



**Hoge  
Gezondheidsraad**

**VACCINATIE TEGEN INFECTIES  
VEROORZAAKT DOOR  
HET HUMAAN PAPILLOMAVIRUS**

**JULI 2017  
HGR NR 9181**



**.be**



**Hoge  
Gezondheidsraad**

## **VACCINATIE TEGEN INFECTIES VEROORZAAKT DOOR HET HUMAAN PAPILOMAVIRUS**

**JULI 2017  
HGR NR 9181**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of human papillomavirus infections of children and adolescents.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on vaccination against human papillomavirus.

## COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

### **Hoge Gezondheidsraad**

Victor Hortaplein 40 bus 10  
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be)

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus. Brussel: HGR; 2017. Advies nr. 9181.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: [www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



**ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9181**

**Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides RECOMMENDATIONS on the PREVENTION of HUMAN PAPILLOMAVIRUS infections of CHILDREN and ADOLESCENTS.

This report aims at providing PUBLIC AUTHORITIES with specific recommendations on VACCINATION against HUMAN PAPILLOMAVIRUS.

Versie gevalideerd op het College van  
Juli 2017<sup>1</sup>

## I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In 1976 werd al verondersteld dat er een verband was tussen baarmoederhalskanker (BMHK) en een voorafgaande infectie van de baarmoederhals (Zur Hausen, 1976). Die hypothese werd onderbouwd in 1983, toen Dürst en medewerkers een genotype van het humaan papillomavirus (HPV) aantreffen in ongeveer de helft van de cervixcarcinoom-biopsen (Dürst et al., 1983). In de daarop volgende jaren werden de aanwijzingen voor een causaal verband tussen HPV-infecties en cervixcarcinoom steeds duidelijker. Vandaag weten we dat HPV in vrijwel alle gevallen (99,7%) van baarmoederhalskanker wordt teruggevonden (Walboomers et al., 1999; Bosch et al., 2002). Een genitale HPV-infectie is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare infectieziekten en wordt meestal vanaf de eerste seksuele contacten doorgegeven. Ze is een noodzakelijke, maar onvoldoende voorwaarde voor de ontwikkeling van BMHK, daar een HPV-infectie slechts in een kleine minderheid van de gevallen effectief tot BMHK leidt (Helmerhorst & Meijer, 2002). Slechts een aantal genotypes, namelijk de zogenaamde hoogrisico HPV-types veroorzaken baarmoederhalskanker en bij de meeste vrouwen verdwijnt de infectie spontaan. Men heeft kunnen aantonen dat de kanker veroorzaakt wordt door een meer dan 12 tot 18 maanden persistente infectie met een hoogrisico HPV. Dit is het geval bij 5 tot 10% van de vrouwen.

Dat er een verband bestaat tussen een persistente HPV-infectie en andere vormen van anogenitale kanker zoals vulva-, vagina-, penis- of anuscarcinoom is bevestigd en meer recent ook het verband met sommige orofaryngeale kankers (D'Sousa et al., 2007). Hiernaast is ook het verband tussen een HPV-infectie en genitale wratten aangetoond.

<sup>1</sup> De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

De HGR beveelt sinds 2007 de vaccinatie tegen humane papillomavirussen aan als basisvaccinatie voor jonge meisjes van 10 tot en met 13 jaar om voornamelijk de ontwikkeling van baarmoederhalskanker en andere door HPV veroorzaakte kankers te voorkomen (HGR 8367).

In het licht van nieuwe inzichten over HPV-infecties en HPV-vaccins moet het advies van de HGR betreffende vaccinatie tegen HPV worden bijgewerkt.

## II AANBEVELINGEN

De HGR beveelt aan om met HPV-vaccinatie niet alleen de preventie van baarmoederhalskanker te beogen, maar ook van alle vormen van kanker waarin HPV een rol speelt en om eveneens, gezien de morbiditeit, de preventie van anogenitale wratten na te streven.

De werkzaamheid van de bivalente (bHPV) en quadrivalente (qHPV) vaccins bij "naïeve" meisjes en jonge vrouwen bedraagt 90 % tegen de twee HPV-types (16 en 18), die samen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 74 % van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa. In dezelfde "naïeve" populatie biedt het nonavalente vaccin (9HPV) tevens een werkzaamheid van 96 % voor de 5 bijkomende HPV-types die in het vaccin zitten (31, 33, 45, 52, 58). Naïeve personen zouden dus beschermd kunnen worden tegen de HPV-types die ongeveer 90 % van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaken.

Bij meisjes/jonge vrouwen van 15 tot 26 jaar, ongeacht hun HPV-status vóór de vaccinatie (naïef en niet-naïef), bedraagt de bescherming 45 - 60 % tegen zes maanden persisterende HPV 16/18-infecties en tegen CIN2- of CIN3-letsels.

Enkel qHPV- en 9HPV-vaccins kunnen genitale wratten effectief voorkomen.

### Aanbevelingen en vaccinatieschema

Algemene vaccinatie van adolescenten (meisjes en jongens) van 9 tot en met 14 jaar

Jaarlijkse algemene profylactische vaccinatie van een cohorte van meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar wordt aanbevolen volgens een schema met 2 dosissen van een adequaat HPV-vaccin (0-6 maanden). Om een hoge vaccinatiegraad te garanderen wordt deze vaccinatie bij voorkeur georganiseerd binnen de schoolgezondheidszorg, maar iedere arts-vaccinator kan deze vaccinatie uitvoeren.

Inhaalvaccinatie van jonge vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar

Vaccinatie van adolescenten en volwassenen van 15 tot en met 26 jaar die nog geen algemene profylactische vaccinatie gekregen hebben, kan op individuele basis door de behandelende arts worden aangeboden volgens een schema van drie dosissen (0,1 of 2 en 6 maanden).

Voor personen die nog niet seksueel actief zijn, zal deze vaccinatie een maximaal effect kunnen hebben. Bij seksueel actieve personen die eventueel al besmet werden met één of meerdere HPV-vaccintypes, moet de beslissing tot vaccineren gepaard gaan met de mededeling dat door HPV-vaccinatie enkel bescherming tegen de nog niet verworven HPV-vaccintypes kan worden gegarandeerd.

Aangezien het risico op infectie en dysplastische en kankerletsels sterk verhoogd is bij mannen die seks hebben met andere mannen (MSM) zou deze vaccinatie aan hen moeten worden aangeboden tot en met de leeftijd van 26 jaar.

## Vaccinatie van immuungecompromitteerde personen

Transplantatiepatiënten en patiënten met HIV lopen een verhoogd risico op een persisterende HPV-infectie, dysplastische en kankerletsels. Ze kunnen in aanmerking komen voor een HPV-vaccinatie volgens een schema van drie dosissen dat bij voorkuur met het 9HPV-vaccin wordt uitgevoerd. In het geval van transplantatie dient de laatste dosis van het HPV-vaccin twee weken voor de ingreep te worden toegediend.

### **Bijwerkingen en contra-indicaties**

De bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen bij de drie vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) zijn reacties op de injectieplaats (gerapporteerd bij bijna 80 % van de gevaccineerden in de eerste dagen na vaccinatie) en hoofdpijn (gerapporteerd bij 13 tot 15 % van de gevaccineerden in de 15 dagen na vaccinatie).

Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild tot matig in intensiteit en verdwijnen spontaan. In een systematische review van de bijwerkingen kwam men tot het besluit dat de incidentie van twee zeldzame syndromen bij jonge gevaccineerde meisjes, namelijk het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) niet afweek van de incidentie in de algemene bevolking (EMA). Voor een volledige beschrijving van de bijwerkingen verwijzen we naar de publieksbijsluiter van het FAGG of naar de algemene gegevens over de vaccins Cervarix®, Gardasil® en Gardasil®9 van het BCFI: [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters); <http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11239>.

Tijdens de zwangerschap wordt het toedienen van het vaccin niet aanbevolen. Vrouwen die borstvoeding geven mogen, indien vereist, het HPV-vaccin krijgen.

### **Perspectieven**

De doeltreffendheid van HPV-vaccinatie voor de bevolking hangt af van de bereikte vaccinatiegraad.

De systematische screening naar (voorstadia van) baarmoederhalskanker blijft noodzakelijk voor zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde vrouwen. De aanbevelingen voor deze screening zullen worden aangepast in functie van de evolutie van de vaccinatie in de bevolking.

### III INHOUDSOPGAVE

I	INLEIDING EN VRAAGSTELLING.....	1
II	Aanbevelingen .....	3
III	INHOUDSOPGAVE .....	5
IV	METHODOLOGIE.....	8
V	UITWERKING EN ARGUMENTATIE .....	8
1	<i>Het humaan papillomavirus (HPV)</i> .....	9
1.1	Prevalentie.....	10
1.1.1	Bij vrouwen.....	10
1.1.2	Bij mannen.....	12
1.1.3	Bij immuungecompromitteerde patiënten .....	12
1.2	Symptomen en fysiopathologie .....	13
1.2.1	Fysiopathologie .....	13
1.2.2	Klinische symptomen .....	14
	Baarmoederhalskanker .....	14
	Andere anogenitale tumoren .....	16
	Tumoren op andere plaatsen.....	17
	Recurrente respiratoire papillomatose (RRP) .....	17
	Anogenitale wratten ( <i>condylomata acuminata</i> ).....	17
1.3	Epidemiologie per doelgroep.....	17
1.3.1	Bij vrouwen.....	17
	Wereldwijd.....	17
	In België.....	18
1.3.2	Bij mannen.....	19
1.3.3	MSM .....	19
1.3.4	Mannen en vrouwen gecoïnfecteerd met HIV .....	20
1.4	Klinische verschijnselen van HPV-infecties .....	20
1.4.1	Wereldwijd .....	20
	Anogenitale wratten .....	20
	Kankers.....	20
	Baarmoederhalskanker .....	21
	Bij HIV-positieve vrouwen .....	21
	Andere vormen van anogenitale kanker (vagina-, vulva-, anus-, en peniskanker) .....	22
	Orofarynxkanker .....	22
	Anale kanker en MSM .....	22
1.4.2	België.....	23
	Baarmoederhalskanker .....	23
	Bij vrouwen met HIV .....	23
	Andere vormen van anogenitale kanker (vagina-, vulva-, anus-, en peniskanker) .....	24
	Orofarynxkanker .....	24
1.5	Besmetting en overdracht .....	24
1.5.1	Huidaandoeningen .....	24
1.5.2	Anogenitale, orofaryngeale en oculaire aandoeningen .....	25
1.5.3	Andere lokalisaties .....	26
1.6	Incubatietijd.....	26
1.7	Seksueel gedrag van jongeren in België.....	26
1.8	HPV-infecties bij mannen en vrouwen .....	27
2	<i>De vaccins</i> .....	27
2.1	Types.....	27
2.2	Werkzaamheid.....	29
i.	Klinische evaluatiecriteria .....	29



ii.	Immunologische evaluatiecriteria.....	30
iii.	Virologische evaluatiecriteria.....	30
2.2.1	Profylactische werkzaamheid en beschermingsduur van bivalente en quadrivalente vaccins tegen HPV-vaccintypes bij vrouwen van 16 tot en met 25 jaar .....	30
2.2.2	Profylactische werkzaamheid van bHPV- en qHPV-vaccins tegen HPV-vaccintypes bij adolescenten .....	34
2.2.3	Profylactische werkzaamheid van bHPV- en qHPV-vaccins tegen HPV-vaccintypes bij vrouwen van 24 tot 45 jaar.....	34
2.2.4	Werkzaamheid tegen niet-vaccinale HPV-types bij vrouwen .....	34
2.2.5	Werkzaamheid van het 9HPV-vaccin bij adolescenten en jonge vrouwen .....	35
2.2.6	Profylactische werkzaamheid van de vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) bij mannen tussen 16 en 26 jaar .....	35
2.2.7	Werkzaamheid bij patiënten met een actuele of voorafgaande HPV-infectie.....	37
	Vaccinatie bij patiënten met cervicale of anale dysplasieën .....	37
	Vaccinatie bij vrouwen met serologische tekens van een voorafgaande infectie, maar DNA-negatief op het ogenblik van de vaccinatie.....	37
2.2.8	Vaccinatie bij immuungecompromitteerde patiënten: transplantatiepatiënten en personen met HIV38 .....	37
2.2.9	Immunogeniciteit van 2 dosissen vaccinatieschema's met zes maanden interval .....	39
2.3	Voorgeschiedenis en impact van vaccinatieprogramma's.....	39
2.4	Bijwerkingen en Belgische gegevens van het surveillanceprogramma .....	40
2.5	Contra-indicaties en speciale voorzorgen.....	41
2.6	Wijze van toediening en dosering.....	41
2.7	Verenigbaarheid met andere vaccinaties .....	42
2.8	Factoren die het succes van een HPV-vaccinatiebeleid meebepalen.....	43
<b>3</b>	<b><i>Uitbreiding van indicaties voor HPV-vaccinatie</i></b> .....	<b>43</b>
3.1	Algemene profylactische vaccinatie van adolescenten van 9 t.e.m. 14 jaar .....	44
3.1.1	<i>Algemene vaccinatie van meisjes</i> .....	44
3.1.2	<i>Algemene vaccinatie van jongens</i> .....	44
3.2	Inhaalvaccinatie van jonge vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar.....	45
3.3	Vaccinatie van immuungecompromitteerde personen .....	45
3.3.1	<i>Transplantatiepatiënten</i> .....	45
3.3.2	<i>Patiënten met HIV</i> .....	46
3.4	Vaccinatie van mannen die seksuele relaties met andere mannen hebben .....	46
<b>VI</b>	<b>REFERENTIES</b> .....	<b>47</b>
<b>VII</b>	<b>Samenstelling van de werkgroep</b> .....	<b>63</b>
<b>VIII</b>	<b>Bijlagen</b> .....	<b>65</b>

Sleutelwoorden en MeSH *descriptor terms*<sup>2</sup>

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Human Papilloma Virus	Human Papilloma Virus	Humaan papillomavirus	Papillomavirus humain	humanes Papillomavirus
Vaccination	Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Children	Children	Kinderen	Enfants	Kinder
Adolescents	Adolescents	Adolescenten	adolescents	Jugendliche
cervical cancer		Baarmoederhalskanker	Cancer du col de l'utérus	Gebärmutterhalskrebs

*MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed*  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>2</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-terminen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

## IV METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en, in voorkomend geval, de voorzitter van het domein Vaccinatie en/of de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hocwerkgroep opgericht met experten in de volgende disciplines: gynaecologie, infectieziekten, epidemiologie en vaccinologie. 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 de goedkeuring van het advies door de werkgroep en de permanente groep Vaccinatie werd het advies tot slot gevalideerd door het College.

## V UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

9HPV	Nonavalent vaccin (Gardasil ®9)
AIS	Adenocarcinoom in situ
AI	Antilichamen
AORRP	<i>Adult onset</i> recurrenente respiratoire papillomatose
bHPV	Bivalent vaccin (Cervarix®)
CIN	Cervicale intra-epitheliale neoplasie
CIN1	Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 1
CIN1+	Cervicale intra-epitheliale neoplasie vanaf graad 1
CIN2	Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2
CIN2+	Cervicale intra-epitheliale neoplasie vanaf graad 2
CIN3	Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 3
CIN3+	Cervicale intra-epitheliale neoplasie vanaf graad 3
CRPS	Complex regionaal pijnsyndroom
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMT	<i>Geometric Mean Titre</i> - Geometrische gemiddelde titer
HIV	Humaan immuundeficiëntievirus
HPV	Humaan papillomavirus
HR-HPV	Hoogrisico humaan papillomavirus
HSIL	Hooggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie
IARC	<i>International Agency for Research in Cancer</i>
JORRP	<i>Juvenile onset</i> recurrenente respiratoire papillomatose
LR-HPV	Laag-risico humaan papillomavirus
LSIL	Laaggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie
MSM	Mannen die seks hebben met mannen

PCR	Polymerase chain reaction
POTS	Posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom
qHPV	Quadrivalent vaccin (Gardasil®)
RRP	Recurrente respiratoire papillomatose
SD	Standard deviation
VaIN	Vaginale intra-epitheliale neoplasie
VIN	Vulvaire intra-epitheliale neoplasie
VLP	<i>Virus-like particle</i> - virusachtig deeltje

## 1 Het humaan papillomavirus (HPV)

Hoewel papillomavirussen bij veel gewervelde dieren worden aangetroffen, zijn ze zeer species-specifiek. Alle papillomavirussen hebben, ongeacht hun gastheer, eenzelfde fysieke structuur en organisatie van hun genoom. Het virion bestaat uit dubbelstrengig DNA omgeven door een kapsel. Het kapsel van HPV bestaat uit twee verschillende eiwitmoleculen, de zogeheten late eiwitten (*late proteins*), aangeduid met L1 en L2. Het genoom van het virus codeert tevens *early proteins*, aangeduid als E1, E2 en E4 t.e.m. E7. De aanduidingen 'laat' en 'vroeg' slaan op het tijdstip in de replicatiecyclus van het virus waarop deze eiwitten worden aangemaakt (Muñoz et al., 2006).

De virussen worden ingedeeld volgens genotype en zijn genummerd volgens de chronologische volgorde waarin ze ontdekt werden (Sheurer et al., 2005; Stanley et al., 2006a; de Villiers et al., 2004); twee HPV-genotypes zijn verschillend van elkaar, als hun genoom meer dan 10 % van elkaar verschilt.

Naar de voorkeursplaats voor infectie worden humaan papillomavirussen ook ingedeeld in cutane en mucosale types. Deze indeling is echter niet sluitend omdat ook van cutane types is aangetoond dat ze in de genitale tractus kunnen voorkomen (Hiller et al., 2004). Niettemin kunnen grofweg genotypes 1, 2, 5 en 8 als (niet-genitale) cutane types worden bestempeld die verantwoordelijk zijn voor zeer vaak voorkomende goedaardige huidwratten (Sheurer et al., 2005).

Van de meer dan 150 verschillende geïdentificeerde HPV-types kunnen er meer dan 40 de mucosa van het anogenitale en orale gebied infecteren (Trottier et al., 2006). Op basis van hun epidemiologisch verband met kanker worden de genitale HPV-types onderverdeeld in hoogrisico- (HR-HPV) en laagrisicotypes (LR-HPV).

### *Hoogrisico HPV-types en oncogeniciteit*

Tussen 1992 en 2009 is het aantal bekende hoogrisico HPV-types (HR-HPV) toegenomen van 9 tot mogelijk 20 (Trottier et al., 2006). Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) heeft, op basis van epidemiologische criteria en studies over carcinogene mechanismen, in een laatste update van 2014 twaalf HR-HPV-genotypes ingedeeld onder type 1A en bestempelt ze als zeker oncogeen. Het gaat om types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59. Type 68 wordt als waarschijnlijk oncogeen beschouwd (type 2A). De overige 7 types (26, 53, 66, 67, 70, 73 en 82), die in zeldzame gevallen van kanker werden aangetroffen, worden ingedeeld onder type 2B en worden als "mogelijk" oncogeen beschouwd (Arbyn et al., 2014).

## Laagrisico (LR) HPV-types

Laagrisicotypes (LR-HPV) veroorzaken anogenitale wratten (*condylomata acuminata*), persisterende subklinische infecties en goedaardige epitheelafwijkingen. Types HPV 6 en HPV 11 zijn samen verantwoordelijk voor meer dan 90 % van de genitale wratten. Bij 94 % van de patiënten met condylomen vindt men DNA van HPV 6 terug en bij 8 % wordt DNA van HPV 11 teruggevonden (Greer et al., 1995). Beide types zijn goed voor ongeveer 10 % van de gevallen van laaggradige afwijkingen van het cervixepitheel. HPV 6 en 11 veroorzaken geen BMHK, maar kunnen in zeldzame gevallen aanleiding geven tot larynxkanker en Buschke-Löwenstein tumoren van anus, vulva en penis (Cogliano et al., 2005). Beide types zijn tevens verantwoordelijk voor bijna 100 % van de gevallen van recurrenente respiratoire papillomatose (RRP) (Lacey et al., 2006). Zie verder onder 'klinische symptomen'. Bij patiënten gecoinfecteerd met HIV komen letsels van condylomen significant meer voor dan in de algemene bevolking en ligt ook het aantal recidieven na de behandeling significant hoger.

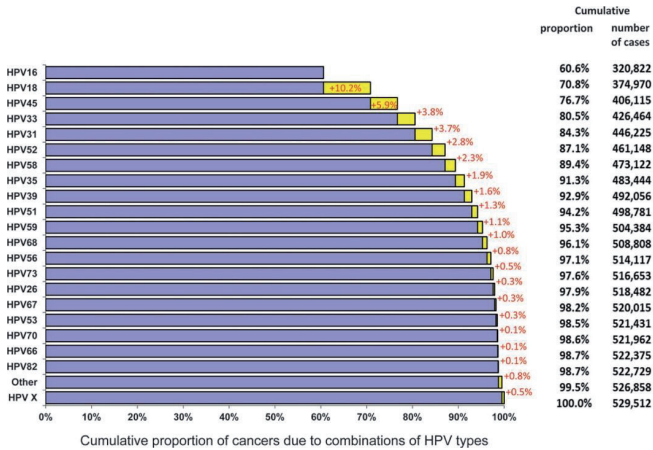
### 1.1 Prevalentie

#### 1.1.1 Bij vrouwen

De prevalentie van HPV-infecties en de verdeling van de verschillende HPV-types hangt af van vier verschillende parameters: leeftijd van de patiënte, regio waar de patiënte woont, type histologisch letsel op het ogenblik van genotypering en co-infectie met HIV. De prevalentie van een hoogrisico HPV-infectie ligt hoger in Sub-Saharisch Afrika dan in andere continenten.

Logischerwijze stijgt de prevalentie van HPV 16, 18 of 45 significant en proportioneel onder vrouwen zonder cytologische letsels van de baarmoederhals, vrouwen met hooggradige letsels en vrouwen met een invasieve kanker (Guan P. et al., 2012).

