

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV): positieve gegevens

- Een Zweedse observationele studie (NEJM, 2020) geeft **aanwijzingen van een beschermend effect van HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker** (en dus niet enkel bescherming tegen de premaligne laesies, wat reeds lang gekend is), met de grootste winst wanneer werd gevaccineerd vóór de leeftijd van 17 jaar. Hieronder enkele details.

- Een Deense observationele studie (BMJ, 2020) toont **geen causaal verband tussen HPV-vaccinatie en optreden van syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie**: chronisch-vermoeidheidssyndroom, complex-regionaal-pijnsyndroom en posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom. Hieronder enkele details.

Beide studies betroffen het 4-valent HPV-vaccin, dat niet meer beschikbaar is (zie "Commentaren"). Deze observationeel verkregen resultaten zijn minder sterk qua bewijskracht dan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, maar het zijn op dit ogenblik de enige studiegegevens over het effect van de vaccinatie op het optreden van baarmoederhalskanker. Voor zeldzame en/of laattijdige ongewenste effecten zijn observationeel verkregen gegevens meestal de 'best evidence' waarover we beschikken.

De Zweedse studie over bescherming tegen baarmoederhalskanker door HPV-vaccinatie

- **Kernboodschap.** Een Zweedse cohortstudie¹ bij meisjes en vrouwen die gevolgd werden tot en met de leeftijd van 30 jaar toont een uitgesproken daling van het aantal gevallen van baarmoederhalskanker wanneer zij tussen de leeftijd van 10 en 30 jaar het 4-valent HPV-vaccin kregen. De winst op het optreden van baarmoederhalskanker was het grootst (relatief risico van 0,12) wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 17 jaar.
- **Waarom is deze studie belangrijk?** Er is duidelijk aangetoond dat vaccinatie tegen HPV (met het 2-valent, 4-valent of 9-valent) beschermt tegen premaligne (hooggradige) cervicale laesies. Gegevens over bescherming tegen baarmoederhalskanker ontbraken echter.
- **Opzet van de studie.** Zweedse, retrospectieve cohortstudie.



- Ongeveer 1,6 miljoen Zweedse meisjes en vrouwen (10 tot 30 jaar oud) werden tot en met de leeftijd van 30 jaar gevolgd voor het optreden van baarmoederhalskanker (periode 2006 tot 2017).

- 32% van de meisjes en vrouwen (n = 527.871) kreeg minstens 1 dosis van het 4-valent HPV-vaccin: de "gevacineerde vrouwen". Van de gevaccineerde vrouwen kreeg 85% 2 of 3 doses (het schema met 3 doses is het gebruikelijke schema, tenzij in de vaccinatieprogramma's in scholen waar sinds 2015 een schema met 2 doses wordt aanbevolen). In 2007 werd in Zweden gestart met de subsidiëring van de vaccinatie van meisjes en vrouwen van 13 tot 17 jaar, sinds 2012 wordt vaccinatie via de scholen aangeboden voor meisjes van 10 tot 12 jaar. Ongeveer 83% werd gevaccineerd vóór de leeftijd van 17 jaar. Baarmoederhalskankerscreening gebeurde volgens het Zweedse programma (screening om de 3 tot 7 jaar aanbevolen bij vrouwen van 23 tot 64 jaar oud).

- **Resultaten in het kort.**
 - De **cumulatieve incidentie van baarmoederhalskanker tot en met de leeftijd van 30 jaar** bedroeg 94 gevallen per 100.000 niet-gevacineerde vrouwen, versus 47 gevallen per 100.000 gevaccineerde vrouwen.
 - Het **relatief risico van baarmoederhalskanker** bij de gevaccineerde vrouwen t.o.v. de niet-gevacineerde vrouwen bedroeg 0,51 [95%-BI: 0,32-0,82]. Wanneer **gecorrigeerd** werd voor een aantal variabelen (bv. sociale karakteristieken van het meisje/de vrouw) en rekening werd gehouden met de **leeftijd van vaccinatie**, bedroeg het relatief risico 0,12 [95%-BI: 0,00 tot 0,34]

wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 17 jaar, en 0,47 (95%-BI 0,27 tot 0,75) wanneer gevaccineerd werd tussen 17 en 30 jaar.

- **Beperkingen van de studie.**

- Observationele, retrospectieve studie, met de inherente beperkingen van bias en versturende variabelen. De onderzoekers wijzen erop dat niet gecorrigeerd werd voor variabelen zoals rookgedrag, seksuele activiteit, obesitas, gebruik van orale anticonceptiva, die eveneens worden geassocieerd met een risico van baarmoederhalskanker.
- De gegevens gaan over het 4-valente vaccin (zie “Commentaren”).

