overeenkomstig de behandeling waarnaar de patiënten oorspronkelijk waren gerandomiseerd. Binnen deze analyse vallen alle vrouwen ongeacht of zij bij aanvang van het onderzoek HPV-positief of negatief waren. De analyse volgens de unrestricted susceptible-methode geeft wat minder positieve resultaten dan de per-protocolanalyse en daarin worden de gegevens geanalyseerd van patiënten die bij de aanvang van de serie vaccinaties geen aanwijzingen hebben op de aanwezigheid van relevante HPV-typen.

De resultaten staan vermeld in tabel 1 (zie pag xx) en tonen dat de werkzaamheid van het vaccin op het primaire eindpunt bij de per-protocolanalyse 99% (95%BI=93-100) bedroeg, bij de unrestricted susceptible-analyse 98% (93-100) en bij de intention-to-treat-analyse 44% (31-55). Er waren geen cervixcarcinomen gediagnosticeerd. Duidelijk is dat de werkzaamheid van het vaccin in vergelijking met placebo vrijwel 100% is in de per-protocolanalyse en ook in de unrestricted susceptible-populatie erg hoog is. Daarentegen is in de intention-to-treat-analyse de werkzaamheid minder dan 50%. Voor een deel is dit toe te schrijven aan het feit dat in deze analyse ook vrouwen werden opgenomen met een actieve of vroegere HPV-infectie of CIN-lesie bij de aanvang van het onderzoek.

Na het verschijnen van de meta-analyse zijn er nog diverse onderzoeken naar de werkzaamheid op harde klinische eindpunten van het quadrivalente vaccin gepubliceerd. Veelal waren dit kleine onderzoeken, in landen zoals Singapore.<sup>16</sup> De resultaten daarvan wijken veelal niet af van die van de meta-analyse.

In een onderzoek bij 2.391 vrouwen van 16-23 jaar werd de werkzaamheid van het quadrivalente vaccin gedurende vier jaar onderzocht.<sup>17</sup> De resultaten toonden onder meer dat de werkzaamheid tegen alle afwijkingen ernstiger dan of gelijk aan CIN graad 1, dus ook tegen niet-HPV-16/18-gerelateerde afwijkingen, geschat werd op 31%.

**Door de FDA afgewezen indicaties/vermelding in de productinformatie voor het quadrivalente vaccin.**

De FDA heeft voor het quadrivalente vaccin de volgende indicaties die de fabrikant had aangevraagd, afgewezen:

- Vrouwen van 27-45 jaar (op basis van een onderzoek bij 3.819 vrouwen van 24-45 jaar waarbij vaccinatie niet beschermd tegen dysplasie).
- Het in de productinformatie vermelden dat vaccinatie een beschermend effect heeft dat groter is dan dat op de vier HPV-typen alleen.

**Preventie genitale wratten.** In één onderzoek dat is opgenomen in de meta-analyse is tevens de werkzaamheid van het vaccin bij de preventie van genitale wratten (*condylomata acuminata*) onderzocht.<sup>13</sup> In het onderzoek waren 5.455 vrouwen van 16-24 jaar opgenomen die gemiddeld drie jaar na de laatste vaccinatie werden gevolgd.<sup>13</sup> Het samengestelde primaire eindpunt was de incidentie van genitale wratten, vulvaire of vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 1-3 en cervixcarcinoom. De resultaten volgens de per-protocolanalyse toonden dat er geen vulvaire of vaginale condylomata in de vaccingroep waren tegenover respectievelijk 47 en zes in de placebogroep (werkzaamheid 100% (92-100)). De unrestricted susceptible-analyse toonde

235 een werkzaamheid van 96% (86-99) en de intention-to-treat-analyse 76%  
(61-86).

**Immunogeniciteit. Bivalente vaccin.** In een onderzoek bij 616 meisjes en  
vrouwen (10-14 jaar (n=153) en 15-25 jaar (n=442)) die een volledig  
240 vaccinatieschema ondergingen, bleek dat een maand na de laatste vaccinatie  
bij alle deelnemers 100% seroconversie was opgetreden voor HPV-typen 16  
en 18.<sup>18</sup> De groep van 10- tot 14-jarigen was niet slechter (non-inferior) wat  
betreft seroconversie in vergelijking met de groep 15- tot 25-jarigen en de  
concentratie antilichamen was bij hen tweemaal zo hoog.