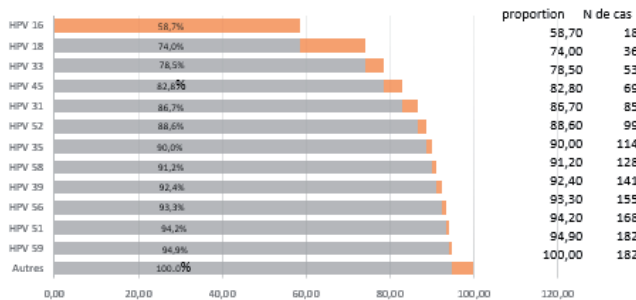
Zoals figuur 1 laat zien is HPV 16 wereldwijd het meest voorkomende type en verantwoordelijk voor meer dan 60 % van de baarmoederhalskankers. HPV 18 neemt met meer dan 10 % de tweede plaats in. Types 16, 18, 45, 33 en 31 samen veroorzaken wereldwijd 84 % van alle gevallen van baarmoederhalskanker. De overige types uit figuur 1 zijn verantwoordelijk voor 16 % van de gevallen van baarmoederhalskanker (Arbyn et al., 2014).



Figuur 1. Cumulatief aandeel van baarmoederhalskankers wereldwijd toegeschreven aan een rangschikking van 20 HPV-types en het geschatte aantal BMHK in 2008 vermoedelijk veroorzaakt door deze types (Arbyn et al., 2014).

De verdeling van de genotypes in biopten van invasieve kanker varieert volgens regio: in Afrika wordt HPV 45 aangetroffen in 11 % van de gevallen en in Oost-Azië komt HPV 58 voor in 10 tot 14 % van de gevallen (Guan et al. 2012).

In Europa en Noord-Amerika zijn HPV 16 en HPV 18 eveneens de meest voorkomende types in kankerletsels. In Europa wordt 58,7 % toegeschreven aan HPV 16 en slechts 16,1 % aan HPV 18.



Figuur 2. Cumulatieve proportionele bijdrage van 12 HPV-types aan baarmoederhalskanker bij vrouwen van 15 jaar of ouder in Europa. Gebaseerd op een meta-analyse van het IARC door de *Infections and Cancer Epidemiology Group* met gegevens tot november 2011, de gegevens van het ICO HPV Informatiecentrum zijn bijgewerkt tot juni 2014 (Bruni et al., 2017).

HPV 16 en in mindere mate HPV 18 kunnen ook in de anogenitale (vulva, vagina, penis, anus) of orale (mond en orofarynx) regio kanker veroorzaken (IARC, 2007; Coglianò et al., 2005). Zie verder onder 'klinische symptomen'.

### 1.1.2 *Bij mannen*

Bij mannen varieert de prevalentie van genitale HPV-infecties niet met de leeftijd (Giuliano et al., 2008).

Uit het kankerregister van de Verenigde Staten blijkt dat in de periode 2006 tot 2010, dus vóór de introductie van het vaccin tegen HPV, 35 % van de gevallen van HPV-geïnduceerde kanker bij mannen werd gediagnosticeerd. 63 % van deze kankers werd toegeschreven aan HPV 16 of 18 (Markowitz et al., 2014). Kanker in het NKO-gebied kwam het meeste voor (77 % van de gevallen van HPV-geïnduceerde kanker bij mannen), gevolgd door anuskanker (15 %) en peniskanker (8 %).

Bij mannen die seksuele relaties met andere mannen hebben (MSM) bedraagt de incidentie van anale kanker 5/100 000 per jaar (Machalek et al., 2012).

### 1.1.3 *Bij immuungecompromitteerde patiënten*

Cellulaire immunosuppressie bevordert de infectie door HPV en (pre)cancereuze letsels geïnduceerd door HPV. Voor twee patiëntencategorieën werd een hoger risico aangetoond op het ontwikkelen van HPV-gerelateerde aandoeningen: patiënten na transplantatie van vaste organen en HIV-seropositieve patiënten. In de vakliteratuur zijn er veel meer gegevens beschikbaar over patiënten met HIV.

Bij getransplanteerde patiënten komen anogenitale kankers 20 tot 100 maal meer voor dan in de algemene bevolking. Condylomen, actinische keratose en huidkanker zijn veel frequenter (50 tot 100 maal voor kanker) en extensiever, hoewel de rol van HPV in het ontlokken van huidkanker in sommige gevallen betwist wordt.

Bij mannen en vrouwen gecoïnficeerd met HIV ligt de prevalentie van HPV-infectie en dysplasieletsels of invasieve kankerletsels veroorzaakt door HPV significant hoger dan in de algemene bevolking. Baarmoederhalskanker komt 6 tot 10 keer zo vaak voor, anale kanker komt bij heteroseksuele vrouwen of mannen 20 tot 25 keer zo vaak voor en bij MSM 80 keer zo vaak; orale HPV-gerelateerde kanker komt 2 maal vaker voor en vulva-of vaginakanker 6 maal (Chaturvedi et al., 2009; Silverberg et al., 2012). Ondanks de ontwikkeling van doeltreffende tritherapieën tegen HIV, die binnenkort 20 jaar bestaan, tonen meerdere studies uitgevoerd in geïndustrialiseerde landen aan dat de incidentie van kanker geïnduceerd door HIV tot in 2007 bleef stijgen. Elke fase, vanaf de infectie door HPV tot aan de carcinogenese zet zich sterker door als de HIV-infectie niet onder controle is. Het is immers aangetoond dat HPV-infectie, dysplasieletsels en de incidentie van HPV-geïnduceerd kanker significant en onafhankelijk geassocieerd zijn met een toenemende virale HIV-lading en een deficiënte cellulaire immuniteit (gemeten door afnemende CD4-lymfocytenwaarden). Bovendien is ook de verdeling van HPV-genotypes bij HIV-positieve personen verschillend (zie het hoofdstuk Epidemiologie).

## 1.2 Symptomen en fysiopathologie

### 1.2.1 *Fysiopathologie*

Het proces waardoor HPV de basale epitheelcel infecteert, is complex en traag. Nadat het virion via een microtrauma is binnengedrongen plaatst het zich ter hoogte van de basale membraan. Het viruskapsel ondergaat dan een gedeeltelijke proteolyse door het lokaal aanwezige furine. Dit legt het virale L1-eiwit bloot, dat herkend zal worden door een lateraal migrerende basale keratinocyt. Vervolgens kan endocytose plaatsvinden, al dan niet gevolgd door de infectie van de gastheercel. Dit pre-infectieus proces verloopt traag (12 tot 14 uur) en wordt zelfs bij heel lage titers geremd door blokkerende antilichamen (Schiller et al., 2010).

Aan de hand van het intacte virale genoom en celmechanismen die het genoom en de virale eiwitten reproducieren, kan het infectieproces zich voortzetten: het aantal virale kopieën stijgt tijdens de keratinocytmigratie naar het oppervlak van de epidermis, om uiteindelijk te leiden tot de eliminatie van stervende gedifferentieerde cellen die zeer virus- beladen zijn.

De oorspronkelijk geïnfecteerde basale keratinocyt zal zich ook zijwaarts delen op de basale membraan, hetgeen aanleiding geeft tot een kloon van basale of gelijkaardige parabasale cellen, die resulteert in het initieel letsel. Door replicatie en auto-inoculatie kunnen subklonen ontstaan.

Meerdere virale types kunnen verschillende klonen van cellen van eenzelfde gebied infecteren, wat vaak het geval is op het epitheel van de baarmoederhals en in de anale streek. Deze multipale infecties verschijnen en evolueren onafhankelijk van elkaar (Callegari et al., 2014; Quint et al., 2012; Richel et al., 2014).

In een basaalcel kan het vrij circulair (episomaal) viraal DNA breken, waardoor enkele of alle kopieën van het viraal genoom op willekeurige plaatsen in het menselijk DNA kunnen worden geïntegreerd. Wanneer het geïntegreerd viraal DNA gedeleteerd wordt, is het niet meer infectieus. Episomaal viraal DNA kan echter naast geïntegreerd DNA in dezelfde cel aanwezig blijven. Voorts zijn de niet-gedifferentieerde cellen van ernstige dysplasieën niet in staat tot virale replicatie.

Tijdens het infectieproces worden aanzienlijke hoeveelheden structurele antigenen geproduceerd. Dit kan gepaard gaan met of gevolgd worden door transformatie van de gastheercel door vooral de E6- en E7-eiwitten, of ze nu geïntegreerd zijn in het celgenoom of zelfs episomaal gebleven zijn. Een sterke gelokaliseerde cellulaire immuunrespons gaat gepaard met regressie van het letsel (Stanley, 2006b). Ondanks de afwezigheid van viremie lokken genitale HPV-infecties de productie uit van serum HPV-antistoffen, die veelal gericht zijn tegen het L1-eiwit aan het buitenoppervlak van het virus. Bij vrouwen die voor het eerst geïnfecteerd worden, bedraagt het mediane tijdsinterval tussen infectie en seroconversie ongeveer 8 maanden (Ho et al., 2004; Carter et al., 1996). De antistofontwikkeling kent een piek op het moment van seroconversie, maar de titers blijven vaak laag. Deze natuurlijke antistoffen zijn goede merkers van een voorbijge of nog actieve infectie, maar zijn niet allemaal neutraliserend en bieden zelfs bij hoge waarden geen bescherming tegen een herinfectie (Mooij et al., 2014).



De geïnfecteerde cellen verhogen de productie van cytokinen die de immuunrespons kunnen belemmeren, nl. interleukinen 17 en 23 (Gosmann et al., 2014) en verminderen de productie van cytokinen die lymfoïde en myeloïde cellen aantrekken (Tummers et al., 2014).

### 1.2.2 Klinische symptomen

De meeste HPV-infecties verlopen symptoomvrij. Bovendien verdwijnen de meeste infecties spontaan. Men spreekt dan van klaring (*clearance*) van het virus. Over de vraag of het virus dan ook echt uit het lichaam verdwenen is, is men het niet eens. Vaccinatie beoogt in de eerste plaats de preventie van de mucosale vormen van symptomatische HPV-infecties, met name kanker ter hoogte van de baarmoederhals, elders in het anogenitale gebied en op andere plaatsen. Ook de preventie van anogenitale wratten kan het doelwit zijn van vaccinatie. Het vervolg van de tekst legt zich toe op de klinische verschijnselen.

#### **Baarmoederhalskanker**

Als het cervixepitheel geïnfecteerd wordt door een HR-HPV verloopt de infectie in de meeste gevallen symptoomvrij en is het virus na verloop van tijd niet meer aantoonbaar. De resultaten van een twintigtal studies naar de klaring van het virus lopen sterk uiteen: het percentage geïnfecteerde vrouwen bij wie na één jaar HPV niet meer aantoonbaar was varieerde volgens de studie van 37 % tot 91 % (Trottier et al., 2006).

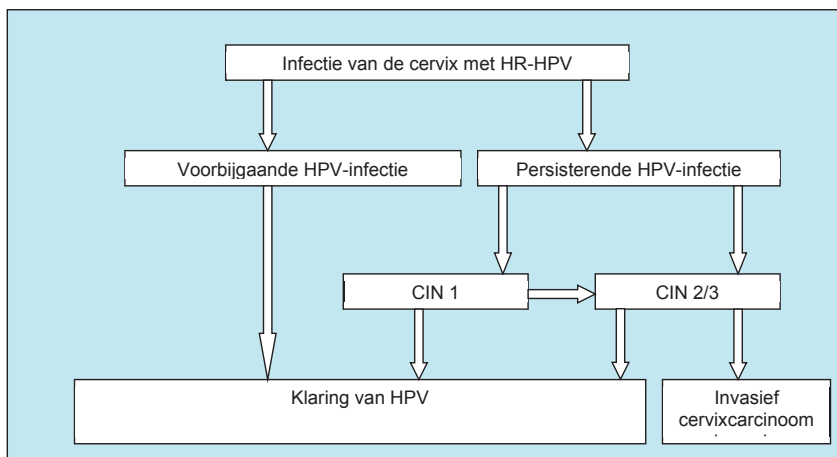
Als het virus niet wordt geklaard en er dus sprake is van een persisterende infectie, kunnen in de ontwikkeling tot baarmoederhalskanker drie stadia doorlopen worden: 1) infectie, 2) progressie van infectie naar precancereuze letsels, en 3) invasie. Het mogelijke verloop van een HPV-infectie van het cervixepitheel wordt schematisch weergegeven in figuur 3.

Op basis van een routinescreening is het overigens onmogelijk om bij voorbaat uit te maken of een HPV-infectie zal persisteren of niet. Het is altijd een vaststelling achteraf. Er is bovendien geen consensus over de definitie van een persisterende infectie. Het interval tussen twee consulten wisselt namelijk sterk per studie. De definitie die doorgaans in klinische studies gehanteerd wordt, is een infectie waarvoor hetzelfde type HPV-DNA na 6 tot 12 maanden nog aantoonbaar is.

Als de HPV-infectie persisteert, kan het epitheel afwijkingen vertonen in de vorm van atypie en milde dysplasie. Deze afwijkingen beperken zich bij aanvang tot maximaal één derde van de dikte van het epitheel. Spontane regressie en uiteindelijke klaring van het virus is de regel. De afwijkingen worden omschreven als cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 1 (CIN1).

CIN1 kan zich echter verder ontwikkelen tot ernstigere afwijkingen van het epitheel in de vorm van een dysplasie die zich over twee derde of de hele dikte van het epitheel uitstrekt (respectievelijk CIN2 en CIN3). Bij CIN3 (voorheen carcinoom in situ of CIS genoemd) treedt een genetische instabiliteit van de gastheercellen op, waardoor deze kunnen ontaarden in tumorcellen. Als de nieuw geïnfecteerde cellen rijpen en zich ontwikkelen, vermenigvuldigt het virus zich en worden nieuwe virusdeeltjes gevormd.

Bij CIN1 treedt meestal (60 % van de gevallen) spontane klaring op en slechts 1 % evolueert uiteindelijk tot kanker. Bij CIN2 en CIN3 ligt het aantal letsels dat spontaan regresseert heel wat lager (30-40 %) en onbehandeld mondt meer dan 12 % in een kanker uit (Ostor, 1993; Holowaty et al., 1999). CIN3 heeft een hogere kans om zich tot een invasief cervixcarcinoom te ontwikkelen. De barrière gevormd door de basale membraan wordt doorbroken en de kanker breidt zich uit tot in het bindweefsel en kan metastaseren.



Figuur 3. Mogelijk verloop van een infectie van de cervix met een hoogrisico humaan papillomavirus (HR-HPV) (CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie) (figuur aangepast overgenomen van Burgmeijer R. et al., 2007).

Een classificatie werd ontwikkeld voor het protocol van de cervixcytologie die gebaseerd is op nieuwe inzichten in het ontstaan van letsels aan de baarmoederhals, met name LSIL (laaggradige squameuze intra-epitheliale letsels) en HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale letsels) en kanker. LSIL komt overeen met CIN1 en HSIL met CIN2/3. Zowel hoogrisico als laagrisico HPV-types veroorzaken LSIL, terwijl in de andere stadia vooral hoogrisico HPV-types worden teruggevonden (Baseman & Koutsky, 2003).

Hoewel een HR-HPV-infectie vrijwel altijd voorafgaat aan een cervixcarcinoom, is het niet zo dat een HR-HPV-infectie noodzakelijkerwijs tot een cervixcarcinoom leidt. Een HPV-infectie zal bij slechts 0,02 tot 0,22 % van de vrouwen tot BMHK leiden of tot voorstadia daarvan (Ostor, 1993). Bij een persisterende infectie van 5 jaar met HPV 16 heeft een vrouw een absoluut risico van 40 % om een CIN3-afwijking te ontwikkelen (Khan MJ et al., 2005).

De factoren die bepalen of een HPV-infectie persisteert en evolueert naar cervicale letsels en/of kanker zijn nog steeds het voorwerp van studies. Toch werd in epidemiologische studies een aantal factoren geassocieerd met een verhoogd risico op baarmoederhalskanker, zoals toenemende leeftijd (Castle et al., 2005), roken (Moscicki et al., 2006; International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer, 2006), langdurig gebruik van orale contraceptie (Smith et al., 2003; Baseman & Koutsky, 2003), multipariteit (Muñoz, 2006), immuundeficiëntie (waaronder HIV), andere seksueel overdraagbare infecties (waaronder *Chlamydia trachomatis*) (Moscicki et al., 2006), en genetische, raciale en socio-economische kenmerken van de gastheer (Sheurer et al., 2005).

Naast squameuze celletsels (CIN of cervicale intra-epitheliale neoplasie) bestaan er ook glandulaire letsels (CGIN of cervicale glandulaire intra-epitheliale neoplasie). Van deze glandulaire letsels wordt het adenocarcinoma in situ (AIS) als een premaligne letsel beschouwd. Ook het AIS wordt door HPV 16 en HPV 18 veroorzaakt. Het actuele probleem is de gebrekkige cytologische opsporing van AIS. De sensitiviteit van de cytologie om deze letsels op te sporen is lager dan voor CIN (< 50 %). Glandulaire letsels zijn meestal een toevallige vondst wanneer ze gelijktijdig met CIN voorkomen.

Kankerregisters uit landen met een hoge dekkingsgraad van het nationale screeningsprogramma (bijvoorbeeld Engeland en Wales) tonen dat de incidentie van AIS en invasief adenocarcinoom van de baarmoederhals geleidelijk aan toeneemt, en vooral in de jongere leeftijdscategorie. Hoe groot de kans is dat AIS tot een invasief adenocarcinoom evolueert is onbekend (Zielinski et al., 2003; IARC, 2005).

## **Andere anogenitale tumoren**

Hoewel HPV-infecties hoofdzakelijk met baarmoederhalskanker geassocieerd worden, mag men niet uit het oog verliezen dat ze ook op *andere plaatsen in de anogenitale regio* kwaadaardige tumoren kunnen veroorzaken, zoals aan vulva, vagina, penis en anus (Stanley, 2006a).

De afgelopen 10 jaar neemt de incidentie van anale kanker bij mannen en vrouwen voortdurend toe. In de meeste gevallen kan HPV 16 of 18 geïdentificeerd worden.

In tegenstelling tot BMHK kunnen niet alle vagina- of vulvakankers met een HPV-infectie in verband gebracht worden. Toch is de meerderheid van de vaginale kankers en intra-epitheliale neoplasieën graad 3 positief voor HPV. Voor de vulvaire squameuze celkankers geldt dit voor de helft van de gevallen (Daling & Sherman, 1996). Naar analogie met de CIN-gradaties bij BMHK spreekt men bij vaginale en vulvaire intra-epitheliale neoplasieën respectievelijk van VaIN en VIN.

Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) is van mening dat de causale relatie tussen de bovenvermelde vormen van kanker en HPV 16 vaststaat en dat voor de carcinogeniciteit van HPV 18 het bewijs nog beperkt is (IARC, 2014; Vilain, 2015).

## Tumoren op andere plaatsen

In een review waarin meer dan 5000 gevallen van kanker in de hoofd- en halsregio werden opgenomen, kon met een PCR-test HPV-DNA aangetoond worden in 25,9 % van de gevallen van mondholte-, farynx- en larynxkanker, waarbij genotypes HPV 16 en HPV 18 het meest werden teruggevonden (Kreimer et al., 2005). Het IARC is van mening dat de carcinogeniciteit van HPV 16 voldoende is aangetoond bij carcinoom in de mond en mond-keelholte. Voor de relatie tussen HPV en slokdarmkanker zijn er tegenstrijdige en onvoldoende gegevens (Bucchi et al. 2016).

## Recurrente respiratoire papillomatose (RRP)

RRP is een zeer ernstige, maar zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door recurrente wratten of papillomen ter hoogte van de bovenste luchtwegen, voornamelijk in de larynx. Naargelang de leeftijd waarop de aandoening voor het eerst optreedt, spreekt men bij jonge kinderen van *Juvenile Onset RRP* (JORRP) en bij volwassenen van *Adult Onset RRP* (AORRP). In beide gevallen is de aandoening hoofdzakelijk toe te schrijven aan een infectie met HPV 6 of HPV 11 (Muñoz et al., 2006).

## Anogenitale wratten (*condylomata acuminata*)

Anogenitale wratten zijn bloemkoolvormige tumoren die zowel bij mannen als vrouwen in de genitaalstreek voorkomen (penis, scrotum, vulva, anus en perineum). Ze worden minder vaak in de cervix of vagina aangetroffen. Zoals hierboven vermeld, worden vooral HPV 6 en HPV 11 in verband gebracht met het ontstaan van genitale wratten. HR-HPV-types 16 en 18 kunnen sporadisch in condylomen gevonden worden, maar spelen een minder belangrijke rol in de etiologie van genitale wratten. Het beloop ervan kan erg wisselend zijn: de letsels kunnen spontaan verdwijnen, nadat ze voor kortere of langere tijd onveranderd aanwezig waren of snel groeien en zich uitbreiden (Steben & Garland, 2014). Bij personen met een verzwakt immuunsysteem zijn deze letsels vaak chronisch en moeilijk te behandelen: recidieven zijn frequent, zelfs na behandeling. In 25 tot 67 % van de gevallen komen ze binnen de drie maanden terug.

### 1.3 Epidemiologie per doelgroep

#### *HPV-infecties*

##### 1.3.1 *Bij vrouwen*

### Wereldwijd

De meeste vrouwen lopen in hun leven (*life-time risk*) een infectie met HPV op (WHO, 2005). In 2006 werd het aantal vrouwen bij wie HPV-DNA kon worden aangetoond wereldwijd op 291 miljoen geschat (puntprevalentie), waaronder 105 miljoen met HPV 16 of HPV 18 (Burchell et al., 2006).