De Deense studie over HPV-vaccinatie en syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie

- **Kernboodschap.** Een Deense observationele studie² bij meisjes en vrouwen van 10 tot 44 jaar vond geen causaal verband tussen vaccinatie met het 4-valent HPV-vaccin en optreden, binnen het jaar na de vaccinatie, van syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie (chronisch-vermoeidheidssyndroom, complex-regionaal-pijnsyndroom en posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom).
- **Waarom is deze studie belangrijk?** Op basis van case reports werd gesuggereerd dat het HPV-vaccin geassocieerd is met syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie. Het EMA besloot reeds in 2015 dat er geen evidentie is dat de HPV-vaccins (2-valent, 4-valent, 9-valent) complex-regionaal-pijnsyndroom of posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom uitlokken. Sindsdien verschenen observationele studies, vooral over chronisch vermoeidheidssyndroom en over het 2-valent vaccin, steeds zonder aanwijzingen van een causaal verband. De hier besproken observationele studie gaat over het 4-valent vaccin en de gegevens werden verzameld in een grote populatie van vrouwen, met gegevens die uniform werden verzameld.
- **Opzet van de studie:** Deense studie, analyse van gevallen.



- In een cohort van ongeveer 1,4 miljoen Deense vrouwen van 10 tot 44 jaar oud (periode 2007-2016) werden 869 meisjes en vrouwen met autonome-dysfunctiesyndromen geïdentificeerd. Het betreft chronisch-vermoeidheidssyndroom, complex-regionaal-pijnsyndroom en posturaal-orthostatisch-tachycardiesyndroom. De 3 syndromen werden samengenomen omdat er zeer veel overlap is en daardoor zeer veel kans op misclassificatie. Van de 869 meisjes en vrouwen met een diagnose kregen er 433 minstens één dosis van het vaccin.
- Er werd onderzocht of het risico van deze syndromen verhoogd is binnen het jaar na de vaccinatie.

- **Resultaten in het kort.**

- Het risico van de drie onderzochte syndromen was niet verhoogd binnen het jaar na de vaccinatie ten opzichte van geen vaccinatie: *rate ratio* van 0,99 (95%-BI 0,74-1,32). Ook wanneer elk syndroom apart werd geanalyseerd, werd geen toename van het risico gevonden.

- **Beperkingen van de studie.**

- Observationele studie, met de inherente beperkingen van bias en versturende variabelen. De onderzoekers wijzen erop dat de diagnose van deze syndromen complex is, en dat misclassificatie niet kan uitgesloten worden. De gegevens gaan enkel over het 4-valente vaccin (zie “Commentaren”).

Enkele commentaren

- In België kunnen meisjes sinds 2011 (Vlaamse Gemeenschap, 1^{ste} jaar secundair onderwijs) / 2012 (Franse Gemeenschap, 2^{de} jaar secundair onderwijs) gratis worden gevaccineerd tegen HPV. In de periode 2011-2018 werd het 2-valent of het 4-valent vaccin gebruikt (wisselend over de jaren en verschillend tussen de Gemeenschappen). Sinds 2019 wordt in beide Gemeenschappen het 9-valent vaccin gebruikt. De hier besproken studies betreffen het 4-valent HPV-vaccin, dat niet meer beschikbaar is.

- Bijkomende studies naar de bescherming tegen baarmoederhalskanker met het 2-valente en het 9-valente vaccin zijn gewenst en kunnen duidelijkheid geven over een mogelijk verschil in bescherming tegen baarmoederhalskanker.
- De Zweedse studie laat, door een nog te korte follow-up, niet toe om een uitspraak te doen over een verschil in bescherming tegen baarmoederhalskanker indien er gevaccineerd wordt op de leeftijd van 12 à 13 jaar of 13 à 17 jaar.
- Deze observationeel verkregen resultaten zijn veel minder sterk qua bewijskracht dan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, maar het zijn op dit ogenblik de enige studiegegevens over het effect van de vaccinatie op het optreden van baarmoederhalskanker. Voor zeldzame en/of laattijdige ongewenste effecten zijn observationeel verkregen gegevens meestal de 'best evidence' waarover we beschikken.
- We verwijzen naar het **Repertorium hoofdstuk 12.1.1.11** voor de Plaatsbepaling en voor een samenvatting van het Advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie tegen HPV.
- De **Wereldgezondheidsorganisatie** lanceerde in november 2020 een campagne om baarmoederhalskanker te elimineren, dit door wereldwijd in te zetten op de vaccinatie van jonge meisjes, op het verder zetten van regelmatige screening, en op adequate behandeling van precancereuze letsels en van invasieve kankers. De impact van baarmoederhalskanker is het grootst in lage- en midden-inkomenslanden, waar de incidentie en de gerelateerde morbiditeit en mortaliteit veel hoger is dan in hoge-inkomenslanden.

Specifieke bronnen

1 Lei J, Ploner A, Elfström KM et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340-8 (doi: 10.1056/NEJMoa1917338)

2 Hviid A, Thorsen NM et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ* 2020;370:m2930 (doi: 10.1136/bmj.m2930)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.