Het hierboven beschreven gerandomiseerde onderzoek<sup>11</sup> naar de  
245 werkzaamheid van het vaccin betrof patiënten van 15-25 jaar. De leeftijd  
waarop de vaccinatie zal worden aangeboden in het  
Rijksvaccinatieprogramma zal 12 jaar zijn. Aangenomen wordt dat de  
effectiviteit van het vaccin bij deze groep, seksueel niet-actieve meisjes, het  
grootst zal zijn, maar dat is niet onderzocht.

250 Met het bivalente vaccin worden hogere concentraties antilichamen  
opgewekt. Het is niet duidelijk wat dit betekent voor de mate van  
bescherming tegen HPV-infectie.<sup>2</sup> Op theoretische gronden zou de sterkere  
immunogeniciteit aanleiding kunnen zijn tot het optreden van bijwerkingen.

**Quadrivalente vaccin.** Er is een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek  
255 verricht bij 1.781 jongens en meisjes van 9-15 jaar naar de verdraagbaarheid  
en immunogeniciteit van het vaccin na volledige vaccinatie.<sup>19</sup> De gegevens  
over anti-HPV-antilichamen en seroconversie, als bewijs voor  
immunogeniciteit, werden geanalyseerd volgens een per-protocolmethode.  
Na zeven maanden bleek dat het percentage patiënten met seroconversie  
260 voor de vier HPV-typen  $\geq 99,5\%$  was. De resultaten voor jongens waren niet  
slechter dan voor meisjes. Na 18 maanden was bij  $\geq 91,5\%$  van de  
deelnemers seroconversie opgetreden.<sup>19</sup>

**Beschermingsduur. Bivalente vaccin.** Voor het bivalente vaccin geldt dat  
de exacte duur van de immuniteit na drie vaccinaties nog niet is vastgesteld.  
265 Evenmin is bekend hoe hoog de minimale anti-HPV-antilichaamtiter moet  
zijn om bescherming te bieden. Ook is niet duidelijk of een boosterinjectie  
noodzakelijk is. Meer onderzoek zal nodig zijn om de exacte  
beschermingsduur aan te tonen. In de productinformatie van het vaccin staat  
vermeld dat bij vrouwen van 15-25 jaar die drie vaccinaties hadden gekregen  
270 de immuunrespons zeven maanden na de eerste vaccinatie het hoogst was.  
Daarna werd een plateauwaarde bereikt die vanaf 18 maanden tot aan het  
einde van het onderzoek (76 maanden) constant was.<sup>20</sup>

Theoretisch is het mogelijk dat vaccinatie tegen de HPV-typen 16 en  
18 de kans op een infectie met andere HPV-typen verhoogt. Volgens de  
275 Europese registratieautoriteit European Medicines Agency (EMA) is de  
incidentie van ziekte gerelateerd aan HPV-typen die niet in het vaccin zijn  
opgenomen 5,5% hoger dan in de placebogroep.<sup>21</sup> Dit blijkt echter niet te  
zijn gerelateerd aan een toegenomen percentage gebeurtenissen in de  
vaccingroep vergeleken met placebo.<sup>22</sup> De EMA heeft de fabrikant  
280 opgedragen eventuele typeverschuivingen van HPV-infecties te volgen in  
een risicomaneagementsplan. Het is echter, in theoretisch opzicht, ook  
mogelijk dat vaccinatie juist kruisbescherming induceert tegen andere HPV-  
typen.<sup>23</sup>

**Quadrivalente vaccin.** De exacte duur van de immuniteit na drie vaccinaties  
285 is nog niet vastgesteld. Evenmin is bekend hoe hoog de minimale anti-HPV-  
antilichaamtiter moet zijn om bescherming te bieden.<sup>5 19</sup> Ook is niet duidelijk  
of een boosterinjectie noodzakelijk is. Meer onderzoek zal nodig zijn om de  
exacte beschermingsduur aan te tonen. In één onderzoek zijn patiënten tot  
vijf jaar gevolgd en daarin bleef de in maand 24 bepaalde anti-HPV-  
290 antilichaamtiter stabiel tot 60 maanden.<sup>14</sup>