In 2010 werd in een meta-analyse van 194 studies de wereldwijde prevalentie van een symptoomvrije HPV-infectie bij vrouwen met een normale cytologie van de baarmoederhals (alle HPV-genotypes) op 11,7 % berekend.

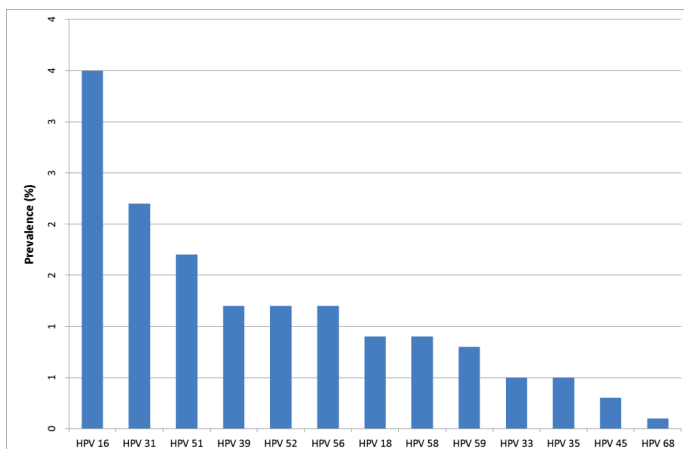
Er bleken grote geografische verschillen te bestaan. De hoogste prevalentie werd in Afrika gevonden (24 %). In Noord-Amerika lag de prevalentie op 4,7% tegenover 16 % in Latijns-Amerika. In Europa is er ook een groot verschil tussen de landen in het oosten (21,4 %) en die in het noorden, zuiden en westen (tussen 8,8 % en 10 %). In Azië bedroeg de prevalentie 9,4 % (Bruni et al., 2010). Onderzoeken naar de prevalentie van HR-HPV-types laten hetzelfde beeld zien: 18 % in Sub-Saharisch Afrika, 10 % in Zuid-Amerika, 5 % in Azië en 4 % in Europa (Clifford et al., 2005b; Lowndes et al., 2005).

Als in dezelfde meta-analyse naar de leeftijdsspecifieke prevalentie van HPV-infecties wordt gekeken, zien we een curve die het hoogst is (ongeveer 22 %) in de leeftijdsgroep jonger dan 20 jaar en steil daalt tot ongeveer 10 % in de leeftijdscategorie 30-34 jaar. Daarna vlakt de curve af en daalt ze langzaam tot ongeveer 7 % in de leeftijdscategorie 50-54 jaar, waarna ze vrijwel vlak blijft verlopen tot en met de leeftijdscategorie 60-64 jaar. In de groep vanaf 65 jaar is er, met uitzondering van Azië, opnieuw een opvallende stijging die zich vooral in Latijns-Amerika duidelijk aftekent (Burchell et al., 2006). Gesuggereerd wordt dat deze laatste stijging aan een cohorte-effect is toe te schrijven, namelijk door een reactivatie van latente infecties wegens afgenomen immuniteit en/of het oplopen van nieuwe infecties via nieuwe partners.

Uit een meta-analyse bij 1 miljoen vrouwen zonder baarmoederhalsletsels uit de vijf continenten blijkt dat HPV 16 (3,2 %), HPV 18 (1,4 %), HPV 52 (0,9 %), HPV 31 (0,8 %) en HPV 58 (0,7 %) de 5 meest frequente genotypes zijn, maar met een zeer verschillende geografische verspreiding. HPV 31 is bijvoorbeeld prevalenter in Europa en HPV 52 is prevalenter in Noord-Amerika, Afrika en Azië (Bruni et al., 2010).

## **In België**

Dankzij de SEHIB-studie kon de prevalentie van hoogrisico HPV-types geraamd worden bij vrouwen die deelnamen aan de screening naar baarmoederhalskanker in België. De zeven meest frequente types zijn: HPV 16 (3,5 %), HPV 31 (2,2 %), HPV 51 (1,7 %), HPV 39 (1,2 %), HPV 52 (1,2 %), HPV 56 (1,2 %), HPV 18 (0,9 %). Onder de vrouwen met hooggradige cytologische cervixletsels zijn HPV 16 (58 %) en HPV 18 (17 %) de meest frequente types (Arbyn, Cancer Epidemiol., 2016).



Figuur 4. Leeftijdgestandaardiseerde prevalentie van hoogrisico HPV-types bij vrouwen die deelnamen aan de screening naar baarmoederhalskanker (België, leeftijd 18-65 jaar, 2014, gestandaardiseerd volgens de afgeknotte 2012 vrouwelijke Belgische populatie, 25-64 jaar, als referentie). Bron: SEHIB study, Arbyn Cancer Epidemiol. 2016.

### 1.3.2 Bij mannen

De prevalentie van een HPV-infectie bij mannen is moeilijker te bepalen, omdat in tegenstelling tot bij vrouwen de staalafnamemethoden variëren en minder goed gevalideerd zijn. Uit onderzoek komen dan ook uiteenlopende cijfers naar voren. Een review van 13 studies toont prevalenties van 3,5 % tot 45 % (alle HPV-types) en van 2,3 % tot 34,8 % voor HR-HPV-types. Onder de HR-HPV-types was HPV 16 het meest frequente type. De prevalentie van genitaal of periaanaal HPV-dragerschap bij 3400 heteroseksuele mannen van 16 tot en met 24 jaar bedroeg 21 % voor alle genotypes en 9 % voor HPV 6, 11, 16 en 18 bij de start van een onderzoek met het quadrivalente vaccin (Vardas et al., 2011). De prevalentie lag het hoogst in Afrika, gevolgd door Noord- en Zuid-Amerika.

Bij mannen is de incidentie van een HPV-infectie hoog en neemt in tegenstelling tot bij vrouwen niet af met de leeftijd, maar blijft vrijwel constant doorheen de hele levensloop (Giuliano et al., 2011). Het risico op het verwerven van een nieuwe HPV-infectie verhoudt zich recht evenredig tot de seksuele activiteit en het aantal partners.

### 1.3.3 MSM

Een HPV-infectie wordt bij homo- of biseksuele mannen vaker vastgesteld dan bij heteroseksuele mannen (Burchell et al., 2006; Dunne et al., 2006). Bij mannen die seksuele relaties hebben met andere mannen (MSM) blijkt uit een meta-analyse met 3246 patiënten die niet geïnfecteerd waren met HIV dat de prevalentie van anale infecties met HPV 64 % bedroeg voor alle genotypes en 37 % voor de hoogrisicotypes, ongeacht de leeftijd van de deelnemers (HPV 16 of 18 bij 18 %); de risicofactoren gerelateerd aan de infectie waren anale seksuele relaties en het toenemend aantal seksuele partners (Sahasrabudde et al., 2013; Machalek et al., 2012).

### 1.3.4 Mannen en vrouwen gecoïnfecteerd met HIV

Bij mannen en vrouwen gecoïnfecteerd met HIV ligt de prevalentie van een HPV-infectie significant hoger dan in de algemene bevolking.

Bij meer dan 900 vrouwen die gedurende meerdere jaren in het AIDS referentiecentrum van het UZC St-Pierre werden opgevolgd, lag de prevalentie van hoogrisico HPV-infecties op 43 % (mediane leeftijd 38 jaar), wat meer dan 3 maal de prevalentie van 12 % is bij Belgische vrouwen van dezelfde leeftijd die niet met HIV besmet zijn; de incidentie van een oncogene HPV-infectie lag met 13,7 % persoonsjaren ook heel hoog in deze bevolking in vergelijking met 5 % in de algemene bevolking (Konopnicki et al., 2013; De Vuyst et al., 2009).

Voor HIV-positieve MSM laat de meta-analyse van Machalek et al. zien dat 93 % gecoïnfecteerd was met HPV en 74 % met hoogrisicogenotypes (HPV 16 of 18 bij 54 %) (Machalek et al., 2012).

De genotypes die het meest frequent worden aangetroffen bij HIV-positieve personen zijn verschillend van die bij de algemene bevolking. In de VS zouden de 2 vaccins bHPV en qHPV slechts dekking bieden tegen 56 % van de infecties gevonden bij mannen met hooggradige anale dysplasie, terwijl het nonavalente vaccin (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) een dekking van 89 % zou bieden aan deze populatie.

In België toont de verdeling van hoogrisico HPV-genotypes bij HIV-positieve vrouwen dat de vaccins bHPV en qHPV hoogstens 30 % van deze infecties zouden dekken (HPV 52 bij 20 % van de patiëntes die drager zijn van HR-HPV, HPV 18 bij 13,6 %, HPV 31/12/51 en 58 bij telkens 12 % en HPV 16 bij 10 %). In vergelijking hiermee zou het nonavalente vaccin op basis van de verdeling van deze genotypes een geschatte dekking van 80 % bieden (Konopnicki et al., 2016).

## 1.4 Klinische verschijnselen van HPV-infecties

### 1.4.1 Wereldwijd

#### **Anogenitale wratten**

In Europa veroorzaken virustypes HPV 6 en HPV 11 naar schatting jaarlijks 450 000 gevallen van genitale wratten. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van genitale wratten de afgelopen decennia gestegen is (Koshiol et al., 2004).

#### **Kankers**

Het verband tussen een HPV-infectie en baarmoederhalskanker is duidelijk vastgesteld. In bijna 100 % van de gevallen kunnen de 13 hoogrisico HPV-types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, en 68) vastgesteld worden. Bij andere vormen van anogenitale kanker blijkt HPV ook aanwezig te zijn. Zo zijn HR-HPV-types aangetroffen in 88 % van de gevallen van anuscarcinoom, 70 % van de gevallen van vaginacarcinoom, 50 % van de gevallen van peniscarcinoom en 43 % van de gevallen van vulvacarcinoom. HPV is ook gedetecteerd in bepaalde vormen van kanker in het NKO-gebied, met name bij orofarynxkanker.

Hoogrisico HPV-types zijn in de industrielanden in ongeveer 50 % van de gevallen van orofarynxkanker gevonden. Dit percentage kan van land tot land variëren en ligt hoger in Noord-Amerika en Noord-Europa dan in het zuiden van Europa. In de ontwikkelingslanden ligt dit percentage gewoonlijk lager, tussen 0 en 30 % (World Cancer report 2014, IARC).

## **Baarmoederhalskanker**

Volgens de laatste schattingen van het IARC was baarmoederhalskanker in 2012 (GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>) de vierde meest voorkomende kanker bij vrouwen wereldwijd, met name in de landen met weinig middelen in Sub-Saharisch Afrika. De hoogste incidenties worden gevonden in Oost-Afrika en Zuid-Amerika (Bolivië), de laagste in Oost-Azië en Australië/Nieuw-Zeeland. Naar schatting kregen ongeveer 528 000 vrouwen in 2012 wereldwijd de diagnose van baarmoederhalskanker. Deze kanker is met ongeveer 266 000 overlijdens in 2012 ook wereldwijd de vierde meest voorkomende doodsoorzaak door kanker bij vrouwen. De mortaliteit door deze kanker varieert met een factor 18 tussen de verschillende regio's in de wereld, met de laagste sterftecijfers voor West-Azië, West-Europa en Australië/Nieuw-Zeeland, en de hoogste voor Melanesië, Centraal- en Oost-Afrika. In de Europese Unie (27 lidstaten) waren er in 2012 naar schatting 33 500 nieuwe diagnoses van BMHK en 13 000 sterfgevallen door deze vorm van kanker. Voor het hele Europese continent worden de cijfers respectievelijk op 58 000 en 24 500 geschat (EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). De hoogste incidentie- en sterftecijfers worden gevonden in de Oost-Europese landen en sommige Balkanlanden. In de Europese Unie is baarmoederhalskanker de 7de meest voorkomende kanker bij vrouwen en de 9de meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker bij vrouwen.

Uitgaande van de veronderstelling dat er geen interventie (bijvoorbeeld in de vorm van vaccinatie) plaatsvindt en het risiconiveau om de aandoening te ontwikkelen constant blijft, verwacht men louter ten gevolge van de voorspelde demografische veranderingen dat het aantal nieuwe diagnoses van baarmoederhalskanker wereldwijd in 2035 met 43 % zal zijn toegenomen ten opzichte van 2012 (van 528 000 naar 756 000) (GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>).

## **Bij HIV-positieve vrouwen**

Bij HIV-positieve vrouwen komen cervicale dysplasieletsels vaker voor: de prevalentie van cytologische afwijkingen bedraagt hier 38 % tegenover 16 % in de algemene Amerikaanse bevolking (mediane leeftijd 35 jaar). De incidentie wordt na 30 maanden op 20 % geschat (tegenover 5 % bij HIV-negatieve vrouwen, mediane leeftijd 35 jaar) voor alle cytologische afwijkingen en na 48 maanden op 22 % (versus 5 %) voor hooggradige cytologische letsels bij 16-jarige meisjes (Massad et al., 1999; Ellerbrock et al., 2000). Bovendien ligt het herhaalpercentage na een behandeling significant hoger bij seropositieve vrouwen: 67 % van de HIV-positieve vrouwen had na conisatie een uitstrijkje dat wees op een abnormale cytologie tegenover 34 % bij HIV-seronegatieve vrouwen (Gilles et al., 2005).



## **Andere vormen van anogenitale kanker (vagina-, vulva-, anus-, en peniskanker)**

De andere anogenitale kankers waarbij HPV misschien betrokken is, komen veel minder voor. Naar schatting zijn er in Europa jaarlijks ongeveer 2000 gevallen van vulvacarcinoom, en 30 000 premaligne vulvaire (vulvaire intra-epitheliale neoplasie, VIN3) en vaginale letsels (vaginale intra-epitheliale neoplasie, VaIN3). De incidentie van vulvacarcinomen bij jonge vrouwen neemt toe. Het basaalcel verruceus vulvacarcinoom is in 80-90 % van de gevallen HPV 16 positief (Tavassoli & Devilee, 2003).

## **Orofarynxkanker**

Orofarynxkanker wordt doorgaans ingedeeld bij de verschillende soorten kanker in het NKO-gebied en de internationale statistieken laten niet toe om een onderscheid te maken. Het IARC neemt orofarynxkanker op in de groep van kanker van de farynx, lip en mondholte. Wereldwijd schatte het IARC voor 2012 het aantal nieuwe diagnoses van verschillende kankertypes op 529 400 (375 000 bij mannen en 154 400 bij vrouwen) en het aantal overlijdens op 292 100 (211 200 mannen en 80 900 vrouwen). In de Europese Unie (27 lidstaten) werd het aantal nieuwe diagnoses op 73 014 geschat (53 369 bij mannen en 19 645 bij vrouwen) en het aantal overlijdens op 28 171 (21 475 mannen en 6696 vrouwen) (EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). In ongeveer 35 % van deze gevallen van kanker zou het om orofarynxkanker gaan.

## **Anale kanker en MSM**

De prevalentie en incidentie van HPV-geïnduceerde dysplasie- of kankerletsels van de anus ligt hoger bij MSM dan bij heteroseksuele mannen of vrouwen. In het geval van een co-infectie met HIV liggen de percentages nog hoger. In de meta-analyse van Machalek et al. bedraagt de prevalentie van hooggradige anale dysplasieletsels in de biopten 15 % zonder co-infectie met HIV en 24 % in geval van een co-infectie. De jaarlijkse incidentie van anale kanker stijgt van 5 naar 78/100 000 mannen naargelang de personen respectievelijk HIV-negatief of -positief zijn (Machalek et al., 2012).

## Baarmoederhalskanker

Op basis van de laatste cijfers van het Belgische Kankerregister waren er in 2014 653 nieuwe diagnoses van invasieve baarmoederhalskanker, waarvan 332 in Vlaanderen (51 %), 264 in Wallonië (40 %) en 57 in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (9 %). Invasieve baarmoederhalskanker vertegenwoordigt 2,0 % van de gevallen van kanker bij vrouwen en is de 12de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In een internationale vergelijking van de WGO, met als laatste beschikbare jaar 2011, had België een incidentiecijfer dat iets onder het gemiddelde van de Europese Unie lag (leeftijdsgestandaardiseerd incidentiecijfer op basis van de Europese standaardbevolking: 10,2 op 100 000 vs. 11,3; EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). In 2014 bedroeg het incidentiecijfer gestandaardiseerd naar de Europese bevolking (ESR) 10,1 op 100 000 voor België (8,7 in Vlaanderen, 12,9 in Wallonië en 9,4 in Brussel).

In 2014 waren er wat betreft carcinoomen in situ 4250 nieuwe diagnoses, waarvan 2456 in Vlaanderen 58 %, 1265 in Wallonië (30 %) en 529 in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (12 %).

De afgelopen jaren (2004-2014) is in België de incidentie van invasieve kanker vrij stabiel gebleven, terwijl de jaarlijkse stijging van de incidentie van letsels in situ op 10 % geraamd wordt.

Wat betreft de mortaliteit waren er 157 sterfgevallen ten gevolge van baarmoederhalskanker (bron: Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie, cijfers voor 2014). Sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw daalde de mortaliteit door baarmoederhalskanker in België voortdurend, maar sinds 1990 is die vrij stabiel gebleven. De sterftcijfers door baarmoederhalskanker in België zijn echter niet exact, omdat bij een groot aantal sterftegevallen geen onderscheid werd gemaakt tussen baarmoederhals- en baarmoederkanker.

Het sterftcijfer in België ligt iets lager dan het gemiddelde voor de Europese Unie (2,7 op 100 000 vs. 3,7; EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). Volgens de meest recente cijfers van de ADSEI lag in België in 2014 het bruto sterftcijfer op 2,8 per 100 000 inwoners en het gestandaardiseerd sterftcijfer op basis van de Europese bevolking op 2,0 per 100 000 inwoners.

## Bij vrouwen met HIV

In België werden in een studie 888 HIV-positieve vrouwen opgevolgd (gedurende een mediaan van 41 maanden) aan de hand van jaarlijkse gynaecologische onderzoeken tussen 2002 en 2012. De meesten onder hen volgden al jarenlang een doeltreffende anti-HIV-triëtherapie. De prevalentie van cytologische afwijkingen bij het eerste onderzoek bedroeg 28 %, waaronder 12 % ASCUS/ASCH, 13 % laaggradige en 3 % hooggradige dysplasieën. Ter vergelijking, in een studie bij HIV-negatieve vrouwen van een vergelijkbare leeftijd en gescreend in Vlaanderen, had 5,9 % cytologische afwijkingen, waaronder 1,2 % hooggradige letsels (Arbyn et al., 2009). Bij HIV-positieve vrouwen met een bij aanvang normale cytologie ontwikkelde zich bij 5,9/100 persoonsjaren een abnormale cytologie en bij 0,67/100 persoonsjaren een hooggradige dysplasie (Konopnicki D., 2014).

## Andere vormen van anogenitale kanker (vagina-, vulva-, anus-, en peniskanker)

In 2014 werden er in België 237 nieuwe diagnoses van vulvakanker geregistreerd (met inbegrip van de vormen die typisch de huid aantasten). Vaginakankers zijn met 43 diagnoses minder frequent. Men registreerde in dat jaar ook 187 gevallen van VIN3 (Vulvaire intra-epitheliale neoplasie, graad III) en 36 gevallen van VAIN3 (vaginale intra-epitheliale neoplasie, graad III).

Wat betreft anus- en peniskanker werden 180 gevallen van anuskanker vastgesteld (uitgezonderd kanker van de anale margo, die volgens de classificatie van de WGO als huidkanker op de romp wordt ingedeeld) en 78 gevallen van peniskanker.

## Orofarynxkanker

In 2014 werden 682 nieuwe diagnoses van orofarynxkanker gesteld. Deze kanker behoort tot de kankers van het NKO-gebied met als belangrijkste risicofactoren meestal tabak en alcohol, maar ook een HPV-infectie is een bekende risicofactor. In ons land is er in het algemeen een dalende trend in het aantal gevallen van kanker door tabak- en alcoholconsumptie bij de mannen en een stijgende trend bij de vrouwen. De incidentie van orofarynxkanker stijgt daarentegen zowel bij mannen als vrouwen. In België bedraagt voor de periode 2004 tot 2014 de jaarlijkse procentuele verandering in incidentie gestandaardiseerd naar de Europese standaardbevolking ESR (EAPC - *Estimated annual percentage change*) naar schatting 1,2 % bij mannen (niet significante stijging, p-waarde= 0,13) en 3,1 % bij vrouwen (significante stijging, p-waarde = 0,002).

### 1.5 Besmetting en overdracht

#### 1.5.1 Huidaandoeningen

Gewone huidwratten (*verrucae vulgares*) zijn besmettelijk en worden voornamelijk doorgegeven via contacten binnen het gezin en op school (Bruggink et al., 2013). Het personeel op de diensten dermatologie loopt een beroepsgebonden risico (Kofoid et al., 2015).

Huidwratten worden doorgaans door HPV van het alfatype veroorzaakt. De meest frequente zijn 1, 2, 27 en 57, (De Koning et al., 2014), gevolgd door een reeks andere cutane HPV-types: 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 ... De huidige beschikbare HPV-vaccins bieden hiertegen geen bescherming.

Vanaf de vroege kindertijd maakt het merendeel van de bevolking overigens een symptoomvrije infectie door met deze en talrijke andere HPV-types, die zich ook ter hoogte van de externe genitale organen kunnen bevinden (Pierce Campbell CM et al., 2013). Bij bepaalde cutane HPV-types treden goedaardige of kwaadaardige klinische verschijnselen enkel op in geval van primaire (waaronder *epidermodysplasia verruciformis*) of secundaire (HIV, immuniteitsonderdrukkende behandelingen) immunosuppressie. Er is een statistisch verband tussen epidermoïde carcinomen en HPV-types van de bètagroep (Wang et al., 2014).