## Bijwerkingen, contra-indicaties en interacties

295 **Bijwerkingen. Bivalente vaccin.** De meest gerapporteerde bijwerkingen  
 waren lokaal, zoals pijn op de injectieplaats, roodheid en zwelling. Voorts  
 kwamen zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) hoofdpijn en spierpijn voor. Vaak ( $\geq 1/100$  tot  
 $< 1/10$ ) kwamen koorts, gastro-intestinale symptomen, jeuk, huiduitslag en  
 urticaria voor.<sup>20</sup> De EMEA acht het waarschijnlijk dat de lokale  
 300 bijwerkingen ten dele zijn toe te schrijven aan het adjuvans.<sup>20</sup> Er zijn  
 aanwijzingen dat het nieuwe adjuvans aanleiding geeft tot andere of  
 ernstiger bijwerkingen.

In een overzichtsartikel zijn de gegevens over bijwerkingen van het  
 bivalente vaccin van 11 klinische onderzoeken samengevat.<sup>24</sup> In totaal waren  
 305 gegevens beschikbaar van 16.142 meisjes ( $\geq 10$  jaar) die ten minste één  
 vaccinatie hadden gehad en van 13.811 meisjes die een controlevaccinatie  
 kregen (aluminiumhydroxide of hepatitis A-vaccin). De gegevens werden  
 verzameld tot 12 maanden na de vaccinatie. De resultaten toonden dat er  
 geen significante verschillen waren tussen beide groepen wat betreft ernstige  
 310 bijwerkingen, de incidentie van chronische aandoeningen en die van auto-  
 immuunaandoeningen. Ook waren er geen verschillen tussen beide groepen  
 ten aanzien van zwangerschapsgeschiedenis of het percentage meisjes dat zich  
 terugtrok uit de onderzoeken vanwege al dan niet ernstige bijwerkingen.<sup>24</sup>

315 Zeer recent heeft de Britse registratieautoriteit Medicines and  
 Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) op grond van de ervaring  
 na ruim 800.000 vaccins die in Groot-Brittannië zijn toegediend,  
 geconcludeerd dat het merendeel van de 1.710 gemelde bijwerkingen al  
 bekend waren en in de productinformatie zijn opgenomen. Van enkele  
 gemelde aandoeningen is geen bewijs dat er verband is met het vaccin en  
 320 deze zouden op toeval kunnen berusten. De balans van risico's en  
 bijwerkingen blijft derhalve positief.<sup>25</sup>

**Quadrivalente vaccin.** Omdat het quadrivalente vaccin meer is toegepast, is  
 er meer bekend over de bijwerkingen. De bijwerkingen die tot op heden  
 bekend zijn, zijn vaak het gevolg van de injectie: pijn, zwelling, bloeding,  
 325 pruritus, koorts en erytheem.<sup>21 22</sup> Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) is melding  
 gemaakt van urticaria en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) van bronchospasme.<sup>21 22</sup>  
 Syncope, een bekend verschijnsel na vaccinatie, komt vooral bij jeugdigen  
 en jongvolwassenen voor en berust op een vasovagale reactie. In Australië,  
 waar vaccinatie van scholieren al sinds 2007 op het programma staat, is  
 330 melding gemaakt van een verhoogd aantal gevallen van anafylaxie.<sup>26</sup> De  
 incidentie van anafylaxie bedraagt 2,6 per 100.000 doses, terwijl die van het  
 geconjugeerde *meningokokken*vaccin aanzienlijk lager was, namelijk 0,1 per  
 100.000 doses. De oorzaak van de anafylactische reacties is onbekend.<sup>26</sup>

335 Op 31 december 2008 waren er in de VS meer dan 23 miljoen doses  
 van het quadrivalente vaccin verkocht.<sup>27</sup> De Centers for Disease Control  
 (CDC) en de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug  
 Administration (FDA) hebben aangegeven dat er op dat moment 11.916  
 meldingen over bijwerkingen waren ontvangen. Daarvan werd 94% als niet-  
 340 ernstig beschouwd. Voor de ernstige bijwerkingen gold dat er geen  
 gemeenschappelijk patroon herkenbaar was waaruit zou zijn af te leiden dat  
 ze waren veroorzaakt door het quadrivalente vaccin. Er is geen aanwijzing  
 dat het vaccin de incidentie van het syndroom van Guillain-Barré doet  
 toenemen. Dit syndroom komt voor bij 1-2 per 100.000 adolescenten.  
 Trombusvorming in hart, longen en benen is gemeld, maar dit kwam vooral  
 345 voor bij personen die risicofactoren hadden voor het ontwikkelen van  
 trombo-embolische aandoeningen, zoals het gebruik van anticonceptiva. Ten  
 slotte waren van het totale aantal gevaccineerde personen op 31 december  
 2008 32 personen overleden. Het kon niet worden vastgesteld dat het vaccin  
 de oorzaak van het overlijden was.<sup>27</sup>

350 De Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) van  
de EMEA is van mening dat de voordelen van vaccinatie opwegen tegen de  
nadelen en dat de productinformatie dan ook niet zal worden aangepast.<sup>21</sup> De  
FDA is dezelfde mening toegedaan.<sup>27</sup>

355 **Contra-indicaties.** Deze zijn voor zowel het quadrivalente als het bivalente  
vaccin hetzelfde: acute, ernstige en met koorts gepaard gaande  
aandoeningen. Van beide vaccins zijn geen gegevens bekend over het  
gebruik bij personen met een verzwakte immuunrespons. Het is mogelijk dat  
bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt. Voorts  
dienen de vaccins met voorzichtigheid te worden toegepast bij personen met  
360 trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis.

**Interacties.** Ook deze zijn voor beide vaccins hetzelfde: gelijktijdig gebruik  
van immunosuppressiva kan resulteren in een onvoldoende respons op  
vaccinatie.

365

### **Gevolgen van de vaccinatie**

Het besluit om vanaf september 2009 te beginnen met het landelijk  
vaccinatieprogramma tegen het *Humaan papillomavirus* heeft zowel  
370 nationaal als internationaal aanleiding gegeven tot discussies en  
briefwisselingen. Hieronder worden de belangrijkste argumenten van voor-  
en tegenstanders weergegeven.

**Voorstanders** geven aan dat weliswaar niet is aangetoond dat vaccinatie  
leidt tot een afname van de incidentie van cervixcarcinoom, maar dat  
375 onderzoek daarnaar minstens 20 jaar zal duren, wat niet goed is te  
verantwoorden.<sup>4</sup> Zij beargumenteren dat uitstellen van invoeren van  
vaccinatie ethisch niet verantwoord is.

De 'World Health Organization' besloot in 2003 het optreden van  
CIN 2/3-lesies als eindpunt te hanteren. Ook bij het bestaande  
380 screeningsprogramma wordt van deze eigenschap gebruik gemaakt: door  
pre-maligne lesies op te sporen en te behandelen daalt de incidentie van  
baarmoederhalskanker. Verder zou het uitsluitend baseren van de  
werkzaamheid van vaccins op het optreden van baarmoederhalskanker op  
ethische bezwaren stuiten, omdat vrouwen bij wie CIN 3 wordt vastgesteld  
385 daarvoor behandeld moeten worden.

Voorstanders beschouwen het feit dat vaccinatie in klinisch  
onderzoek leidt tot een zeer sterke afname van voorloperafwijkingen van  
cervixcarcinoom als een sterke steun voor de aanname dat dit ook zal leiden  
tot afname van de incidentie van cervixcarcinoom in de praktijk.<sup>14</sup> Het  
390 bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is gericht op het  
vroegtijdig opsporen en verwijderen van dezelfde voorloperafwijkingen en  
dit onderzoek heeft aangetoond dat deze strategie effectief is in het  
verminderen van de incidentie van baarmoederhalskanker.

Aangegeven wordt dat vaccinatie van meisjes tegen cervixcarcinoom  
395 een urgent volksgezondheidsbelang dient.<sup>6</sup> Het is in dat opzicht niet  
verdedigbaar om te wachten tot alle gegevens zijn verzameld en alle  
onzekerheden zijn opgelost. Voorstanders geven voorts aan dat het vaccin  
veilig lijkt, maar dat gegevens over de veiligheid op de lange termijn  
ontbreken.<sup>4</sup> Ook is fase IV-onderzoek ofwel 'postmarketing surveillance'  
400 aangewezen.