### 1.5.2 Anogenitale, orofaryngeale en oculaire aandoeningen

Anogenitale wratten (*condylomata acuminata*), HPV-letsels van de baarmoederhals en anogenitale regio zijn overdraagbaar via rechtstreeks contact en waarschijnlijk ook via gedeelde sekspeeltjes (Anderson et al., 2014). Net zoals voor huidwratten is de secundaire besmetting via de vingers mogelijk (Hernandez et al., 2011) en is ze zeer waarschijnlijk de oorzaak van zeldzame dysplasialetsels of maligne cornea- en conjunctivale letsels door HPV 16 of cutane HPV-types (Woods et al., 2013; Carrilho et al., 2013). Er is nog geen professioneel risico aangetoond voor het medisch personeel dat genitale of laryngeale letsels vernietigt of verwijdert (Kofod et al., 2014, Ilmarinen et al., 2012).

Bij volwassenen bevat meer dan 90 % van de anogenitale wratten een genitaal HPV-type: HPV 6 is het meest frequent, gevolgd door 16 en 11 (Sturegård et al., 2013). In de genitale wratten van kinderen worden naast genitale HPV-types vaak een typisch cutaan type, namelijk HPV 2 gevonden.

Goedaardige genitale letsels zijn zeer besmettelijk. Het risico op besmetting door één enkel seksueel contact met een besmette partner wordt op 40 % geschat (Burchell et al., 2006).

Bij anale seks loopt de ontvangende partner een bijzonder hoog risico op besmetting op.

Een aantal studies tonen aan dat condoomgebruik geen zekerheid biedt op bescherming tegen de overdracht van HPV, maar wel het risico op overdracht naar een nieuwe partner beperkt (Hariri S et al., 2013).

Tal van jaren kunnen verstrijken tussen de besmetting en het vaststellen van letsels. Gedurende deze periode kan het virus zich repliceren en is de geïnfecteerde persoon een bron van besmetting voor zijn/haar seksuele partner(s).

Als een kind tijdens de geboorte vocht uit het baringskanaal van een met HPV 11 of 6 geïnfecteerde moeder aspireert, kan dit later (meestal na 0 tot 4 jaar) leiden tot juveniele recidiverende respiratoire papillomatose (JORRP). De aanwezigheid van genitale wratten bij een zwangere vrouw verhoogt de kans hierop aanzienlijk (Niyibizi et al., 2014). De prevalentie van deze pathologie is 1,5 tot 3 per 100 000 geboortes (Marsico et al., 2014). Pasgeborenen worden waarschijnlijk tegen HPV beschermd door hun transitoire natuurlijke immuniteit (defensines). Gezien de lage prevalentie van JORRP vormen HPV-infectie en/of genitale wratten bij de moeder geen indicatie om een keizersnede uit te voeren om deze pathologie bij het jonge kind te voorkomen.

Anogenitale wratten bij een kind ontstaan slechts zelden door besmetting tijdens de geboorte. Als er bij een kind wratten in de genitale regio worden vastgesteld, moet er worden nagegaan of er sprake is van seksueel misbruik, ook al vallen de gegevens in de literatuur meestal in het voordeel uit van een niet-seksuele overdracht van een cutaan of genitaal HPV-type (Orenstein et al., 2012).

De prevalentie van genitale HPV in orofarynxkanker bedraagt in de VS 72 % en 62 % voor types 16 of 18. De prevalentie van HPV 16-18 ligt iets lager bij vrouwen (53 %) dan bij mannen (66 %) (Steinau et al., 2014). Europese auteurs nemen een lagere prevalentie waar.

Over de oorzaak van letsels met orofaryngeale HPV bij volwassenen is nog niet veel bekend. Een besmetting bij de geboorte met maternale goedaardige letsels komt veel voor, maar bij slechts ongeveer 1 % van de geboortes lijkt dit te leiden tot een persistentere infectie van de amandelen. Bij seksueel actieve volwassen mannen en vrouwen lijkt de prevalentie van genitale HPV in het orale gebied vergelijkbaar met die in het genitale gebied (Nakashima et al., 2014; Kero et al., 2011). Roken lijkt de expressie van orale HPV te bevorderen (Chaturvedi AK et al., 2014).

### 1.5.3 *Andere lokalisaties*

De aanwezigheid van HPV-DNA werd door meerdere auteurs gerapporteerd bij epitheliale kanker van de slokdarm (meer bepaald in China), keel, bronchiën, longen en borsten, zonder dat men de besmettingswijze van deze tumorcellen kende of zonder dat er een oorzakelijk verband werd aangetoond.

### 1.6 Incubatietijd

De tijd die verstrijkt tussen de besmetting en het verschijnen van condylomen werd in 1954 door Barret op +/- 6 weken berekend bij echtgenotes van Amerikaanse soldaten die tijdens de Koreaanse oorlog met verlof waren. De cellulaire kinetiek van de opperhuid duurt minstens 3 weken. Een HPV-infectie kan zich in minimale vorm langdurig handhaven en slechts waarneembaar worden of letsels produceren bij een daling van de immuunrespons (Maglennon et al., 2012; Doorbar et al., 2013).

Epitheelafwijkingen, zelfs ernstige, kunnen vanaf het begin van de infectie optreden of pas later, progressief of stapsgewijs. In België is de gemiddelde leeftijd waarop CIN1 wordt vastgesteld 30 jaar, terwijl meisjes rond 16-17 jaar hun eerste seksuele betrekkingen hebben. Dezelfde vaststelling geldt voor CIN2. Voor CIN3 is het 35 jaar, maar voor alle graden van dysplasie situeert de frequentiepiek zich tussen 25 en 30 jaar. De leeftijdscurve van invasieve baarmoederhalskanker begint te stijgen vanaf 20 tot 25 jaar, met een bovengrens op 45 jaar, waarna ze vervolgens relatief stabiel blijft (Plummer et al., 2012).

### 1.7 Seksueel gedrag van jongeren in België

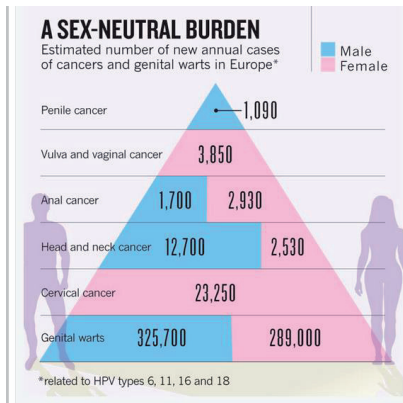
De gemiddelde leeftijd waarop meisjes voor het eerst seksueel actief zijn varieert in Europa van 15 tot 20 jaar (Wright et al., 2006).

In Vlaanderen heeft op de leeftijd van 17-18 jaar ongeveer de helft van de jongeren (jongens en meisjes) ervaring met seksuele betrekkingen (Hublet A. et al., 2016). Van de jongeren die reeds ervaring hebben met geslachtsgemeenschap is de gemiddelde leeftijd waarop dit voor het eerst plaatsvond 14,7 jaar (Buysse A., 2014). In de leeftijdsgroep 13-14 jaar blijkt 6% van de jongens en 3% van de meisjes reeds seksuele ervaring (coïtus) te hebben (Hublet et al., 2016).

In de Franse Gemeenschap is de mediane leeftijd waarop het eerste seksuele contact plaatsvindt 17 jaar. Bij jongeren van de leeftijdsgroep 15-18 jaar heeft 57 % op zijn minst éénmaal geslachtsgemeenschap gehad. Van deze groep zegt 11 % dat dit al vóór de leeftijd van 14 jaar heeft plaatsgevonden (Moreau et al., 2013).

## 1.8 HPV-infecties bij mannen en vrouwen

In Europa stelt men vast dat het aantal jaarlijks nieuwe gevallen van HPV-gerelateerde kanker en anogenitale wratten een min of meer evenwichtige spreiding kent tussen mannen en vrouwen. Dit is, uitgaande van het billijkheidsbeginsel, een argument dat pleit voor het opzetten van een HPV-vaccinatieprogramma bij mannen. Deze uitbreiding van de preventie zou een ruimere winst opleveren voor de volksgezondheid, seksueel gedrag niet stigmatiseren en eventueel een impact hebben op de kosten voor zorgverlening. De seksuele overdrachtswijze van HPV-infecties is een bijkomende reden om te geloven dat jongens in feite een morele plicht zouden hebben om zich te laten vaccineren tegen HPV (Luyten J, 2014).



Figuur 5: Jaarlijks aantal nieuwe gevallen van kanker en genitale wratten voor beide geslachten in Europa (Stanley M., 2012).

## 2 De vaccins

### 2.1 Types

Op dit ogenblik zijn er drie vaccins geregistreerd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA): het quadrivalente (Gardasil®) (qHPV), bivalente (Cervarix®) (bHPV) en nonavalente vaccin (Gardasil® 9) (9HPV).

De eerste twee vaccins zijn in België sinds 2007 beschikbaar en worden terugbetaald, het derde (Gardasil® 9) is sinds juli 2016 geregistreerd, verkrijgbaar in de apotheek en terugbetaald sinds 1 juni 2017.

Zoals hierboven vermeld, bestaat het kapsel van HPV uit twee eiwitten (L1 en L2) die het genoom omgeven. Voor de ontwikkeling van HPV-vaccins werd uitgegaan van de vaststelling dat serum neutraliserende antistoffen gericht zijn tegen epitopen op het L1-kapselwit.

Begin jaren negentig van vorige eeuw ontdekte men dat zogenaamde *Virus Like Particles* (VLP) ontwikkeld konden worden door expressie van het L1-kapselwit in onder meer gistcellen of cellijnen afkomstig van insecten.

Een VLP is wat betreft structuur morfologisch gelijk aan de ronde kapsels van virionen, maar bevat geen viraal DNA. Een VLP is in staat om antistoffen te induceren zonder zich te vermenigvuldigen. Hierdoor is er geen risico op infectie, en bij uitbreiding evenmin op de ontwikkeling van kanker na een HPV-vaccinatie (Stanley, 2006; Kahn & Bernstein, 2005).

VLP's induceren bij de mens antilichaamtiteren die tot 40 maal hoger zijn dan de titers die gevonden worden na een natuurlijke infectie. Men gaat ervan uit dat door het genereren van deze hoge antilichaamtiteren een langdurige transsudatie van antistoffen vanuit het serum naar de cervixmucosa plaatsvindt. De concentratie van IgG-antistoffen is hoog genoeg om viruspartikels te binden en neutraliseren. De precieze correlatie van specifieke HPV-antilichaamtiteren met de bescherming tegen een HPV-infectie, en eventuele progressie tot intra-epitheliale letsels en kanker, is op dit ogenblik niet bekend (Stanley et al., 2012).

De neutraliserende antistoffen die gevormd worden na vaccinatie met L1 VLP-vaccins blijken type-specifiek te zijn. Er zijn aanwijzingen van partiële kruisbescherming tegen incidentie infectie met HPV types 31 en 45 (Harper et al., 2006). Dit wordt verder toegelicht in de onderstaande paragraaf over "virologische evaluatiecriteria".

In het geval van de quadri- en nonavalente vaccins wordt voor het produceren van L1-VLP gebruik gemaakt van een gist volgens een beproefd procedé bij de productie van hepatitis B-vaccins. Bij het bivalente vaccin wordt gebruik gemaakt van een recombinante virusvector, geproduceerd op een cellijn afkomstig van insecten, een techniek die nog niet eerder werd toegepast (Wood et al., 2006). De vaccins verschillen ook wat betreft het gebruikte adjuvans. Quadri- en nonavalente vaccins bevatten als adjuvans aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat, terwijl bivalente vaccins een nieuw adjuvans bevatten, namelijk ASO4. Dit is een combinatie van aluminiumhydroxide en een gezuiverd lipidederivaat verkregen uit *Salmonella minnesota* (Stanley, 2006; Wood et al., 2006).

Tabel 1 vergelijkt de eigenschappen van de 3 HPV-vaccins.

Tabel 1: Vergelijking van de eigenschappen van HPV-vaccins (overgenomen uit de wetenschappelijke bijsluiters).

	<b>Quadrivalent (qHPV) Gardasil®</b>	<b>Bivalent (bHPV) Cervarix®</b>	<b>Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9</b>
<b>Type HPV-vaccin</b>	VLP L1 eiwit	VLP L1 eiwit	VLP L1 eiwit
<b>Samenstelling</b>	HPV 6: 20µg HPV 11: 40µg HPV 16: 40µg HPV 18: 20µg	HPV 16: 20µg HPV 18: 20µg	HPV 6: 30µg HPV 11: 40µg HPV 16: 60µg HPV 18: 40µg HPV 31: 20µg HPV 33: 20µg HPV 45: 20µg HPV 52: 20µg HPV 58: 20µg
<b>Eukaryote vector voor productie van VLP</b>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> gistcellen	<i>Trichoplusia ni</i> Hi-5 insectencellen	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> gistcellen
<b>Adjuvans</b>	Aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat	AS04 (aluminiumhydroxide + lipide A derivaat gezuiverd uit <i>Salmonella minnesota</i> )	Aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat: 500 µg
<b>Vaccinatieschema</b>	0-6 maanden voor jongeren van 9 tot en met 13 jaar	0-6 maanden voor jonge meisjes van 9 tot en met 14 jaar	0-6 maanden of 0-12 maanden voor jongeren van 9 tot en met 14 jaar
	0-2-6 maanden vanaf 15 jaar	0-1-6 maanden vanaf 15 jaar	0-2-6 maanden vanaf 15 jaar

## 2.2 Werkzaamheid

Om de werkzaamheid van HPV-vaccins te beoordelen kunnen verschillende evaluatiecriteria (*endpoints*) gebruikt worden, met name klinische, virologische of immunologische.

### i. Klinische evaluatiecriteria

Klinische *endpoints* meten aandoeningen die bij de patiënt gediagnosticeerd kunnen worden via lichamelijk of laboratoriumonderzoek. In het geval van HPV zijn dat de CIN-stadia en die van het invasief carcinoom. Om ethische redenen vallen die laatste af als evaluatiecriterium. De stadia CIN2, CIN3 en AIS (adenocarcinoom in situ) worden door de FDA en WGO als de enige geschikte evaluatiecriteria aanvaard (Wood et al., 2006; Pagliusi & Teresa Aguado, 2004). ValN2/3, VIN2/3 en AIN2/3 worden als criteria gebruikt voor onderzoeken naar vaginale, vulvaire en anale kanker.



## ii. Immunologische evaluatiecriteria

Voorwaarde om antilichaamtiteren te kunnen gebruiken als evaluatiecriterium is dat er een goede correlatie bestaat tussen het niveau van antilichaamtiteren en bescherming (*correlate of protection*).

L1-VLP's zijn zeer immunogeen gebleken en bij gevaccineerde personen worden veel hogere antilichaamtiteren gemeten dan bij personen die op natuurlijke wijze met HPV besmet zijn. Anders dan bij een natuurlijke infectie komt het antigeen na vaccinatie in de lymfeklieren terecht, de plaats waar de humorale immunorespons tot stand komt (Stanley, 2006b).

De serologische testen die in de verscheidene vaccinstudies gebruikt werden, verschillen van elkaar en bemoeilijken een directe vergelijking tussen de studies. Enkel de antilichaamtiteren uit studies waarbinnen dezelfde testen gebruikt werden, kunnen met elkaar vergeleken worden.

Omdat immunologische evaluatiecriteria nog niet als *correlates of protection*, geïnterpreteerd kunnen worden, maar hooguit als *surrogates of protection*, moet hieruit geconcludeerd worden dat klinische evaluatiecriteria de voorkeur genieten.

## iii. Virologische evaluatiecriteria

Er worden drie virologische evaluatiecriteria onderscheiden (Wood et al., 2006):

- incidente infectie;
- persisterende infectie;
- aantoonbaarheid van bepaalde HPV-types.

Incidente infectie wil zeggen dat HPV-DNA wordt aangetoond bij iemand die voordien negatief was. Voor de bepaling van de werkzaamheid van een HPV-vaccin heeft het meten van incidente infecties slechts een geringe waarde, omdat de meeste infecties een spontane regressie vertonen.

Persisterende infectie, gedefinieerd als een infectie waarbij hetzelfde type HPV-DNA na 6 tot 12 maanden nog aantoonbaar is, is een nuttiger evaluatiecriterium door de associatie met de ontwikkeling van CIN2/3-letsels en invasieve kanker (IARC HPV Working Group 2014).

Het meten van genotypes is belangrijk om te bepalen of alle types in het vaccin bescherming bieden en of er sprake is van kruisbescherming voor types die niet in het vaccin zitten.

### 2.2.1 *Profylactische werkzaamheid en beschermingsduur van bivalente en quadrivalente vaccins tegen HPV-vaccintypes bij vrouwen van 16 tot en met 25 jaar*

Er zijn drie dubbelblinde gerandomiseerde studies uitgevoerd met het quadrivalente vaccin bij meer dan 20 000 vrouwen van 16 tot en met 25 jaar: twee fase III-studies (FUTURE) en een fase II-studie.

Een vierde fase II-studie met een monovalent HPV 16-vaccin werd ook geïnccludeerd. (FUTURE I/II Study Group et al. 2010) (Koutsky et al. 2002).

Het bivalente vaccin is op zijn beurt bestudeerd in 2 dubbelblinde gerandomiseerde fase III-studies bij bijna 24 000 vrouwen van 15 tot en 25 jaar (Patricia n=18 644) of van 18 tot en met 25 jaar (Costa Rica Vaccine trial n= 7466) (Lehtinen et al., 2012; Skinner et al., 2016).

De analyses werden uitgevoerd in een zogenaamde "per-protocol efficacy"-populatie, d.w.z. dat de proefpersonen de 3 vaccinaties binnen 1 jaar kregen, er geen grote protocolafwijkingen plaatsvonden en er geen blootstelling was aan een van de relevante HPV-types voorafgaand aan de 1ste dosis tot en met 1 maand na de laatste dosis.

Het quadrivalente vaccin bleek werkzaam tegen alle klinische uitingsvormen van HPV-infecties veroorzaakt door de types in het vaccin (6, 11, 16 en 18): 98 % tegen CIN2+ letsels, 100 % tegen VIN/VAIN 2/3 en 98 % tegen genitale wratten (Kjaer et al., 2009).

Bij vrouwen die vóór de vaccinatie niet besmet waren, had het bivalente vaccin een werkzaamheid van 95 % tegen CIN2/3- of AIS-letsels (Lehtinen et al., 2012).

Tabel 2: Werkzaamheid van bHPV-, qHPV- en 9HPV-vaccins tegen letsels bij vrouwen (15-26 jaar) die niet met vaccintypes geïnfecteerd waren in gerandomiseerde studies (resultaten aan het einde van het onderzoek) (Dillner et al., 2010; Lehtinen et al., 2012; Joura et al., 2015).

Vaccin	Gevaccineerden		Controle		Vaccineffectiviteit	
	Aantal	Gevallen	Aantal	Gevallen	%	95 % BI
<b>qHPV</b>						
<b>CIN2/3 of AIS</b>						
HPV 6,11,16,18	7864	2	7865	110	98,2	93,3-99,8
HPV 16	6647	2	6455	81	97,6	91,1-99,7
HPV 18	7382	0	7316	29	100,0	86,6-100,0
<b>VIN/VaIN2/3</b>						
HPV 6,11,16,18	7900	0	7902	23	100,0	82,6-100,0
HPV 16	6654	0	6467	17	100,0	76,5-100,0
HPV 18	7414	0	7343	2	100,0	<0-100,0
<b>Genitale wratten</b>						
HPV 6 en of 11	6718	2	6647	186	98,9	96,1-99,9
<b>bHPV</b>						
<b>CIN2/3 of AIS</b>						
HPV 16,18	7338	5	7305	97	94,9	87,7-98,4
HPV 16	6296	2	6160	81	97,6	91,0-99,7
HPV 18	6789	3	6739	23	87,1	57,2-97,5
<b>9HPV</b>						
<b>CIN2/3 of AIS</b>						
HPV-31, 33, 45, 52, 58	5948	1	5943	27	96,3	79,5 – 99,8

Tabel 2 stelt de werkzaamheid voor van bHPV- en qHPV-vaccins voor alle gevaccineerde cohorten (ITT).

Voor HPV 16/18-gerelateerde CIN2+ bedraagt de werkzaamheid 48 % voor qHPV en 61 % voor bHPV, en respectievelijk 60 % en 70 % voor AIS.

De globale vaccineffectiviteit voor alle precancereuze CIN2+ letsels, onafhankelijk van het HPV-type, bedraagt 19 % voor qHPV en 39 % voor bHPV (tabel 3).

Tabel 3: Vaccineffectiviteit tegen hooggradige cervicale letsels (CIN2 en hoger) en tegen persistente infectie (6 maanden) voor de hele gevaccineerde cohort (Intention to treated).

Eindpunt	Gevaccineerden		Controle		Vaccineffectiviteit % (95 % BI)
	Gevalen	Totaal	Gevalen	Totaal	
<b>4vHPV*</b>					
<i>Gerelateerd aan HPV 16/18</i>					
CIN2+	185	8562	360	8598	48 (39-57)
CIN3+	106	8562	192	8598	45 (30-56)
AIS+	6	8562	15	8598	60 (-3-84)
<i>Niet-gerelateerd aan HPV of te wijten aan eender welk HPV-type</i>					
CIN2+	421	8562	520	8598	19 (8-28)
CIN3+	243	8562	300	8598	19 (4-31)
AIS+	6	8,562	16	8598	62 (4-85)
<b>2vHPV**</b>					
<i>Gerelateerd aan HPV 16/18</i>					
CIN2+	93	8842	236	8850	61 (50-69)
CIN3+	51	8694	94	8708	46 (24-61)
AIS+	3	8694	10	8708	70 (-9-92)
Persistente HPV 16/18-infectie	735	12 590	1713	12 609	56 (49-62)
<b>(6M)</b>					
<i>Niet-gerelateerd aan HPV of te wijten aan eender welk HPV-type</i>					
CIN2+	306	9158	469	9171	39 (16-56)
CIN3+	95	9,158	172	9171	45 (29-57)
AIS+	3	8694	13	8708	68 (33-85)

\* Gegevens overgenomen van Muñoz, Journal of the National Cancer Institute (2010);

\*\* Gegevens overgenomen van Lehtinen, Lancet Oncology (2011); Herrero, Cancer Discovery (2011) en Konno, Human Vaccines and Immunotherapeutics (2014).