Overigens zijn voor- en tegenstanders voor continuering van het  
screeningsprogramma.<sup>4</sup> Het screeningsprogramma zal de komende 15 jaar  
gewoon doorgaan. Pas daarna komen de nu gevaccineerde vrouwen voor  
screening in aanmerking. Het is voorstelbaar dat het huidige  
405 screeningsprogramma mogelijk wordt aangepast in de tussenliggende  
periode.

Voorts geven voorstanders aan dat alle eerdere in Nederland ingevoerde vaccinaties ook niet waren onderbouwd met grote onderzoeken op harde eindpunten. Ook wordt gesteld dat met vaccinatie tegen HPV primaire preventie van cervixcarcinoom mogelijk wordt, hetgeen altijd de voorkeur heeft boven secundaire preventie.

Aan de meeste criteria voor opname in het Rijksvaccinatieprogramma wordt voldaan en daarmee is uitstel van invoering van de vaccinatie niet te verantwoorden. De Gezondheidsraad schat dat bij een werkzaamheid van 90%, een dekkingsgraad van 70% en bij een geschatte vaccinatievraag, de effectiviteit van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker maximaal 54% zal bedragen.<sup>2</sup> Hiermee zou de jaarlijkse sterfte aan baarmoederhalskanker gehalveerd kunnen worden. De Gezondheidsraad geeft aan dat het moeilijk was om de criteria 2 (effectiviteit) en 6 (doelmatigheid) goed af te wegen, maar ziet geen beletsel bij de overige.

De gegevens over immunogeniciteit ondersteunen bij 10- tot 14-jarige meisjes de opvatting dat zij gevaccineerd moeten worden op 12 – jarige leeftijd.

Eén van de twee typen cervixcarcinoom, het adenocarcinoom, is met de bestaande cytologische screening niet goed vroeg op te sporen. Vaccinatie tegen het adenocarcinoom is echter naar verwachting, even werkzaam als vaccinatie tegen het plaveiselcelcarcinoom.<sup>2</sup>

Ten slotte is er een argument van kosteneffectiviteit dat primaire preventie veel goedkoper is dan secundaire.<sup>2</sup>

**Tegenstanders** voeren aan dat cervixcarcinoom weliswaar een ernstige aandoening is, maar dat deze de laatste jaren steeds zeldzamer is geworden.<sup>3</sup> De incidentie en sterfte is in Nederland vergeleken met andere landen erg laag, hetgeen voornamelijk is toe te schrijven aan het effectieve en efficiënte screeningsprogramma. Een belangrijk argument tegen het vaccinatieprogramma is dat de werkzaamheid ter preventie van cervixcarcinoom niet is aangetoond.<sup>3 28</sup> De patiënten die aan de hierboven beschreven onderzoeken hebben deelgenomen zijn nu circa 6,5 jaar gevolgd, een periode die te kort is om de werkzaamheid aan te tonen, aangezien het zo'n 10-15 jaar duurt tussen besmetting met HPV en het ontstaan van cervixcarcinoom. Uit de onderzoeken blijkt weliswaar dat het quadrivalente vaccin en in mindere mate het bivalente vaccin een hoge mate van bescherming biedt tegen afwijkingen die gepaard gaan met een verhoogd risico op cervixcarcinoom maar niet tegen cervixcarcinoom zelf, aangezien de onderzoeksduur te kort was om een dergelijk effect aan te kunnen tonen. Voorts beschermen de vaccins slechts in circa 31% van de gevallen tegen afwijkingen ernstiger dan CIN graad 1 en niet tegen afwijkingen die niet aan HPV-typen 16 en 18 zijn gerelateerd.<sup>3 17</sup> De werkzaamheid van de vaccins neemt bovendien sterk af in een populatie waar al HPV-typen 16 en/of 18 circuleren, zo wordt gesteld, en daarom is vaccinatie van meisjes van 13-16 jaar op theoretische gronden minder effectief dan die van 12-jarigen.<sup>3</sup> Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar de bewuste doelgroep: meisjes van 12 jaar. Hoewel onwaarschijnlijk, is het niet uitgesloten dat zij een andere reactie op vaccinatie zullen vertonen dan de tot nu toe onderzochte groep.<sup>3</sup> Van het bivalente vaccin is alleen bij een geprotocolleerde interimanalyse werkzaamheid aangetoond, maar die is minder (circa 90%) dan dat van het quadrivalente vaccin.

Het feit dat onduidelijk is of en hoeveel herhaalvaccinaties nodig zijn, kan betekenen dat het vaccinatieprogramma aanzienlijk duurder gaat uitvallen dan tot nu toe wordt geschat en is het resultaat mogelijk slechter. Het risico van een boosterinjectie of een tweede vaccinatierreeks is dat een deel van de doelgroep niet verschijnt of te laat komt, terwijl ondertussen mogelijk al een HPV-besmetting is opgetreden. Het is niet op voorhand aannemelijk dat vrouwen die niet aan het screeningsprogramma deelnemen,



465 wel deel zullen nemen aan revaccinatieprogramma's.<sup>3</sup> Ook kunnen  
 gevaccineerde vrouwen menen dat zij voldoende beschermd zijn en daarom  
 niet deelnemen aan het screeningsprogramma.

In de praktijk wordt ook wel de opvatting gehoord dat door het  
 470 vaccineren van jonge meisjes bij hen de schijnveiligheid van immuniteit  
 voor geslachtsziekten kan ontstaan.

Op theoretische gronden is het mogelijk dat vaccinatie aanleiding  
 geeft tot een toename van infecties met andere hoogrisico-HPV-typen,  
 hetgeen de effectiviteit van het vaccin zal doen afnemen. Dit wordt  
 'typevervanging' genoemd.<sup>3</sup>

475 Uit kosteneffectiviteitsberekeningen komt naar voren dat de kosten  
 van het bevolkingsonderzoek lager zijn dan die van vaccinatie.<sup>2</sup> Omdat niet  
 bekend is wat de prijs van het bivalente vaccin is, zijn de exacte kosten niet  
 te schatten.

Ten slotte is er onduidelijkheid over (de ernst van de) bijwerkingen.  
 480 Zeldzame ernstige bijwerkingen zullen in relatie tot een zeldzame  
 aandoening de balans van werkzaamheid en bijwerkingen snel doen  
 omslaan.<sup>3</sup>

Aangezien onvoldoende bekend is wat de effecten van vaccinatie bij  
 de doelgroep van 12-jarige meisjes zijn, de werkzaamheid bij hen niet is  
 485 onderzocht en niet is aangetoond, en de bijwerkingen op korte en lange  
 termijn onvoldoende zijn vastgesteld, is er geen reden voor overhaaste  
 invoering van het vaccinatieprogramma.<sup>3</sup>

#### 490 **Plaatsbepaling**

Persisterende infecties met *Humaan papillomavirus* type 16 of 18 zijn  
 geassocieerd met een verhoogd risico op premaligne genitale afwijkingen en  
 cervixcarcinoom. Jaarlijks overlijden in Nederland circa 200 vrouwen aan de  
 495 gevolgen van cervixcarcinoom.

Via het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker wordt het  
 grootste deel van de premaligne en maligne afwijkingen van de  
 baarmoederhals opgespoord. Met de introductie van vaccins gericht tegen  
*Humaan papillomavirus* beoogt men de transmissie van de virussen te  
 500 beperken en de incidentie van de aandoeningen te reduceren. Er is een  
 bivalent vaccin gericht tegen HPV-typen 16 en 18 en een quadrivalent  
 vaccin gericht tegen HPV-typen 6, 11, 16 en 18. Voor het  
 Rijksvaccinatieprogramma is gekozen voor het bivalente vaccin. Door te  
 vaccineren kan maximaal 70% van de gevallen van cervixcarcinoom worden  
 505 voorkomen. In onderzoek met het quadrivalente vaccin is aangetoond dat  
 onder ideale onderzoeksomstandigheden het aantal nieuwe gevallen van aan  
*Humaan papillomavirus* gerelateerde voorloperstadia van cervixcarcinoom  
 bij meisjes van 15-25 jaar die nog geen infectie hebben doorgemaakt, daalt  
 tot nul. Onder minder ideale omstandigheden, zoals gemeten in intention-to-  
 510 treat-analysen van deze onderzoeken bleek de werkzaamheid van een  
 vaccinatiecampagne minder dan 50%. Op grond van dit argument en omdat  
 het gemiddeld 10-15 jaar duurt voordat een infectie tot cervixcarcinoom leidt  
 (en het effect van vaccinatie op dit primaire eindpunt niet is vastgesteld), is  
 onduidelijk of hiermee het aantal nieuwe gevallen van cervixcarcinoom ook  
 515 werkelijk zal dalen. In de tot nu toe gepubliceerde onderzoeken zijn  
 patiënten maximaal 6,5 jaar gevolgd. Voorstanders van vaccinatie gaan er  
 vanuit dat vaccinatie eenzelfde effect zal hebben op cervixcarcinoom als op  
 de voorloperstadia. De vaccinatie zal worden uitgevoerd bij meisjes van 12  
 jaar en ouder, maar de werkzaamheid van het vaccin is bij deze groep niet  
 520 onderzocht. Het maken van een cervixuitstrijkje is in deze groep in ethisch  
 opzicht lastig. Daar komt bij dat ze meestal nog geen seksueel contact  
 hebben gehad. Wel is uit wetenschappelijk onderzoek bekend dat ze na