Zowel qHPV als bHPV zorgen voor een potentiële bescherming tegen 74 % van de gevallen van BMHK, want dit percentage stemt overeen met de frequentie van HPV 16 en HPV 18 (Figuur 1). Het percentage kan echter verschillen volgens regio (Clifford et al. 2006).

Follow-upstudies toonden aan dat de vaccinwerkzaamheid voor bHPV gedurende 9,5 jaar aanhield (Naud et al., 2014). Voor qHPV zou die van dezelfde grootteorde zijn (Nygård et al. 2015).

Verschillende studies die de qHPV- en bHPV-vaccins rechtstreeks met elkaar vergelijken, aan de hand van dezelfde testen, stellen vast dat de antilichaamtiters tegen HPV 16 en HPV 18 hoger en duurzamer zijn bij met bHPV gevaccineerde personen (Einstein et al, 2011). De klinische betekenis van dit verschil is nog onbekend.

### *2.2.2 Profylactische werkzaamheid van bHPV- en qHPV-vaccins tegen HPV-vaccintypes bij adolescenten*

De belangrijkste studies met bHPV en qHPV-vaccins tonen dat de antilichaamtiters bij adolescenten altijd hoger liggen dan bij oudere vrouwen en doorheen de tijd superieur blijven (Romanowski et al., 2015; Dobson et al., 2013). Bovendien is er een sterke correlatie tussen het percentage antistoffen tegen HPV 16 en 18 in het serum en de cervix, waaruit een transsudatie of exsudatie van antistoffen via het cervixepitheel blijkt (Petäjä et al., 2011).

Een follow-uponderzoek naar qHPV bij 1781 jongeren (jongens n=565 en meisjes n=614) tussen 9 en 15 jaar toonde een doeltreffende klinische bescherming aan en het behoud van antilichaamtiters tegen de 4 HPV-types voor een duur van 8 jaar (Ferris et al., 2014).

### *2.2.3 Profylactische werkzaamheid van bHPV- en qHPV-vaccins tegen HPV-vaccintypes bij vrouwen van 24 tot 45 jaar*

Twee grote onderzoeken naar de werkzaamheid van qHPV- en bHPV-vaccins bij vrouwen van 24 tot 45 jaar laten zien dat de vaccins deels infecties en dysplasieën veroorzaakt door de vaccinale genotypes voorkwamen.

Voor bHPV werd in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 5747 vrouwen van 25 tot ouder dan 46 jaar de werkzaamheid aangetoond tegen een persisterende HPV 16 of 18 infectie in combinatie met dysplasieletsels van de baarmoederhals > CIN1, die na een mediane opvolging van 84 maanden 90,5 % bedroeg. De gecombineerde werkzaamheid bleek van dezelfde grootteorde voor de groep vrouwen 26-35 jaar als voor de groep 36-45 jaar (Wheeler et al. 2016). Tegen CIN2+ letsels (83,7 %, BI 95 % - 45,6 tot 99,7) kon er daarentegen geen significante werkzaamheid worden aangetoond, wegens het kleine aantal opgetekende gevallen.

3819 vrouwen tussen 24 en 45 jaar die al seksueel actief waren, maar zonder antecedent van condyloom of dysplasie in de 5 voorgaande jaren, kregen op gerandomiseerde wijze het qHPV-vaccin of een placebo. De gecombineerde werkzaamheid tegen zowel een persisterende infectie, uitwendige genitale letsels en cervixdysplasieën bedroeg 88 % op 48 maanden. Bij vrouwen die al in contact waren gekomen met de vaccinale genotypes, maar zonder actieve infectie (positieve serologie, maar negatieve PCR), bleef de werkzaamheid goed en bedroeg die 67 % (Castellsagué et al., 2011).

### *2.2.4 Werkzaamheid tegen niet-vaccinale HPV-types bij vrouwen*

De bescherming tegen infecties en CIN2+ letsels gerelateerd aan niet-vaccinale HPV-types werd beoordeeld in onderzoeken met bivalente en quadrivalente vaccins.

In een follow-up van 4 jaar na vaccinatie met qHPV bij vrouwen van 16-26 jaar, zonder evidentie van een infectie voor 14 HPV-types, bedroeg de werkzaamheid 35,4 % tegen CIN2+ letsels gerelateerd aan een van de 5 niet-vaccinale types (HPV 31, 33, 35, 52 en 58) (BI 4,4-56,8). Voor HPV 31 bedroeg de werkzaamheid tegen een zes maanden persisterende infectie 46,2 % (BI 15,3-66,4) en tegen CIN2+ letsels 70,0 % (IC 32,1-88,2) (Brown et al., 2009).

De Patricia-studie (4 jaar follow-up), die met bHPV werd uitgevoerd, toont een werkzaamheid aan van 87,5 % tegen HPV 31-gerelateerde CIN2+ letsels, 54,4 % tegen HPV 45 en 81,9 % tegen HPV 51, alsook tegen een 6 maanden persistente infectie (Wheeler et al., 2016).

Het bHPV-vaccin wekt neutraliserende antilichaamtiteren op tegen HPV 31 en 45 die hoger liggen dan die voortgebracht door qHPV (Barzon et al., 2014; Draper et al., 2013).

Hoewel het bivalente vaccin werkzamer lijkt dan qHPV tegen HPV 31, 33 en 45 zijn de verschillen niet altijd significant en kunnen ze het gevolg zijn van het ontwerp van de studies. De werkzaamheid van het bHPV-vaccin tegen persistente HPV 31 en 45 infecties neemt af met de tijd en dus ook de kruisbescherming lijkt te verminderen met de tijd (Malagón et al., 2012).

### 2.2.5 *Werkzaamheid van het 9HPV-vaccin bij adolescenten en jonge vrouwen*

Wereldwijd zijn de 5 bijkomende HPV-types die in het nonavalente vaccin zijn opgenomen (HPV 31, 33, 45, 52 en 58) verantwoordelijk voor bijna 19 % van de gevallen van baarmoederhalskanker (Arbyn et al., 2014). In de VS zijn ze verantwoordelijk voor 25 % van de CIN2+ letsels (Hariri et al., 2015).

De werkzaamheid van het 9HPV-vaccin is bestudeerd in vergelijking met die van het quadrivalente vaccin. Placebogecontroleerde onderzoeken waren wegens de aanbeveling om tegen HPV te vaccineren niet aanvaardbaar. In twee onderzoeken (001 en 009) leidde de vaccinatie met 9HPV tot antilichaamtiteren tegen HPV 6, 11, 16 en 18 die vergelijkbaar waren met die voortgebracht door qHPV. Meer dan 99 % van de met 9HPV gevaccineerde personen had een maand na de laatste toediening van het vaccin antistoffen ontwikkeld tegen de 9 vaccinale genotypes. In een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek werd de klinische werkzaamheid bij 14 204 vrouwen van 16 tot en met 26 jaar bestudeerd, die ofwel qHPV of 9HPV kregen toegediend. Na een mediane opvolging van 40 maanden bedroeg de bescherming 97 % tegen door HPV 31, 33, 45, 52 en 58 veroorzaakte kanker en hooggradige dysplasieën aan baarmoederhals, vulva en vagina (Joura et al., 2015).

De antilichaamtiteren bij meisjes van 9 tot en met 15 jaar waren een maand na de laatste dosis niet lager dan die bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (Vesikari et al., 2015) (Tabel 2).

De persistentie van antilichamen is aangetoond in een subgroep van patiënten die al meer dan 3 jaar wordt opgevolgd na de laatste vaccindosis. Het is de bedoeling dat de opvolging minstens 10 jaar zal duren (Nygård et al., 2015).

### 2.2.6 *Profylactische werkzaamheid van de vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) bij mannen tussen 16 en 26 jaar*

Bij jongens van 9 tot 18 jaar werden de immunogeniciteit en tolerantie van qHPV en bHPV bestudeerd. De resultaten zijn uitstekend en vergelijkbaar met de uitkomsten voor meisjes van dezelfde leeftijd (Reisinger et al., 2007; Petäjä et al., 2009).

Meer dan 95 % van de deelnemers vertoonde een seroconversie voor de 4 HPV-genotypes uit het quadrivalente vaccin.

De werkzaamheid van het quadrivalente vaccin werd in een internationaal, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek geanalyseerd bij meer dan 4000 mannen tussen 16 en 26 jaar, waarvan 85 % heteroseksuele relaties had. Bij patiënten zonder een eerdere HPV-infectie had het vaccin een zeer hoge werkzaamheid van 86 % voor de preventie van persisterende infecties gerelateerd aan HPV 6/11/16/18 en van 90 % tegen uitwendige letsels aan penis, scrotum of in de perianale streek ten gevolge van de 4 vaccinale genotypes (Giuliano et al., 2011).

Als de patiënten met een HPV-infectie vóór de vaccinatie geïncubeerd worden, daalt de werkzaamheid tot 48 % tegen persisterende infecties en tot 60 % tegen uitwendige letsels.

**TABEL 4. 'Per-protocol efficacy' van het quadrivalente humaan papillomavirusvaccin voor de preventie van HPV 6-, 11-, 16-, en 18- gerelateerde ziektes bij mannen van 16 tot 26 jaar\*** (Guiliano et al., 2011; Palefsky et al., 2011)

Eindpunt	Vaccin		Controle		Vaccinwerkzaamheid	
	Aantal	Gevallen	Aantal	Gevallen	%	(95 % BI)
<b>Genitale wrattent</b>	1397	3	1408	28	89,4	(65,5–97,9)
PIN†	1397	0	1408	3	100,0	(-141,2–100,0)
AIN 1/2/3§	194	5	208	24	77,5	(39,6–93,3)
AIN2/3§	194	3	208	13	74,9	(8,8–95,4)

**Afkortingen** AIN= anale intra-epitheliale neoplasie; BI= betrouwbaarheidsinterval; HPV = humaan papillomavirus; PIN= peniele/perineale/perianale neoplasieën. \* Per-protocol populatie met mannen die de 3 vaccinosissen kregen, seronegatief waren op dag 1 en DNA-negatief op dag 1 t.e.m. maand 7 voor het respectievelijke HPV-type, het tellen van de gevallen startte na maand 7. Mediane opvolgingsduur van 2,9 jaar.

In een substudie werd bij 602 MSM de bescherming geanalyseerd van de vaccinatie tegen dysplasieletsels van het anale kanaal. Bij 402 personen die bij de start niet met HPV besmet waren en die de volledige vaccinatierreeks kregen (schema met 3 dosissen), bedroeg de werkzaamheid 78 % tegen anale dysplasieën voortgebracht door HPV 16 of 18 en 95 % tegen persisterende infecties door vaccinale genotypes. Bij opname van alle patiënten met inbegrip van de personen die van bij het begin met HPV besmet waren of die niet alle drie de dosissen hebben ontvangen, daalt de werkzaamheid tot 50 % voor dysplasieën en tot 59 % voor de infectie zelf (Palefsky et al., 2011).

De antilichaamtiter opgewekt door 9HPV bij jongens van 9 tot 15 jaar en bij jonge heteroseksuele mannen (n=1106) van 16 tot 26 jaar waren vergelijkbaar met die van 16- tot 26-jarige vrouwen die met 9HPV gevaccineerd waren. De antilichaamtiter opgewekt door 9HPV bij MSM (n=313) van 16 tot 26 jaar waren vergelijkbaar met die van 16- tot 26-jarige MSM die met qHPV gevaccineerd waren (Castellsagué et al., 2015).

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van de vaccins bij mannen ouder dan 26 jaar, noch is er onderzoek gevoerd naar de werkzaamheid van het bHPV-vaccin bij jonge mannen;

#### *2.2.7 Werkzaamheid bij patiënten met een actuele of voorafgaande HPV-infectie*

### **Vaccinatie bij patiënten met cervicale of anale dysplasieën**

#### *Bij vrouwen*

In twee klinische studies werd de daling geanalyseerd van het aantal recidieven van condylomen of hooggradige cervicale, vaginale of vulvaire dysplasieën na de behandeling van deze dysplasieën. In de ene studie vond de vaccinatie plaats voordat de ziekte verscheen (FUTURE), in de andere na de behandeling van deze dysplasieën (Kang et al., 2013).

In de eerste studie, een substudie binnen FUTURE, werden jonge meisjes dubbelblind gerandomiseerd tussen het quadrivalente vaccin en een placebo (Joura et al., 2012). Onder de 2054 patiënten behandeld voor hooggradige cervicale dysplasieën of met een diagnose van condylomen of hooggradige vulvaire of vaginale dysplasieën na vaccinatie, daalde in de vaccingroep het aantal recidieven, 2 jaar na de behandeling van deze letsels, met 65 % voor cervicale letsels en 35 % voor de andere letsels (condylomen, vulvaire of vaginale dysplasieën) in vergelijking met de vrouwen die een placebo kregen.

De tweede studie volgde 737 vrouwen op na conisatie van hooggradige cervicale dysplasieën in Zuid-Korea. Systematisch werd aan hen een vaccinatie met het quadrivalente vaccin voorgesteld (Kang et al., 2013). Na twee jaar daalde het risico op recidieven van 7,2 % bij patiënten die het vaccin geweigerd hadden naar 2,5 % bij 360 vrouwen die voor vaccinatie gekozen hadden.

#### *Bij mannen*

In een retrospectieve studie werden 200 HIV-negatieve MSM geïnccludeerd die al dan niet een quadrivalent vaccin kregen na de behandeling van een hooggradige anale dysplasie. De studie toont, na een opvolging van 2 jaar na vaccinatie, een daling van het aantal recidieven van deze letsels. De resultaten zijn echter beperkt interpreteerbaar door de gebruikte methodologie en de heterogeniteit van de patiënten (Swedish et al., 2012).

### **Vaccinatie bij vrouwen met serologische tekens van een voorafgaande infectie, maar DNA-negatief op het ogenblik van de vaccinatie**

In de gerandomiseerde studies met qHPV waren 2617 vrouwen van 16 tot 26 jaar HPV-seropositief, maar DNA-negatief bij de start van het protocol. Na een opvolging van 40 maanden bleek dat het vaccin de herinfectie of reactivatie van vaccingerelateerde HPV-types voorkwam (Olsson et al., 2009). Deze gegevens



suggereren dat oudere en seksueel actieve vrouwen nog baat kunnen hebben van een profylactische vaccinatie.

Bij vrouwen van 15 tot 25 jaar met serologische tekens van een voorgaande HPV 16/18-infectie, maar die op het ogenblik van vaccinatie DNA-negatief waren voor HPV 16/18 bedroeg de vaccinwerkzaamheid van bHPV 68,8 % tegen 6 maanden persistente infecties en 72,3 % tegen CIN2+ letsels (Szarewski et al., 2012).

bHPV en qHPV hebben geen therapeutisch effect bij vrouwen die HPV-DNA-positief zijn voor type 16 en/of 18 (Hildesheim et al., 2007; Haupt et al., 2011).

### *2.2.8 Vaccinatie bij immuungecompromitteerde patiënten: transplantatiepatiënten en personen met HIV*

Er is slechts één studie bij 50 transplantatiepatiënten (mediane leeftijd 26 jaar) verricht, waarbij het quadrivalente vaccin gebruikt werd. De resultaten voor tolerantie en gebruiksveiligheid waren vergelijkbaar met deze uit studies bij de algemene bevolking. Het percentage seroconversie na drie vaccindosissen varieerde naargelang het HPV-type tussen 53 en 68 %. Op 12 maanden had tussen 38 % (HPV 18) en 59 % (HPV 11) van de personen nog detecteerbare antilichaamtiters (56 % voor HPV 16). De patiënten die vroegtijdig na de transplantatie gevaccineerd werden, hadden de laagste seroconversiepercentages, net zoals ook bij andere vaccins kan worden vastgesteld (Kumar et al., 2013).

Meerdere gerandomiseerde studies bij kinderen van 7 tot 15 jaar of bij volwassenen van beide geslachten, allen HIV-positief met een goede immuniteit of onder antiretrovirale behandeling, laten zien dat na vaccinatie tegen HPV de twee vaccins een hoog seroconversiepercentage opwekken met een uitstekende tolerantie en zonder een negatieve weerslag op de immuniteit of de virale lading van HIV. Er zijn 5 studies die met het quadrivalente vaccin bij verschillende populaties zijn uitgevoerd. Bij kinderen van 7 tot 12 jaar met een CD4-lymfocytengehalte  $\geq 30$  % en een HIV-viremie HIV < 400 cp/ml, lag het seroconversiepercentage na vaccinatie tegen HPV boven de 96 %. De anti-L1-antilichaamtiters tegen HPV 16 en 18 lagen 30 tot 50 % lager dan die beschreven bij een vergelijkbare, maar HIV-negatieve populatie (Levin et al., 2010). De vorming van neutraliserende antilichamen was evenredig met het CD4-lymfocytengehalte. Na een vierde dosis wekte het quadrivalente vaccin bij de meerderheid van de kinderen een anamnestiche antilichaamrespons op, ook voor HPV 18, die steeds lagere antilichaamtiters opwekt. Een specifieke cellulaire immuunrespons door CD4-lymfocyten tegen HPV 16 kon bij 60 en 72 % van de kinderen worden aangetoond, na respectievelijk 3 en 4 dosissen van het quadrivalente vaccin (Weinberg et al., 2012). Twee andere studies werden opgezet bij vrouwen van 16 tot 45 jaar, waaronder sommigen geen tritherapie tegen HIV volgden. Meer dan 90 % vertoonde een seroconversie na de vaccinatie tegen HPV, maar bij de vrouwen zonder antiretrovirale therapie lagen de antilichaamtiters lager (Kahn et al., 2013; Kojic et al., 2014). In een andere studie werden 109 mannen opgenomen die ouder dan 17 jaar waren en geen hooggradige anale dysplasie of infectie met HPV 16 of 18 hadden. Deze jonge mannen volgden al dan niet een antiretrovirale behandeling, maar hadden een CD4-lymfocytengehalte van  $\geq 350/\mu\text{L}$ . Het seroconversiepercentage lag hoger

dan 94 %, maar met antilichaamtiters tegen HPV die lager lagen dan bij de algemene bevolking (Wilkin et al., 2010).

Op dit ogenblik bestaat er slechts één studie die met het bivalente vaccin werd uitgevoerd. In de studie werden jonge vrouwen uit Zuid-Afrika onderzocht die geen antiretrovirale behandeling volgden, maar die een CD4-lymfocytengehalte van meer dan 450/µL hadden. De studie toont bij meer dan 82 % van de personen een goede immunogeniciteit, naast een uitstekende tolerantie en een aanmaak van cellulaire immuniteit tegen HPV 16 en 18 (Denny et al., 2013).

Op dit ogenblik loopt een multicentrische studie die de klinische werkzaamheid van beide vaccins bHPV en qHPV bij vrouwen met elkaar vergelijkt. Voorts zijn er twee andere placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies in de fase van rekrutering of analyse om de veiligheid en klinische werkzaamheid tegen anale infecties en hieraan gerelateerde anale dysplasiaeletsels te onderzoeken bij mannen en vrouwen ouder dan 27 jaar (protocol ACTG 058) en bij 13- tot 26-jarige HIV-positieve MSM (protocol AMC 072, resultaten verwacht in 2019).

### *2.2.9 Immunogeniciteit van 2 dosissen vaccinatieschema's met zes maanden interval*

De hogere serologische respons bij jongeren (9 tot 14 jaar) na een 3 dosissen vaccinatieschema heeft ertoe geleid om alternatieve schema's van 2 dosissen (0-6 maanden) te overwegen voor bHPV- en qHPV-vaccins. Deze schema's zijn wat betreft de antilichaamtiters tegen HPV 16 en HPV 18 als niet-inferieur beoordeeld ten opzichte van een 3 dosissenschema bij personen van 15 tot 26 jaar (Krajden et al., 2011).

In een gerandomiseerde studie met het bHPV-vaccin waarin een tweedosisenschema bij meisjes van 9 tot 14 jaar vergeleken werd met een driedosisenschema bij jonge vrouwen van 15 tot 25 jaar, bleven alle gevaccineerde jonge meisjes na 60 maanden seropositief voor HPV-16 en 18-antilichamen (Romanowski et al., 2015).

In een andere gerandomiseerde studie die de schema's met 2 en 3 dosissen qHPV met elkaar vergeleek bij meisjes van 9 tot 13 jaar, lagen op 36 maanden de antilichaamtiters tegen HPV 16 en 18 lager bij de meisjes die 2 dosissen kregen (Dobson et al., 2013).

Voor het nonavalente vaccin is in een internationale *non-inferiority* studie met 1518 deelnemers aangetoond dat de immuunrespons bij jongens en meisjes van 9 tot 14 jaar niet lager was dan die bij een driedosisenschema bij adolescenten en jonge vrouwen (Iversen et al., 2016). De persistentie van de antilichaamtiters en de klinische werkzaamheid van een schema met twee dosissen moeten nog worden vastgesteld.

## 2.3 Voorgeschiedenis en impact van vaccinatieprogramma's

Vanaf 2007 zijn er in verschillende landen programma's gestart voor de vaccinatie van jonge meisjes tegen HPV.

Een systematische review en meta-analyse met gegevens uit 9 hoge-inkomenslanden die betrekking heeft op 140 miljoen persoonsjaren, toont op bevolkingsniveau een

daling aan van de prevalentie van geregistreerde infecties en genitale wratten in de 4 jaar na de introductie van het programma.