525 vaccinatie een goede immunologische respons hebben op het vaccin. Als men zo goed mogelijk wil vaccineren dan moet men dat doen voor het eerste seksuele contact.

530 Wat betreft bijwerkingen lijkt het quadrivalente vaccin veilig, maar langetermijneffecten zijn uiteraard onbekend. Aanvankelijke aanwijzingen dat plotseling overlijden na vaccinatie, het syndroom van Guillain-Barré en trombo-embolische aandoeningen zouden zijn gerelateerd aan toediening van het quadrivalente vaccin, konden niet worden bevestigd.

535 Over de werkzaamheid van het bivalente vaccin zijn veel minder gegevens bekend. Uit de resultaten van een interimanalyse komt een werkzaamheid naar voren van circa 90% tegen CIN 2 of hoger geassocieerd met HPV-typen 16 en 18. Over de bijwerkingen van het bivalente vaccin is minder bekend dan van het quadrivalente vaccin, omdat het minder is onderzocht.

540 De ontwikkeling van vaccins tegen een aantal van de carcinoominducerende papillomavirussen kan als een wetenschappelijke mijlpaal worden gezien. Vastgesteld moet worden dat vaccinatie tegen *Humaan papillomavirus* wordt ingevoerd zoals ook andere vaccinaties zijn ingevoerd in Nederland. De invoering vindt plaats terwijl nog onduidelijk is hoe groot het effect op harde eindpunten is. Ook ontbreken gegevens over eventuele schadelijke langetermijneffecten. Wel is werkzaamheid aangetoond op preventie van voorstadia van cervixcarcinoom en zijn in 545 onderzoeken met een beperkte duur tot 6,5 jaar geen schadelijke effecten gevonden. De in deze alinea genoemde gegevens kunnen ook worden meegenomen als patiënten ouder dan 16 jaar een verzoek tot vaccinatie in de huisartsenpraktijk doen. HPV-vaccins hebben geen therapeutische werking.

550 **Trefwoorden:** Humaan papillomavirus, Gardasil, Cervarix, vaccinatieprogramma, cervixcarcinoom

555 **Tabel 1. Stof- en merknamen en kosten primaire vaccinatie.**

Geneesmiddel	HPV-typen	prijs*	dosering	kosten primaire vaccinatie
Gardasil®	6, 11, 16 en 18	€ 108,04 per dosis	3 doses	€ 324,12
Cervarix®	16 en 18	€ 108,04 per dosis	3 doses	€ 324,12

\* De prijzen zijn berekend aan de hand van de G-Standaard van de Z-Index van mei 2009, vergoedingsprijzen excl. BTW (€), tenzij anders wordt vermeld.

560 **Literatuurreferenties:** deze zijn te vinden op de website [www.geneesmiddelenbulletin.nl](http://www.geneesmiddelenbulletin.nl)

565 **Overige stof- en merknamen®**

Hepatitis A-vaccin Epaxal Berna, Havrix 1440, Havrix Junior, Vaqta Junior  
Meningokokkenvaccin NeisVac-C

570 **Literatuurreferenties**

1. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 8 juli 2008.
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008. publicatienr. 2008/08.
- 575 3. Kok IMCM de, Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen *Humaan papillomavirus* in het Rijksvaccinatieprogramma. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 2001-2004.