Voor landen waar de vaccinatiegraad bij jonge meisjes 50 % bedraagt, daalde het aantal HPV 16- en 18-infecties met 68 % en het aantal gevallen van genitale wratten met 61 % bij meisjes van 13 tot 19 jaar. Wanneer er een hoge vaccinatiegraad bij jonge meisjes is, wordt er een effect waargenomen bij jonge jongens en vrouwen van 20 tot 39 jaar, hetgeen wijst op groepsimmunitet (*herd immunity*) in de bevolking (Drolet et al., 2015).

De vaccinatieprogramma's voor adolescenten die via de schoolgezondheidsdiensten worden uitgevoerd, hebben een directere impact, want er wordt sneller een hogere vaccinatiegraad bereikt, zoals in Australië, Nieuw-Zeeland en Engeland.

In België zijn de doelstellingen van de SEHIB-studie (Surveillance effects of HPV Immunisation in Belgium) de volgende: 1) de prevalentie van HPV-infecties en cytologische letsels van de baarmoederhals meten bij de start van de vaccinatie, 2) de HPV-vaccinatiegraad inschatten en 3) de impact meten van de vaccinatie op de ziektelast van HPV-infecties en cervicale letsels. De vaccinatieprogramma's voor jonge meisjes (11-14 jaar) zijn in Vlaanderen in 2010-2011 van start gegaan (qHPV van 2010 tot 2014; bHPV van 2014 tot 2018) en in de Franse Gemeenschap in 2011 (driedossissenschema met het bHPV-vaccin). De vaccinatiegraad is zeer hoog in Vlaanderen (89,5 % in 2016) en lager in de Franse Gemeenschap (29 % in 2012-2013). Sinds 2014 wordt een schema met 2 dosissen toegepast. De SEHIB-studie heeft de werkzaamheid van de vaccinatie aangetoond bij vrouwen onder de 30 jaar en vooral in de leeftijdsgroep 18-19 jaar (Arbyn et al., 2016).

#### 2.4 Bijwerkingen en Belgische gegevens van het surveillanceprogramma

De bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen bij de drie vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) zijn reacties op de injectieplaats (gerapporteerd bij bijna 80 % van de gevaccineerden in de eerste dagen na de vaccinatie) en hoofdpijn (gerapporteerd bij 13 tot 15 % van de gevaccineerden in de 15 dagen na vaccinatie).

Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild tot matig in intensiteit en verdwijnen spontaan.

In alle follow-upstudies was voor bHPV en qHPV de frequentie van ernstige bijwerkingen vergelijkbaar tussen de vaccinatie- en controlegroepen (Denny et al., 2013).

Sinds de introductie van de vaccins kon er geen overlijden aan een vaccinatie worden toegeschreven (Stillo et al., 2015).

In een systematische review van de bijwerkingen kwam men tot het besluit dat de incidentie van twee zeldzame syndromen bij jonge gevaccineerde meisjes, namelijk het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) niet afweek van de incidentie in de algemene bevolking (EMA

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/11/WC500196762.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf))

In een cohorte van bijna 700 000 gevaccineerde jonge meisjes in Denemarken en Zweden werd er geen evidentie gevonden voor een verband tussen qHPV-vaccinatie

en bijwerkingen zoals auto-immuunziekten, neurologische aandoeningen of veneuze trombose (Arnheim-Dahlström et al., 2013).

Een clusteranalyse op basis van de databank Vigibase® van de WGO voor vermoedelijke bijwerkingen bevestigt dat het verband tussen HPV-vaccinatie en deze zeldzame bijwerkingen onzeker blijft (Chandler et al., 2016).

Voor een volledige beschrijving van de bijwerkingen verwijzen we naar de publieksbijsluiter van het FAGG of naar de algemene gegevens over de vaccins Cervarix®, Gardasil® en Gardasil®9 van het BCFI: [http://www.fagg-fmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters](http://www.fagg-fmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters) <http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11239>.

## 2.5 Contra-indicaties en speciale voorzorgen

Net zoals voor elk vaccin, geldt ook voor de HPV-vaccins dat ze niet mogen worden toegediend bij een aangetoonde ernstige allergische reactie op een van de bestanddelen van het vaccin of na toediening van een voorafgaande dosis.

De veiligheid van HPV-vaccins tijdens de zwangerschap is beoordeeld in de follow-up van fase III-studies.

Voor qHPV werden 5 fase III-studies samengenomen, waarin in totaal 1796 vrouwen uit de gevaccineerde groepen en 1824 vrouwen uit de placebogroepen zwanger werden. De uitkomst werd geregistreerd van 2008 zwangerschappen in de groepen van "gevaccineerde vrouwen" en van 2029 in de placebogroepen. Het aandeel zwangerschappen dat resulteerde in een geboorte, foetale sterfte of een spontane miskraam, was hetzelfde bij de 2 groepen (Garland et al., 2009).

Voor het bHPV-vaccin kon er bij 3599 vrouwen die na conceptie werden gevaccineerd geen verhoogd risico worden aangetoond ten opzichte van de controlegroep die een hepatitis A-vaccinatie had gekregen. 92 % van de met bHPV gevaccineerde vrouwen beviel na een voldragen zwangerschap, 10 % had een miskraam en 0,8 % beviel van een doodgeboren kind. Deze verhoudingen stemmen overeen met de percentages voor de controlegroep die met het hepatitis A-vaccin gevaccineerd werd (Wacholder et al., 2010).

Tijdens de zwangerschap wordt het toedienen van het vaccin niet aanbevolen. Indien een zwangere vrouw accidenteel toch gevaccineerd werd, is dit geen reden om de zwangerschap af te breken. Wel is het aanbevolen om na de bevalling het HPV-vaccinatieschema te vervolledigen.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen, indien vereist, het HPV-vaccin krijgen.

## 2.6 Wijze van toediening en dosering

Alle HPV-vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) moeten intramusculair worden toegediend. Voor adolescenten (jongens en meisjes) van 9 tot en met 14 jaar wordt een schema met twee dosissen aanbevolen: 0,5 ml op 0-6 maanden of op 0-12 maanden.

In dit schema met twee dosissen moet de tweede dosis binnen een termijn van 5 tot 13 maanden worden toegediend. Als deze termijn wordt overschreden, moet er een derde dosis worden toegediend.

Voor personen ouder dan 15 jaar is een schema met 3 dosissen aanbevolen.

Gardasil® en Gardasil® 9 moeten intramusculair worden toegediend in 3 doses van elk 0,5 ml, volgens een schema van 0, 2, 6 maanden.

Cervarix® is aanbevolen voor een intramusculaire toediening in 3 doses van elk 0,5 ml volgens een schema van 0, 1, 6 maanden.

Voor de schema's met 3 dosissen moet een interval van minstens 4 weken tussen de eerste en tweede dosis worden nageleefd en van minstens 12 weken tussen de tweede en derde dosis.

Voor de drie vaccins leiden langere intervallen tussen de eerste en tweede dosis of tussen de tweede en derde dosis tot een hogere immuunrespons.

Er zijn geen gegevens over schema's met 2 dosissen bij immuungecompromiteerde personen, met inbegrip van kinderen jonger dan 16 jaar. Voorzichtigheidshalve worden bij alle immuungecompromiteerde personen (transplantatiepatiënt of HIV-positief) schema's met 3 dosissen aanbevolen in afwachting van meer gegevens over schema's met 2 dosissen.

Een schema dat startte met een bepaald vaccin moet bij voorkeur met hetzelfde vaccin worden afgewerkt, behalve als het schema volledig opnieuw moet worden opgestart.

Het onderbreken van een schema betekent niet dat de reeks opnieuw moet herbegonnen worden. Het aantal aanbevolen dosissen hangt af van de leeftijd waarop de eerste dosis wordt toegediend. Het 9HPV-vaccin kan gebruikt worden om elke vaccinatie die met bHPV of qHPV gestart werd, voort te zetten of af te werken.

Voor personen die adequaat gevaccineerd werden met bHPV of qHPV is er geen aanbeveling voor een bijkomende vaccinatie met 9HPV.

## 2.7 Verenigbaarheid met andere vaccinaties

De simultane toediening van het bHPV- of qHPV-vaccin en vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, hepatitis A, hepatitis B, polio en het quadrivalente conjugaatvaccin tegen meningokokken (MenACWY-CRM) leidt niet tot een lagere immuunrespons tegen HPV. In een studie kon geen non-inferioriteit van de respons op pertussisantigenen (Pertactine en FHA) worden vastgesteld, wanneer op dezelfde dag de volgende drie vaccins werden toegediend: DTpa, MCV4 (meningokok ACWY) en HPV. Deze inferioriteit is waarschijnlijk gerelateerd aan de gelijktijdige toediening van MCV4.

De gelijktijdige toediening kan aanleiding geven tot meer pijn en zwelling op de injectieplaats.

Alle studies zijn open studies waarbij mogelijk sprake is van een waarnemingsbias (Noronha et al., 2014).

Voor het 9HPV-vaccin wordt de gelijktijdige toediening met de vaccins dTpa en MCV4 goed verdragen en is er geen interferentie tussen de immuunresponsen op de verschillende vaccins (Schilling et al., 2015).

Er zijn geen gegevens gepubliceerd wat betreft de gelijktijdige toediening met MBR- of influenzavaccins.

## 2.8 Factoren die het succes van een HPV-vaccinatiebeleid meebepalen

Het opzet van de HPV-vaccinatieprogramma's was aanvankelijk het vaccineren van jonge vrouwen om baarmoederhalskanker te voorkomen.

Van meet af aan werd vastgesteld dat het succes van een algemene vaccinatie tegen HPV ook van psychosociale factoren afhangt, zoals (Zimet et al., 2006):

- de onwetendheid van het publiek en professionele zorgverleners over het verband tussen baarmoederhalskanker en een HPV-infectie;
- de aanvaardbaarheid voor ouders die hun kind moeten laten vaccineren tegen een aandoening die geassocieerd is met seksueel contact;
- de vrees dat het seksuele gedrag van jongeren zal veranderen door de bescherming die het vaccin biedt;
- de algemene terughoudendheid van professionele zorgverleners om met jongeren over seksualiteit en seksueel overdraagbare infecties te spreken.

Het gebrek aan kennis bij publiek en professionele zorgverleners noopt tot de nodige voorlichting en communicatie over HPV en HPV-vaccins, en over wat wel en niet bereikt kan worden. Er is meer dan één manier om dat goed te doen, er bestaat zelfs een waaier aan mogelijkheden (Sherris et al., 2006).

## 3 Uitbreiding van indicaties voor HPV-vaccinatie

De HGR beveelt aan om met HPV-vaccinatie niet alleen de preventie van baarmoederhalskanker te beogen, maar ook van alle vormen van kanker waarin HPV een rol speelt en om eveneens, gezien de morbiditeit, de preventie van anogenitale wratten na te streven.

De werkzaamheid van de bivalente (bHPV) en quadrivalente (qHPV) vaccins bij "naïeve" meisjes en jonge vrouwen bedraagt 90 % tegen de twee HPV-types (16 en 18), die samen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 74 % van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa. In dezelfde "naïeve" populatie biedt het nonavalente vaccin (9HPV) tevens een werkzaamheid van 96 % voor de 5 bijkomende HPV-types die in het vaccin zitten (31, 33, 45, 52, 58). Naïeve personen zouden dus beschermd kunnen worden tegen de HPV-types die ongeveer 90 % van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaken.

Bij meisjes/jonge vrouwen van 15 tot 26 jaar, ongeacht hun HPV-status vóór de vaccinatie (naïef en niet-naïef), bedraagt de bescherming 45 - 60 % tegen zes maanden persistente HPV 16/18-infecties en tegen CIN2- of CIN3-letsels.

Enkel qHPV- en 9HPV-vaccins kunnen genitale wratten effectief voorkomen.

### 3.1 Algemene profylactische vaccinatie van adolescenten van 9 t.e.m. 14 jaar

De HGR beveelt een jaarlijkse algemene profylactische vaccinatie aan van een cohorte van jonge meisjes en jongens vanaf 9 tot en met 14 jaar met 2 dosissen van een adequaat HPV-vaccin.

Om in deze leeftijdsgroep voor een maximale vaccinatiegraad te zorgen, is het wenselijk om de vaccinatie via de schoolgezondheidsdiensten te organiseren:

- De schoolarts verstrekt informatie en stelt een HPV-vaccinatie aan het juiste leerjaar voor volgens de keuzes gemaakt in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen.
- De ouders zijn vrij in de keuze van de vaccinator.
- Het volledige schema wordt in hetzelfde schooljaar afgerond.

De veralgemening van de vaccinatie voor jonge meisjes en jongens heeft tot doel:

- vrouwen en mannen te beschermen tegen precancereuze letsels te wijten aan de HPV-types die in het vaccin zitten;
- vrouwen te beschermen tegen kanker aan de baarmoederhals, vulva, vagina, anus en orofarynx te wijten aan de HPV-types die in het vaccin zitten;
- mannen te beschermen tegen letsels aan de penis, anus en orofarynx te wijten aan de HPV-types die in het vaccin zitten;
- de HPV-virussen die in de bevolking circuleren sneller te beheersen en de groepsimmunitet in de algemene bevolking te verhogen;
- het billijkheidsbeginsel tussen beide geslachten te respecteren.

De vaccinatie moet bovendien kaderen in gezondheidsbevorderende initiatieven met betrekking tot seksualiteit en veilig seksueel gedrag.

#### 3.1.1 *Algemene vaccinatie van meisjes*

Vrouwen betalen de zwaarste tol aan HPV-gerelateerde pathologieën. Het hoofddoel van de profylactische HPV-vaccinatie is hen te beschermen tegen precancereuze letsels van de baarmoederhals. Men acht dat vaccinatie van jonge meisjes niet alleen kanker bij vrouwen doet afnemen, maar ook in minder uitgesproken mate bij heteroseksuele mannen (Audisio et al., 2016). Een vaccinatiegraad van 70 % bij jonge meisjes vermindert de circulatie van HPV-virussen.

#### 3.1.2 *Algemene vaccinatie van jongens*

De reden om adolescenten te vaccineren berust op het feit dat 25 % van alle HPV-gerelateerde kankers (anaal carcinoom, hoofd- en halskanker, peniskanker) bij mannen optreedt (Arbyn et al, 2011). Deze kankers zijn vooral aan HPV 16 gerelateerd, maar in tegenstelling tot voor baarmoederhalskanker is er geen gemakkelijke en betrouwbare screeningsmethode voor handen. Hoewel ze minder frequent voorkomen, kunnen deze vormen van kanker door vaccinatie vermeden worden.

Genitale wratten zijn in opmars bij mannen. Door vaccinatie kunnen ze voorkomen worden.

Mannen vormen een reservoir voor HPV-virussen die meestal geen symptomen uitlokken.

Men acht dat de vaccinatie van mannen een versterkend effect zal hebben op de afname van kanker bij vrouwen (Audisio et al., 2016).

De groepsimmuniteit is hoger wanneer jongens en meisjes gevaccineerd worden.

De vaccinatie van jongens maakt het mogelijk om hen te beschermen voordat ze seksueel actief zijn en heteroseksuele, maar vooral homoseksuele contacten hebben. HPV-virussen circuleren veelvuldiger onder de homoseksuele bevolking en de frequentie van anale kanker ligt er hoger.

### 3.2 Inhaalvaccinatie van jonge vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar

Bij adolescenten en jonge vrouwen en mannen neemt de frequentie van seksuele contacten toe met de leeftijd en stijgt hiermee parallel het risico op infectie met één of meerdere HPV-vaccintypes. De werkzaamheid van het HPV-vaccin neemt daarom bij seksueel actieve personen af met de leeftijd.

Vaccinatie van adolescenten en volwassenen van 15 tot en met 26 jaar die nog geen algemene profylactische vaccinatie gekregen hebben, kan op individuele basis door de behandelende arts worden aangeboden volgens een schema van drie dosissen (0,1 of 2 en 6 maanden).

Voor personen die nog niet seksueel actief zijn, zal deze vaccinatie een maximaal effect kunnen hebben. Bij seksueel actieve personen die eventueel al besmet werden met één of meerdere HPV-vaccintypes, moet de beslissing tot vaccineren gepaard gaan met de mededeling dat door HPV-vaccinatie enkel bescherming tegen de nog niet verworven HPV-vaccintypes kan worden gegarandeerd. Deze personen zullen slechts gedeeltelijk van de voordelen van deze vaccinatie kunnen genieten.

Op basis van de huidige gegevens beveelt de HGR geen HPV-typering aan bij een indicatiestelling tot vaccinatie.

### 3.3 Vaccinatie van immuungecompromitteerde personen

Cellulaire immunosuppressie bij patiënten met een HIV-infectie of bij transplantatiepatiënten is een risicofactor die de verwerving en persistentie van een HPV-infectie significant verhoogt, alsook de prevalentie en incidentie van condylomen, dysplastische en kankerletsels veroorzaakt door HPV. De evolutie van letsels veroorzaakt door HPV wordt bij deze patiënten duidelijk negatief beïnvloed door de minder goede respons op een behandeling en er is een hoger herhaalpercentage. Al deze gegevens benadrukken dat in het bijzonder deze populatie baat zou kunnen hebben van een HPV-vaccinatie volgens een schema met 3 dosissen (Konopnicki et al., 2013).

#### 3.3.1 *Transplantatiepatiënten*

Er is weinig literatuur beschikbaar over de vaccinatie tegen HPV bij transplantatiepatiënten, maar wegens de zware ziektelast van HPV-geïnduceerde aandoeningen bij deze patiënten en naar analogie met andere patiënten die een verlaagde cellulair immuniteit hebben, zoals HIV-positieve patiënten waarover er meer literatuur bestaat, wordt het aanbevolen om tegen HPV te vaccineren met een schema van drie dosissen (Danziger-Isakov et al., 2013).



De vaccinrespons onmiddellijk na transplantatie is slecht, waaruit blijkt dat het beter is om vóór de transplantatie te vaccineren of 3 tot 6 maanden na de transplantatie.

### 3.3.2 *Patiënten met HIV*

Meerdere studies bij seropositieve patiënten tonen aan dat de HPV-vaccins een goede immunogeniciteit opwekken en een uitstekende tolerantie hebben. Onderzoeken naar de klinische werkzaamheid zijn nog lopende. Wegens de zware ziektelast van HPV-geïnduceerde aandoeningen bij HIV-positieve patiënten wordt aanbevolen om seropositieve patiënten van beide geslachten tegen HPV te vaccineren met een schema van drie dosissen. Het quadrivalente vaccin heeft het voordeel dat het beschermt tegen condylomen, het bivalente leidt tot hogere antilichaamtiter, maar de mogelijke correlatie met een betere klinische werking is nog onbekend; het nonavalente vaccin biedt naast HPV 16 of 18 een dekking tegen meerdere hoogrisico genotypes waarmee HIV-positieve patiënten vaker te kampen hebben.

### 3.4 Vaccinatie van mannen die seksuele relaties met andere mannen hebben

Er zijn meerdere argumenten die in het voordeel van de vaccinatie van MSM pleiten: MSM worden vaker besmet met HPV en lijden meer frequent aan dysplasie- en kankerletsels, in het bijzonder aan de anus (zie epidemiologie).

Het is bewezen dat de vaccinatie tot 26 jaar doeltreffend is tegen HPV-infectie en hooggradige anale dysplasieën (Giuliano et al., 2011).

MSM genieten niet van een eventuele bescherming die geboden wordt door de vaccinatie van vrouwen.

Er bestaat een studie die de kosten-batenverhouding onderzoekt bij het vaccineren van MSM (Kim 2010).

Het is aangetoond dat een voorafgaande HPV-infectie de infectie met HIV bevordert bij MSM (Chin-Hong et al., 2009), maar ook bij heteromannen en vrouwen (Houlihan et al., 2012). In de industrielanden vormen MSM de groep die het hardst getroffen wordt door HIV-infectie. Ook in België stijgt sinds meerdere jaren het aantal MSM dat met HIV besmet is, ondanks tal van preventiecampagnes. Dit toont aan dat de traditionele beschermingsmiddelen zoals condooms weinig succes kennen. Er moeten dus meer en diversere preventiemiddelen worden aangeboden, zoals vaccinatie tegen HPV om het risico op een latere HIV-infectie te beperken.

## VI REFERENTIES

Anderson, T. A., V. Schick, D. Herbenick, B. Dodge, et J. D. Fortenberry. « A Study of Human Papillomavirus on Vaginally Inserted Sex Toys, before and after Cleaning, among Women Who Have Sex with Women and Men ». *Sexually Transmitted Infections* 2014;90 (7): 529-31.

Apter, Dan, Cosette M. Wheeler, Jorma Paavonen, Xavier Castellsagué, Suzanne M. Garland, S. Rachel Skinner, Paulo Naud, et al. « Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial ». *Clinical and Vaccine Immunology* : CVI 2015;22 (4): 361-73.

Arbyn M, Benoy I, Simoens C and al. Pre vaccination distribution of Human Papillomavirus Types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Markers Prev* 2009; 18(1):321-330.

Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38:189-197  
Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007a;18(10):1708-15.

Arbyn, Marc, Davy Vanden Broeck, Ina Benoy, Johannes Bogers, Christophe Depuydt, Marleen Praet, Philippe De Sutter, et al. « Surveillance of effects of HPV vaccination in Belgium ». *Cancer Epidemiology* 2016;41:152-58.

Arbyn, Marc, Massimo Tommasino, Christophe Depuydt, et Joakim Dillner. « Are 20 Human Papillomavirus Types Causing Cervical Cancer? » *The Journal of Pathology* 2014;234 (4): 431-35.

Arbyn, M., Van Casteren, V., and Van Hoof, E. Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Anno 2011. PHS Report 2010/010, 1-118. 2011. Brussels, Scientific Institute of Public Health (WIV-ISP).

Arnheim-Dahlström, Lisen, Björn Pasternak, Henrik Svanström, Pär Sparén, et Anders Hviid. « Autoimmune, Neurological, and Venous Thromboembolic Adverse Events after Immunisation of Adolescent Girls with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Denmark and Sweden: Cohort Study ». *BMJ* 2013;347:f5906.

Audisio, Riccardo A., Giancarlo Icardi, Andrea M. Isidori, Carlo A. Liverani, Alberto Lombardi, Luciano Mariani, Francesco Saverio Mennini, et al. « Public health value of universal HPV vaccination ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;97 (janvier): 157-67.

Barzon, Luisa, Laura Squarzon, Serena Masiero, Monia Pacenti, Giorgia Marcati, Barbara Mantelli, Liliana Gabrielli, et al. « Neutralizing and cross-neutralizing antibody titres induced by bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in the target population of organized vaccination programmes ». *Vaccine* 2014;32(41): 5357-62.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32S:S16-S24.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-65.

Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 19 April 2017.

Brown, Darron R., Susanne K. Kjaer, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, et al. « The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-like Particle Vaccine on Infection and Disease due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years ». *The Journal of Infectious Diseases* 2009;199 (7): 926-35.

Bruggink, Sjoerd C., Just A. H. Eekhof, Paulette F. Egberts, Sophie C. E. van Blijswijk, Willem J. J. Assendelft, et Jacobijn Gussekloo. « Natural Course of Cutaneous Warts Among Primary Schoolchildren: A Prospective Cohort Study ». *Annals of Family Medicine* 2013;11 (5): 437-41.

Bruni, Laia, Mireia Diaz, Xavier Castellsagué, Elena Ferrer, F. Xavier Bosch, et Silvia de Sanjosé. « Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings ». *The Journal of Infectious Diseases* 2010;202 (12): 1789-99.

Bucchi, Dania, Fabrizio Stracci, Nicola Buonora, et Giuseppe Masanotti. « Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review ». *World Journal of Gastroenterology* 2016;22 (33): 7415-30.

Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection (Chapter 6 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3*, 2006). *Vaccine* 2006;24(S3):S53-S61.

Burchell, Ann N., Rachel L. Winer, Silvia de Sanjosé, et Eduardo L. Franco. « Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection ». *Vaccine, HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer* 2006;24, Supplement 3 (a0ût): S52-61.

Buysse, A. e.a. (2014). *Sexpert: seksuele gezondheid in Vlaanderen: valorisatierapport*. Gent: Academia.

Callegari ET, Tabrizi SN, Pyman J, Saville M, Cornall AM, Brotherton JM, Garland SM. How best to interpret mixed human papillomavirus genotypes in high-grade cervical intraepithelial neoplasia lesions. *Vaccine*. 2014;32(32):4082-8.

Campbell CM, Messina JL, Stoler MH, Jukic DM, Tommasino M, Gheit T et al. Cutaneous human papillomavirus types detected on the surface of male external genital lesions: a case series within the HPV Infection in Men Study. *J Clin Virol*. 2013 Dec;58(4):652-9.

Carrilho C, Gouveia P, Yokohama H, Lopes JM, Lunet N, Ferro J, et al. Human papillomaviruses in intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a study from Mozambique. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Nov;22(6):566-8.

Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis* 1996;174:927-36.

Castellsagué, X., A. R. Giuliano, S. Goldstone, A. Guevara, O. Mogensen, J. M. Palefsky, T. Group, et al. « Immunogenicity and Safety of the 9-Valent HPV Vaccine in Men ». *Vaccine* 2015;33 (48): 6892-6901.

Castellsagué, X., N. Muñoz, P. Pitisuttithum, D. Ferris, J. Monsonego, K. Ault, J. Luna, et al. « End-of-Study Safety, Immunogenicity, and Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine in Adult Women 24-45 Years of Age ». *British Journal of Cancer* 2011;105 (1): 28-37.

Castle PE, Schiffman MA, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1808-16.

Chandler, Rebecca E., Kristina Juhlin, Jonas Fransson, Ola Caster, I. Ralph Edwards, et G. Niklas Norén. « Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase® ». *Drug Safety* 2016; septembre,:1-10.

Chaturvedi, Anil K., Margaret M. Madeleine, Robert J. Biggar, et Eric A. Engels. « Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers among Persons with AIDS ». *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101 (16): 1120-30.

Chaturvedi AK, Graubard BI, Pickard RK, Xiao W, Gillison ML. High-risk oral human papillomavirus load in the US population, National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):441-7.

Chin-Hong, Peter V., Marla Husnik, Ross D. Cranston, Grant Colfax, Susan Buchbinder, Maria Da Costa, Teresa Darragh, et al. « Anal Human Papillomavirus Infection Is Associated with HIV Acquisition in Men Who Have Sex with Men ». *AIDS (London, England)* 2009;23 (9): 1135-42.

Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarelle S et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005b;366:991-998.

Clifford, Gary, Silvia Franceschi, Mireia Diaz, Nubia Muñoz, et Luisa Lina Villa « Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases ». *Vaccine, HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer* 2006; 24, Supplement 3 (août): S26-34.

Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.

CSS 8367 – Vaccination contre les infections causes par le papillomavirus humain. Mai 2007.

Daling JR, Sherman KJ. Cancers of vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 1996:1117-29.

Danziger-Isakov, L., D. Kumar, et AST Infectious Diseases Community of Practice. « Vaccination in Solid Organ Transplantation ». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13 Suppl 4 (mars): 311-17.

de Koning MN, Quint KD, Bruggink SC, Gussekloo J, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MC, et al. High prevalence of cutaneous warts in elementary school children and the ubiquitous presence of wart-associated human papillomavirus on clinically normal skin.

*Br J Dermatol*. 2015;172(1):196-201.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

De Vuyst, Hugo, Gary Clifford, Ni Li, et Silvia Franceschi. « HPV Infection in Europe ». *European Journal of Cancer* 2009;45 (15): 2632-39.

Denny, Lynette, Bronwyn Hendricks, Chivaugn Gordon, Florence Thomas, Marjan Hezareh, Kurt Dobbelaere, Christelle Durand, Caroline Hervé, et Dominique Descamps. « Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study ». *Vaccine* 2013;31 (48): 5745-53.

Dillner J, Kjær SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.

Dobson, Simon R. M., Shelly McNeil, Marc Dionne, Meena Dawar, Gina Ogilvie, Mel Krajden, Chantal Sauvageau, et al. « Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women: A Randomized Clinical Trial ». JAMA 2013;309 (17): 1793-1802.

Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. Curr Opin Virol. 2013 Aug;3(4):416-21.

Draper, Eve, Sara L. Bissett, Rebecca Howell-Jones, Pauline Waight, Kate Soldan, Mark Jit, Nicholas Andrews, Elizabeth Miller, et Simon Beddows. « A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls ». PLoS ONE 2013;8 (5).

Drolet, Mélanie, Élodie Bénard, Marie-Claude Boily, Hammad Ali, Louise Baandrup, Heidi Bauer, Simon Beddows, et al. « Population-Level Impact and Herd Effects Following Human Papillomavirus Vaccination Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». The Lancet. Infectious Diseases 2015;15 (5): 565-80.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944-56.

Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biosy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Scie USA 1983;80:3812-3815.

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from Months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin 2011; 7: 1343-58.

EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN>

Ellerbrock, T. V., M. A. Chiasson, T. J. Bush, X. W. Sun, D. Sawo, K. Brudney, et T. C. Wright. « Incidence of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women ». JAMA 2000;283 (8): 1031-37.

Ferris, Daron, Rudiwilai Samakoses, Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Jaime Alberto Restrepo, Keith S. Reisinger, Jesper Mehlsen, et al. « Long-Term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine ». Pediatrics 2014;134 (3): e657-65.

FUTURE I/II Study Group, Joakim Dillner, Susanne K. Kjaer, Cosette M. Wheeler, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, et al. « Four Year Efficacy of Prophylactic Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine against Low Grade Cervical, Vulvar, and Vaginal Intraepithelial Neoplasia and Anogenital Warts: Randomised Controlled Trial ». BMJ (Clinical Research Ed.) 2010;341: c3493.

Garland, Suzanne M., Kevin A. Ault, Stanley A. Gall, Jorma Paavonen, Heather L. Sings, Karen L. Ciperro, Alfred Saah, et al. « Pregnancy and Infant Outcomes in the Clinical Trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine: A Combined Analysis of Five Randomized Controlled Trials ». *Obstetrics and Gynecology* 2009;114 (6): 1179-88.

Gilles, Christine, Yannick Manigart, Deborah Konopnicki, Patricia Barlow, et Serge Rozenberg. « Management and Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions: A Study of Matched Cases according to HIV Status ». *Gynecologic Oncology* 2005;96 (1): 112- 18.

Giuliano, Anna R., Guillermo Tortolero-Luna, Elena Ferrer, Ann N. Burchell, Silvia de Sanjose, Susanne Kruger Kjaer, Nubia Muñoz, Mark Schiffman, et F. Xavier Bosch. 2008. « Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions ». *Vaccine, Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening*, 26, Supplement 10 (août).

Giuliano, Anna R, Ji-Hyun Lee, William Fulp, Luisa L Villa, Eduardo Lazcano, Mary R Papenfuss, Martha Abrahamsen, et al. « Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study ». *Lancet* 2011;377 (9769): 932-40.

Giuliano, Anna R., Joel M. Palefsky, Stephen Goldstone, Edson D. Moreira, Mary E. Penny, Carlos Aranda, Eftyhia Vardas, et al. « Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males ». *The New England Journal of Medicine* 2011;364 (5): 401-11.

GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>

Gosmann C, Mattarollo SR, Bridge JA, Frazer IH, Blumenthal A. IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia. *J Immunol.* 2014;193(5):2248-57.

Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-2063.

Guan, Peng, Rebecca Howell-Jones, Ni Li, Laia Bruni, Silvia de Sanjosé, Silvia Franceschi, et Gary M. Clifford. « Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer ». *International Journal of Cancer* 2012;131 (10): 2349-59.

Hairi, Susan, Elizabeth R. Unger, Sean Schafer, Linda M. Niccolai, Ina U. Park, Karen C. Bloch, Nancy M. Bennett, et al. « HPV Type Attribution in High-Grade Cervical Lesions: Assessing the Potential Benefits of Vaccines in a Population-Based Evaluation in the United States ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2015;24 (2): 393-99.

Hariri, Susan, et Lee Warner. « Condom Use and Human Papillomavirus in Men ». *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208 (3): 367-69.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. 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(9518):1247-55.

Haupt, Richard M., Cosette M. Wheeler, Darron R. Brown, Suzanne M. Garland, Daron G. Ferris, Jorma A. Paavonen, Matti O. Lehtinen, et al. « Impact of an HPV6/11/16/18 L1 Virus-like Particle Vaccine on Progression to Cervical Intraepithelial Neoplasia in Seropositive Women with HPV 16/18 Infection ». *International Journal of Cancer* 2011;129 (11): 2632-42.

Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gyn Cancer* 2002;12:235-236.

Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Zhu X, et al. Genital and extra-genital warts increase the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men. *Sex Transm Infect.* 2011 Aug;87(5):391-5.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Concepcion Bratti M et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA* 2007;298:743-753.

Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-6.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.

Houlihan, Catherine F., Natasha L. Larke, Deborah Watson-Jones, Karen K. Smith-McCune, Stephen Shiboski, Patti E. Gravitt, Jennifer S. Smith, Louise Kuhn, Chunhui Wang, et Richard Hayes. « Human Papillomavirus Infection and Increased Risk of HIV Acquisition. A Systematic Review and Meta-Analysis ». *AIDS (London, England)*2012; 26 (17): 2211-22. [http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv\\_and\\_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm)

Hublet A., Deforche B. (2016). *Studie Jongeren en Gezondheid 2014*. Gent: Vakgroep Maatschappelijke gezondheidkunde.

IARC HPV Working Group. 2014. Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304971/>.



IARC Monograph Working Group, zur Hausen H, Arbyn M, Villa L, Franco EL, et al. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90: Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 2007  
IARC. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Lyon: IARC Press, 2005.

Ilmarinen T1, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen LM, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 ;269(11):2367-71.

International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481-95

Iversen, Ole-Erik, Maria Jose Miranda, Angels Uljed, Terje Soerdal, Erica Lazarus, Kulkanya Chokephaibulkit, Stan L. Block, et al. « Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women ». *JAMA* 2016, novembre.

Joura, Elmar A., Anna R. Giuliano, Ole-Erik Iversen, Celine Bouchard, Constance Mao, Jesper Mehlsen, Edson D. Moreira, et al. « A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women ». *The New England Journal of Medicine* 2015; 372 (8): 711-23.

Joura, Elmar A., Suzanne M. Garland, Jorma Paavonen, Daron G. Ferris, Gonzalo Perez, Kevin A. Ault, Warner K. Huh, et al. « Effect of the Human Papillomavirus (HPV) Quadrivalent Vaccine in a Subgroup of Women with Cervical and Vulvar Disease: Retrospective Pooled Analysis of Trial Data ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2012;344 (mars): e1401.

Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:476-482

Kahn, Jessica A., Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, Bret Rudy, René Gonin, Nancy Liu, Craig M. Wilson, Carol Worrell, et Kathleen E. Squires. « Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57 (5): 735-44.

Kang, Woo Dae, Ho Sun Choi, et Seok Mo Kim. « Is Vaccination with Quadrivalent HPV Vaccine after Loop Electrosurgical Excision Procedure Effective in Preventing Recurrence in Patients with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3)? » *Gynecologic Oncology* 2013;130 (2): 264-68.

Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes in male genitalia and their concordance among pregnant spouses participating in the finnish family HPV study. *J Sex Med* 2011 Sep;8(9):2522-3.1

Khan MJ et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9

Kjaer, Susanne K., Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, Darron R. Brown, et al. « A Pooled Analysis of Continued Prophylactic Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine against High-Grade Cervical and External Genital Lesions ». *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)* 2009; 2 (10): 868-78.

Kofoed, Kristian, Christina Norrbom, Ola Forslund, Charlotte Møller, Ligita P. Frøding, Anders Elm Pedersen, Algirdas Markauskas, et al. « Low Prevalence of Oral and Nasal Human Papillomavirus in Employees Performing CO<sub>2</sub>-Laser Evaporation of Genital Warts or Loop Electrode Excision Procedure of Cervical Dysplasia ». *Acta Dermato-Venereologica* 2015;95 (2): 173-76.

Kofoed K, Sand C, Forslund O, Madsen K. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol.* 2014 Mar;94(2):207-11.

Kojic, Erna Milunka, Minhee Kang, Michelle S. Cespedes, Triin Umbleja, Catherine Godfrey, Reena T. Allen, Cynthia Firnhaber, et al. « Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Women ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59 (1): 127-35.

Konopnicki D. Thèse "Infection with high risk Human Papillomavirus (HRHPV) among HIV-positive women: epidemiology, natural history and impact of combined antiretroviral therapy ». ULB, June 2014.

Konopnicki, Deborah, Stephane De Wit, et Nathan Clumeck. « HPV and HIV coinfection: a complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications ». *Future Virology* 2013;8 (9): 903-15.

Konopnicki, Deborah, Yannick Manigart, Christine Gilles, Patricia Barlow, Jérôme de Marchin, Francesco Feoli, Denis Larsimont, Marc Delforge, Stéphane De Wit, et Nathan Clumeck. « High-Risk Human Papillomavirus Infection in HIV-Positive African Women Living in Europe ». *Journal of the International AIDS Society* 2013;16 (février): 18023.

Konopnicki, Deborah, Yannick Manigart, Christine Gilles, Patricia Barlow, Jérôme De Marchin, Francesco Feoli, Marc Delforge, Nathan Clumeck, et Stéphane De Wit. « High-Risk Human Papillomavirus Genotypes Distribution in a Cohort of HIV-Positive Women Living in Europe: Epidemiological Implication for Vaccination against Human Papillomavirus ». *AIDS (London, England)* 2016; 30 (3): 425-33.

Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004;31:748-752.

Koutsky LA1, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002 ; 21;645-51.

Krajden, Mel, Darrel Cook, Amanda Yu, Ron Chow, Wendy Mei, Shelly McNeil, Deborah Money, et al. « Human Papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 Antibody Responses Measured by Pseudovirus Neutralization and Competitive Luminex Assays in a Two- versus Three-Dose HPV Vaccine Trial ». *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18 (3): 418-23.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck SCCs worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475.

Kumar, D., E. R. Unger, G. Panicker, P. Medvedev, L. Wilson, et A. Humar. « Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients ». *American Journal of Transplantation* 2013;13 (9): 2411-17.

Lacey CJN, Lowndes CN, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11-disease. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):S35-S41.

Lehtinen, Matti, Jorma Paavonen, Cosette M. Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M. Garland, Xavier Castellsagué, S. Rachel Skinner, et al. « Overall Efficacy of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine against Grade 3 or Greater Cervical Intraepithelial Neoplasia: 4-Year End-of-Study Analysis of the Randomised, Double-Blind PATRICIA Trial ». *The Lancet. Oncology* 2012;13 (1): 89-99. doi:10.1016/S1470-2045(11)70286-8.

Levin, Myron J., Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, Terrence Fenton, William A. Meyer, Jennifer S. Read, Edward L. Handelsman, et al. « Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old ». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010; 55 (2): 197-204.

Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer; human papillomavirus, and vaccination, *BMJ* 2005; 331:915-916 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7522/915>).

Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC Forum.* 2014 Mar;26(1):27-42.

Machalek, Dorothy A., Mary Poynten, Fengyi Jin, Christopher K. Fairley, Annabelle Farnsworth, Suzanne M. Garland, Richard J. Hillman, et al. « Anal Human Papillomavirus Infection and Associated Neoplastic Lesions in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet. Oncology* 2012;13 (5): 487-500.

Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J.* 2012;6:190-7.

Malagón, Talía, Mélanie Drolet, Marie-Claude Boily, Eduardo L. Franco, Mark Jit, Jacques Brisson, et Marc Brisson. « Cross-Protective Efficacy of Two Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet Infectious Diseases* 2012;12 (10): 781-89.

Markowitz, Lauri E., Eileen F. Dunne, Mona Saraiya, Harrell W. Chesson, C. Robinette Curtis, Julianne Gee, Joseph A. Bocchini, Elizabeth R. Unger, et Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. « Human Papillomavirus Vaccination:

Massad, L. S., K. A. Riestler, K. M. Anastos, R. G. Fruchter, J. M. Palefsky, R. D. Burk, D. Burns, R. M. Greenblatt, L. I. Muderspach, et P. Miotti. 1999. « Prevalence and Predictors of Squamous Cell Abnormalities in Papanicolaou Smears from Women Infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group ». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1999; 21 (1): 33-41.

Merckx M., Lewi L., Arbyn M, Weyers S, Temmerman M, Vanden Broeck D. Transmission of carcinogenic HPV types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer* 2013;22(3):277-85.

Merckx M., Benoy I., Meyers J, Depuydt C, Weyers S, Temmerman M and Vandenbroeck D. High frequency of genital HPV infections and related cervical dysplasia in adolescent girls in Belgium. *Eur J Cancer Prev* 2014 Jul;23(4):288-93.

Merckx M, Weyers S, Arbyn M, Vanden Broeck D. Early effects of human papillomavirus vaccination in Belgium. *Eur J Cancer* 2015 Jul;24(4):340-2.

Mooij SH, Landén O, van der Klis FR, van der Sande MA, de Melker HE, Xiridou M et al. HPV seroconversion following anal and penile HPV infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2455-61.

Moreau N., de Smet P., Godin I. La santé des élèves de l'enseignement secondaire: résultats de l'enquête HBSC 2010 en Fédération Wallonie-Bruxelles. Service d'Information Promotion Éducation Santé (SIPES),ESP-ULB, Bruxelles, février 2013.

Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl.3):S42-S51.

Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285

Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the aetiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):1-10.

Nakashima K, Shigehara K, Kawaguchi S, Wakatsuki A, Kobori Y, Nakashima K et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, and *Ureaplasma spp.* *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 27;14:43.

Naud, Paulo S, Cecilia M Roteli-Martins, Newton S De Carvalho, Julio C Teixeira, Paola C de Borba, Nervo Sanchez, Toufik Zahaf, Gregory Catteau, Brecht Geeraerts, et Dominique Descamps. « Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10 (8): 2147-62.

Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(2):186-97.

Noronha, Alinea S., Lauri E. Markowitz, et Eileen F. Dunne. « Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration ». *Vaccine* 2014;32 (23): 2670-74. doi:10.1016/j.vaccine.2013.12.037.

Nygård, Mari, Alfred Saah, Christian Munk, Laufey Tryggvadottir, Espen Enerly, Maria Hortlund, Lara G. Sigurdardottir, Scott Vuocolo, Susanne K. Kjaer, et Joakim Dillner. « Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine ». *Clinical and Vaccine Immunology* : CVI 2015;22 (8): 943-48.

Olsson, Sven-Eric, Susanne K. Kjaer, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, et al. « Evaluation of Quadrivalent HPV 6/11/16/18 Vaccine Efficacy against Cervical and Anogenital Disease in Subjects with Serological Evidence of Prior Vaccine Type HPV Infection ». *Human Vaccines* 2009;5 (10): 696-704.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.

Pagliusi, Sonia R., et M. Teresa Aguado. « Efficacy and Other Milestones for Human Papillomavirus Vaccine Introduction ». *Vaccine* 2004;23 (5): 569-78.

Palefsky, Joel M., Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone, Edson D. Moreira, Carlos Aranda, Heiko Jessen, Richard Hillman, et al. « HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia ». *The New England Journal of Medicine* 2011;365 (17): 1576-85.

Petäjä, Tiina, Court Pedersen, Airi Poder, Gitte Strauss, Gregory Catteau, Florence Thomas, Matti Lehtinen, et Dominique Descamps. « Long-Term Persistence of Systemic and Mucosal Immune Response to HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Preteen/Adolescent Girls and Young Women ». *International Journal of Cancer* 2011;129 (9): 2147-57.