4. Boeke AJP. Advies van de gezondheidsraad om vaccinatie tegen *Humaan papillomavirus* op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma om baarmoederhalskanker te voorkomen. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 981-983.
- 580 5. Rossum TGJ van, Melker HE de, Houweling H, Voordouw ACG, Meijer CJLM, Helmerhorst ThJM, et al. Vaccins tegen *Humaan papillomavirus* (HPV); tussen registratie en implementatie. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 987-992.
6. Noordaa J van der, Houweling H. Gronden voor opname van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in het
- 585 Rijksvaccinatieprogramma. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 2267-2269.
- 6a. Burger MPM. Vaccinatie tegen HPV. NTOG 2009; 122: 109-112.
7. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Van der Linden HC, Runsink AP, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. Br J Cancer 2001; 85: 398-404.
- 590 8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244-265.
9. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. J Pathol 2006; 208: 152-164.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757-1765.
- 595 11. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 2161-2170.
- 600 12. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915-1927.
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 1928-1943.
- 605 14. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271-278.
15. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. Lancet 2007; 369: 1861-1868.
- 610 16. Tay EH, Garland S, Tang G, Nolan T, Huang LM, Orloski L, et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. Int J Gynaecol Obstet 2008; 102: 275-283.
17. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 107: 18-27.
- 615 18. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. J Adolesc Health 2007; 40: 564-571.
- 620 19. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16 en 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 201-209.
20. Productinformatie Cervarix®, via [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu), human medicines, EPARs.
21. EMEA statement on the safety of Gardasil. [http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/Gardasil\\_press\\_release.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/Gardasil_press_release.pdf).
- 625 22. CFH-Rapport Gardasil®, via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl), CFH-rapporten.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247-1255.
- 630 24. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin 2009; 20: 5 (Epub ahead of print).
- 25 [www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest). Suspected adverse reactions analysis. CERVARIX human papillomavirus (HPV) vaccine, 21 mei 2009.
- 635 26. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. CMAJ 2008; 179: 525-533.
27. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>, geraadpleegd op 25 mei 2009.
28. [www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Statement\\_HPV-vaccine.pdf](http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Statement_HPV-vaccine.pdf).
- 640

**Tabel 1. Primaire uitkomsten van de vier gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken naar preventieve werkzaamheid van het quadrivalente vaccin tegen HPV.<sup>9</sup>**

	<b>vaccin</b>	<b>placebo</b>	<b>werkzaamheid</b>
	<b>n/N</b>	<b>n/N</b>	
<b>Per-protocol</b>			
<b>HPV 16/18 CIN 2/3 of AIS</b>	1/8579	85/8550	99% (93-100)
<b>CIN 2</b>	0/8579	56/8550	100 (93-100)
<b>CIN 3</b>	1/8579	51/8550	98 (89-100)
<b>AIS</b>	0/8579	7/8550	100 (31-100)
<b>'Unrestricted susceptible'</b>			
<b>HPV 16/18 CIN 2/3 of AIS</b>	3/9729	121/9737	98 (93-100)
<b>CIN 2</b>	1/9729	77/9737	99 (93-100)
<b>CIN 3</b>	2/9729	75/9737	97 (90-100)
<b>AIS</b>	0/9729	10/9737	100 (55-100)
<b>'Intention-to-treat'</b>			
<b>HPV 16/18 CIN 2/3 of AIS</b>	142/10291	255/10292	44 (31-55)
<b>CIN 2</b>	82/10291	163/10292	50 (34-62)
<b>CIN 3</b>	99/10291	162/10292	39 (21-53)
<b>AIS</b>	6/10291	13/10292	54 (-30-86)

645

**Tabel 2. Primaire uitkomsten van een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar preventieve werkzaamheid van het bivalente vaccin tegen HPV.<sup>11</sup>**

650

	<b>vaccin</b>	<b>placebo</b>	<b>werkzaamheid</b>
	<b>n/N</b>	<b>n/N</b>	
<b>CIN 2+ (primair eindpunt)</b>			
<b>HPV-16 en/of 18</b>	2/7788	21/7838	90 (53-99)
<b>HPV-16</b>	1/6701	15/6717	93 (47-100)
<b>HPV-18</b>	1/7221	6/7258	83 (0-100)