Petäjä, Tiina, Heli Keränen, Tiina Karppa, Anna Kawa, Sirkku Lantela, Mari Siitari-Mattila, Helena Levänen, et al. « Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10-18 Years ». *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine* 2009;44 (1): 33-40.

Plummer M, Peto J, Franceschi S; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2638-44.

Quint W, Jenkins D, Molijn A, Struijk L, van de Sandt M, Doorbar J, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol*. 2012 May;227(1):62-71.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ». *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 63 (RR-05): 1-30.

Reisinger, Keith S., Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Rudiwilai Samakoses, Mark T. Esser, Joanne Erick, Derek Puchalski, et al. « Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26 (3): 201-9.

Richel O, Quint KD, Lindeman J, van Noesel CJ, De Koning MN, van den Munckhof HA, et al. One lesion, one virus: individual components of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men contain a single HPV type. *J Infect Dis*. 2014;210(1):111-20.

Romanowski, Barbara, Tino F Schwarz, Linda Ferguson, Klaus Peters, Marc Dionne, Ulrich Behre, Karin Schulze, et al. « Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 2 (1): 20-29.

Sahasrabuddhe, Vikrant V., Philip E. Castle, Stephen Follansbee, Sylvia Borgonovo, Diane Tokugawa, Lauren M. Schwartz, Thomas S. Lorey, et al. « Human Papillomavirus Genotype Attribution and Estimation of Preventable Fraction of Anal Intraepithelial Neoplasia Cases Among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men ». *The Journal of Infectious Diseases* 2013;207 (3): 392-401.

Schiller, John T., Patricia M. Day, et Rhonda C. Kines. « Current understanding of the mechanism of HPV infection ». *Gynecologic oncology* 2010;118 (1 Suppl): S12-17.

Schilling, Andrea, Mercedes Macias Parra, Maricruz Gutierrez, Jaime Restrepo, Santiago Ucros, Teobaldo Herrera, Eli Engel, et al. « Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines ». *Pediatrics* 2015;136 (3): e563-72.

Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine* 2006;24(S3):210-218.

Sheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:727-746.

Silverberg, Michael J., Bryan Lau, Amy C. Justice, Eric Engels, M. John Gill, James J. Goedert, Gregory D. Kirk, et al. « Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54 (7): 1026-34.

Skinner, S. Rachel, Dan Apter, Newton De Carvalho, Diane M. Harper, Ryo Konno, Jorma Paavonen, Barbara Romanowski, et al. « Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases ». *Expert Review of Vaccines* 2016;15 (3): 367-87.

Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.

Stanley M. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006a;16:139-149.

Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006b;24 (Suppl. 1):16-22.

Stanley, Margaret A. « Human Papillomavirus Vaccines ». *Reviews in Medical Virology* 2006;16 (3): 139-49. doi:10.1002/rmv.498.

Stanley, Margaret, Ligia A. Pinto, et Connie Trimble. « Human Papillomavirus Vaccines--Immune Responses ». *Vaccine* 2012 ;30 Suppl 5 (novembre): F83-87.

Stanley, Margaret. 2006. « Immune Responses to Human Papillomavirus ». *Vaccine* 2006 ;24 Suppl 1 (mars): S16-22.

Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature*. 2012;488(7413):S10.

Steben, Marc, et Suzanne M. Garland. « Genital Warts ». *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2014 ;28 (7): 1063-73.

Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, Peters ES, Watson M, Cleveland JL, et al. Human papillomavirus prevalence in oropharyngeal cancer before vaccine introduction, United States. *Emerg Infect Dis*. 2014 May;20(5):822-8.

Stillo, Michela, Paloma Carrillo Santistevé, et Pier Luigi Lopalco. « Safety of human papillomavirus vaccines: a review ». *Expert Opinion on Drug Safety* 2015;14 (5): 697-712.

Sturegård, Erik, Hanna Johansson, Johanna Ekström, Bengt-Göran Hansson, Annika Johansson, Eva Gustafsson, Joakim Dillner, et Ola Forslund. « Human Papillomavirus Typing in Reporting of Condyloma ». *Sexually Transmitted Diseases* 2013;40 (2): 123-29.

Swedish, Kristin A., Stephanie H. Factor, et Stephen E. Goldstone. « Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study ». *Clinical Infectious Diseases* 2012;54 (7): 891-98.

Szarewski, A., W.a.j. Poppe, S.r. Skinner, C.m. Wheeler, J. Paavonen, P. Naud, J. Salmeron, et al. « Efficacy of the Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Aged 15–25 Years with and without Serological Evidence of Previous Exposure to HPV-16/18 ». *International Journal of Cancer* 2012;131 (1): 106-16.

Tavassoli FA, Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.

Toft, Lars, Martin Tolstrup, Martin Müller, Peter Sehr, Jesper Bonde, Merete Storgaard, Lars Østergaard, et Ole S Søggaard. « Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10 (5): 1147-54.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 1):S4-S15.

Tummers B, Goedemans R, Jha V, Meyers C, Melief CJ, van der Burg SH, Boer JM. CD40-mediated amplification of local immunity by epithelial cells is impaired by HPV. *J Invest Dermatol.* 2014;134(12):2918-27.

Vardas, Eftyhia, Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone, Joel M. Palefsky, Edson D. Moreira, Mary E. Penny, Carlos Aranda, et al. « External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors among Heterosexual Men on 5 Continents ». *The Journal of Infectious Diseases* 2011;203 (1): 58-65.

Vesikari, Timo, Nicholas Brodzski, Pierre van Damme, Javier Diez-Domingo, Giancarlo Icardi, Lone Kjeld Petersen, Clément Tran, Stéphane Thomas, Alain Luxembourg, et Martine Baudin. « A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34 (9): 992-98.

Wacholder, Sholom, Bingshu Eric Chen, Allen Wilcox, George Macones, Paula Gonzalez, Brian Befano, Allan Hildesheim, et al. « Risk of Miscarriage with Bivalent Vaccine against Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18: Pooled Analysis of Two Randomised Controlled Trials ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2010;340 (mars): c712.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peta J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.



Wang, Jennifer, Bishr Aldabagh, Justin Yu, et Sarah Tuttleton Arron. « Role of Human Papillomavirus in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis ». Journal of the American Academy of Dermatology 2014;70 (4): 621-29.

Weinberg, Adriana, Lin-Ye Song, Alfred Saah, Martha Brown, Anna B. Moscicki, William A. Meyer, Janine Bryan, Myron J. Levin, et for the IMPAACT/PACTG P1047 Team. « Humoral, Mucosal, and Cell-Mediated Immunity Against Vaccine and Nonvaccine Genotypes After Administration of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine to HIV-Infected Children ». Journal of Infectious Diseases 2012;206 (8): 1309-18.

Wheeler, Cosette M., S. Rachel Skinner, M. Rowena Del Rosario-Raymundo, Suzanne M. Garland, Archana Chatterjee, Eduardo Lazcano-Ponce, Jorge Salmerón, et al. « Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Older than 25 Years: 7-Year Follow-up of the Phase 3, Double-Blind, Randomised Controlled VIVIANE Study ». The Lancet. Infectious Diseases 2016;16 (10): 1154-68.

WHO (World Health Organisation). WHO consultation on human papillomavirus vaccines. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

Wilkin, Timothy, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, Elizabeth A. Stier, Stephen E. Goldstone, J. Michael Berry, Naomi Jay, et al. « Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men ». Journal of Infectious Diseases 2010;202 (8): 1246-53.

Wood D, Shin J, Duval B, Schmitt H-J. Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: the scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. (Chapter 22 in Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006). Vaccine 2006;24(S3):187-192.

Wood, David, Jin-Ho Shin, Bernard Duval, et Heinz-Joe Schmitt. « Chapter 22: Assuring the Quality, Safety and Efficacy of HPV Vaccines: The Scientific Basis of Regulatory Expectations Pre- and Post-Licensure ». Vaccine 24 2006;Suppl 3 (a0ù): S3/187-192.

Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheud A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. (Chapter 14 in Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006). Vaccine 2006;24(S3)122-131.

Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Fransen Daalmeijer N, Riss EKJ, Voorhorst FJ, et al. The presence of hig-risk HPV comined with specific p53 and p16INK4a expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. J Pathol 2003;201:535-543.

Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. (Chapter 24 in Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006). Vaccine 2006;24(S3):201-209.

## VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College, alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#)

Alle experts 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 experts hebben deelgenomen aan het opstellen en goedkeuren van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Béatrice SWENNEN** en het wetenschappelijk secretariaat door Eric JADOUL en Veerle MERTENS.

<b>ARBYN Marc</b>	Epidemiologie	WIV
<b>BOSSENS Michel</b>	Gynaecoloog	GGOLFB
<b>DONDERS Gilbert</b>	Gynaecoloog	UZA
<b>FRANCART Julie</b>	Data collectie en verwerking	Stichting Kankerregister
<b>KONOPNICKI Déborah</b>	Interne geneeskunde, infectiologie	CHU St P
<b>MERCKX Mireille</b>	Gynaecoloog	CHIREC/UZ Gent
<b>PEETERMANS Willy</b>	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	KU/UZ Leuven
<b>Poppe Willy</b>	Gynaecologie, verloskunde	KU/UZ Leuven
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UA
<b>VAN HERCK KOEN</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UGent
<b>VANDERMEULEN Corinne</b>	Epidemiologie en vaccinologie	KULeuven

De permanente werkgroep Vaccinatie heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

<b>BEUTELS Philippe</b>	Economie de la santé	UAntwerpen
<b>FLAMAING Johan</b>	Geriatric	KULeuven
<b>GOETGHEBUER Tessa</b>	Infectiologie	ULB
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	KCE
<b>LEURIDAN Elke</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel
<b>MANIEWSKI Ula</b>	Tropische infectieziekten	ITG
<b>MICHIELS Barbara</b>	Huisarts	UAntwerpen
<b>PEETERMANS Willy</b>	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven

<b>PELEMAN Renaat</b>	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	WIV
<b>SCHELSTRAETE Petra</b>	Pediatrie, Pneumologie Infectiologie	en UZ Gent
<b>SCHOEVAERDTS Didier</b>	Geriatric	CHU UCL Namur
<b>SOENTJENS Patrick</b>	Tropische infectieziekten	ITG
<b>THEETEN Heidi</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>THIRY Nancy</b>	Gezondheidseconomie	KCE
<b>TUERLINCKX David</b>	Pediatrie en vaccinologie	CHU UCL Namur
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Pediatrie en infectiologie	UCL
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie en vaccinologie	CHU Saint-Pierre
<b>VERHAEGEN Jan</b>	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Biologische standaardisatie	WIV
<b>WUILLAUME Françoise</b>	Epidemiologie	WIV

De volgende experts werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

**NEELS Pieter**

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

<b>BERTHELIS Nele</b>	FAGG
<b>BOELAERT Kristel</b>	Kind en Gezin
<b>BRASSEUR Daniel</b>	FAGG
<b>CARRILLO</b>	ONE
<b>SANTISTEVE Paloma</b>	
<b>CHEVALIER Pierre</b>	RIZIV
<b>DAEMS Joël</b>	RIZIV
<b>DE SCHUTTER Iris</b>	ZG
<b>REYNDERS Daniel</b>	SPF SPSC
<b>TOP Geert</b>	ZG
<b>TREMERIE Jean-Marie</b>	COCOM

## VIII BIJLAGEN

### VACCINATIE VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Fiche: Vaccinatie tegen het humaan papillomavirus

HGR 2017

#### Inleiding

Infecties met het humaan papillomavirus behoren tot de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties.

Het verband tussen een HPV-infectie en baarmoederhalskanker is duidelijk vastgesteld.

Naargelang hun epidemiologische associatie met kanker worden HPV-isolaten onderverdeeld in laagrisico (LR) en hoogrisico (HR) types.

Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) heeft de verschillende HPV-genotypes ingedeeld op basis van epidemiologische criteria en studies over carcinogene mechanismen. In een laatste update van 2014 worden 12 HR-HPV-genotypes ingedeeld onder type 1A, dit betekent zeker oncogeen: het gaat om types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59. Type 68 wordt als waarschijnlijk oncogeen beschouwd (type 2A). De andere 7 types (26, 53, 66, 67, 70, 73 en 82) zijn aangetroffen in zeldzame gevallen van kanker en worden ingedeeld onder type 2B als "mogelijk" oncogeen (Arbyn et al., 2014).

De laagrisicotypes (LR-HPV) veroorzaken anogenitale wratten (*condylomata acuminata*), persisterende subklinische infecties en goedaardige epitheelafwijkingen. Types HPV 6 en HPV 11 zijn samen verantwoordelijk voor meer dan 90% van de genitale wratten.

Sinds 2007 wordt de vaccinatie tegen het humaan papillomavirus (HPV) als basisvaccinatie aanbevolen voor meisjes en jonge vrouwen om de ontwikkeling van baarmoederhalskanker te voorkomen.

Op basis van de evoluerende kennis over de rol van HPV bij andere vormen van anogenitale en orofaryngeale kanker, naast de aangetoonde werkzaamheid van de vaccinatie en de ontwikkeling van een nieuw nonavalant vaccin, stelt de HGR voor om de aanbevelingen voor vaccinatie te herzien en uit te breiden naar een algemene vaccinatie van jonge mannen.

#### Epidemiologie

HPV-infecties treffen vooral jonge vrouwen en mannen.

Bij vrouwen is de prevalentie het hoogst in de leeftijdscategorie vóór 25-30 jaar. Daarna neemt ze geleidelijk afneemt met een tweede minder beduidende prevalentiepiek na de leeftijd van 60 jaar. De incidentie bij mannen is hoog en neemt in tegenstelling tot bij vrouwen niet af met de leeftijd, maar blijft doorheen de hele levensloop constant.

Het verband tussen een HPV-infectie en baarmoederhalskanker is duidelijk vastgesteld. In bijna 100 % van de gevallen worden 13 hoogrisico HPV-types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, en 68) teruggevonden. Ook bij andere vormen van anogenitale kanker kan de aanwezigheid van HPV worden vastgesteld.

Zo zijn HR-HPV-types aangetroffen in 88 % van de gevallen van anuskranker, 70 % van de gevallen van vaginakanker, 50 % van de gevallen van peniskanker en in 43 % van de gevallen van vulvakanker. HPV is ook gedetecteerd in bepaalde vormen van kanker in het NKO-gebied, met name bij orofarynxkanker. HR-HPV-types worden in de industriële landen in ongeveer 50 % van de gevallen van orofarynxkanker gevonden.

Van alle vormen van kanker wereldwijd wordt de totale ziektelast van HPV-geassocieerde tumoren bij mannen en vrouwen op ongeveer 5 % geraamd. De ziektelast weegt zwaarder door bij vrouwen dan bij mannen.

In tegenstelling tot de screening naar baarmoederhalskanker wordt er op dit ogenblik niet systematisch gescreend naar andere vormen van kanker die door HPV veroorzaakt worden.

### **De vaccins**

Op dit ogenblik zijn er drie vaccins geregistreerd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) : het quadrivalente (Gardasil®) (qHPV), bivalente (Cervarix®) (bHPV) en nonavalente vaccin (Gardasil® 9) (9HPV). De eerste twee vaccins zijn in België sinds 2007 beschikbaar, het derde (Gardasil® 9) is geregistreerd en verkrijgbaar in de apotheek sinds juli 2016, de terugbetaling voor meisjes geldt sinds 1 juni 2017.

Bij vrouwen van 16 tot en met 25 jaar is het qHPV- vaccin (HPV-type 6,11,16 en 18) werkzaam gebleken: de werkzaamheid bedroeg meer dan 98 % tegen CIN2+ letsels, 100 % tegen vulvaire en vaginale intra-epitheliale neoplasieën (VIN/VAIN 2/3) en 98 % tegen genitale wratten.

De werkzaamheid van het bHPV-vaccin (HPV type 16 en 18) bedroeg 95 % tegen CIN2/3 en het adenocarcinoom in situ (AIS).

De follow-upstudies bewijzen een werkzaamheid van bijna 10 jaar voor beide vaccins. Het 9HPV-vaccin (HPV types 6,11,16,18,31,33,45,52 en 58) werkt een immuunrespons op in 99 % van de gevallen en een mediane opvolging van 40 maanden heeft een klinische werkzaamheid aangetoond van 97 % voor kanker en hooggradige dysplasieën aan de baarmoederhals, vulva en vagina.

Door de immunogeniciteitsgegevens bij adolescenten van 9 tot en met 14 jaar te vergelijken met die voor oudere vrouwen, kon men een grote profylactische werkzaamheid toeschrijven aan de vaccins bij meisjes.

Bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werd een vaccineffectiviteit aangetoond tegen persisterende infectie, uitwendige genitale letsels en baarmoederhalsdysplasieën

Bij mannen (9-18 jaar) was de immuunrespons vergelijkbaar met die waargenomen bij meisjes. De werkzaamheid van het qHPV-vaccin bedroeg 86 % voor de preventie van persisterende infecties en 90 % tegen uitwendige letsels aan penis, scrotum of in de perianale streek ten gevolge van de 4 vaccinale genotypes.

## Aanbevelingen en vaccinatieschema

De HGR beveelt aan om met HPV-vaccinatie niet alleen de preventie van baarmoederhalskanker te beogen, maar ook van alle vormen van kanker waarin HPV een rol speelt en om eveneens, gezien de morbiditeit, de preventie van anogenitale wratten na te streven.

De werkzaamheid van de bivalente (bHPV) en quadrivalente (qHPV) vaccins bij "naïeve" meisjes en jonge vrouwen bedraagt 90 % tegen de twee HPV-types (16 en 18), die samen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 74 % van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa. In dezelfde "naïeve" populatie biedt het nonavalente vaccin (9HPV) tevens een werkzaamheid van 96 % voor de 5 bijkomende HPV-types die in het vaccin zitten (31, 33, 45, 52, 58). Naïeve personen zouden dus beschermd kunnen worden tegen de HPV-types die ongeveer 90 % van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaken.

Bij meisjes/jonge vrouwen van 15 tot 26 jaar, ongeacht hun HPV-status vóór de vaccinatie (naïef en niet-naïef), bedraagt de bescherming 45 - 60 % tegen zes maanden persistente HPV 16/18-infecties en tegen CIN2- of CIN3-letsels.

Enkel qHPV- en 9HPV-vaccins kunnen genitale wratten effectief voorkomen.

## Aanbevelingen en vaccinatieschema

1. Algemene vaccinatie van adolescenten (meisjes en jongens) van 9 tot en met 14 jaar

Jaarlijkse algemene profylactische vaccinatie van een cohorte van meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar wordt aanbevolen volgens een schema met 2 dosissen van een adequaat HPV-vaccin (0-6 maanden). Om een hoge vaccinale dekkingsgraad te garanderen wordt deze vaccinatie bij voorkeur georganiseerd binnen de schoolgezondheidszorg, maar eender welke arts-vaccinator kan deze vaccinatie uitvoeren.

2. Inhaalvaccinatie van jonge vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar

Vaccinatie van adolescenten en volwassenen van 15 tot en met 26 jaar die nog geen algemene profylactische vaccinatie gekregen hebben, kan op individuele basis door de behandelende arts worden aangeboden volgens een schema van drie dosissen (0,1 of 2 en 6 maanden).

Voor personen die nog niet seksueel actief zijn, zal deze vaccinatie een maximaal effect kunnen hebben. Bij seksueel actieve personen die eventueel al besmet werden met één of meerdere HPV-vaccintypes, moet de beslissing tot vaccineren gepaard gaan met de mededeling dat door HPV-vaccinatie enkel bescherming tegen de nog niet verworven HPV-vaccintypes kan worden gegarandeerd.

Aangezien het risico op infectie, dysplastische en kankerletsels sterk verhoogd is bij mannen die seks hebben met andere mannen (MSM) zou deze vaccinatie aan hen moeten worden aangeboden tot en met de leeftijd van 26 jaar.

### 3. Vaccinatie van immuungecompromitteerde personen

Transplantatiepatiënten en patiënten met HIV lopen een verhoogd risico op een persisterende HPV-infectie, dysplastische en kankerletsels. Ze kunnen in aanmerking komen voor een HPV-vaccinatie volgens een schema van drie dosissen dat bij voorkeur met het 9HPV-vaccin wordt uitgevoerd. In het geval van transplantatie dient de laatste dosis van het HPV-vaccin twee weken voor de ingreep te worden toegediend.

#### **Bijwerkingen en contra-indicaties**

De bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen bij de drie vaccins (bHPV, qHPV en 9HPV) zijn reacties op de injectieplaats (gerapporteerd bij bijna 80 % van de gevaccineerden in de eerste dagen na de vaccinatie) en hoofdpijn (gerapporteerd bij 13 tot 15 % van de gevaccineerden in de 15 dagen na de vaccinatie).

Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild tot matig in intensiteit en verdwijnen spontaan. In een systematische review van de bijwerkingen kwam men tot het besluit dat de incidentie van twee zeldzame syndromen bij jonge gevaccineerde meisjes, namelijk het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) niet afweek van de incidentie in de algemene bevolking (EMA).

Voor een volledige beschrijving van de bijwerkingen verwijzen we naar de publieksbijsluiter van het FAGG of naar de algemene gegevens over de vaccins Cervarix®, Gardasil® en Gardasil®9 van het BCFI:

[http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters)  
<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11239>

Tijdens de zwangerschap wordt het toedienen van het vaccin niet aanbevolen. Vrouwen die borstvoeding geven mogen, indien vereist, het HPV-vaccin krijgen.

#### **Perspectieven**

De doeltreffendheid van de HPV-vaccinatie voor de bevolking hangt af van de bereikte vaccinatiegraad.

De systematische screening naar (voorstadia van) baarmoederhalskanker blijft noodzakelijk voor zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde vrouwen. De aanbevelingen voor deze screening zullen worden aangepast in functie van de evolutie van de vaccinatie in de bevolking.

## 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](http://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](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).



[www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,  
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN  
EN LEEFMILIEU**