

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het Human Papillomavirus (HPV) is wereldwijd de meest voorkomende seksueel overdraagbare infectie en als veroorzaker betrokken bij ongeveer 5% van alle kankers wereldwijd. Bij ongeveer 99% van de plaveiselcelcarcinomen van de baarmoederhals is een persisterende infectie met oncogene of hoog-risico HPV-typen de veroorzaker. Sinds 2006 zijn profylactische HPV-vaccins beschikbaar gekomen om HPV-gerelateerde ziekten te voorkomen. Veel landen hebben het HPV-vaccin geïntroduceerd in hun immunisatie programma. In Nederland worden vanaf 2010 12-jarige meisjes routinematig gevaccineerd met het bivalente HPV16/18-vaccin (tegen HPV16 en 18). In 2009 werd er voor meisjes geboren tussen 1993 en 1996 een inhaalcampagne georganiseerd. Het oorspronkelijke vaccinatieschema bestond uit drie doses gegeven op 0, 1 en 6 maanden. Vanaf 2014 werd gebruik gemaakt van een twee-doses schema (0 en 6 maanden). Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar aanleiding van monitoringsactiviteiten met betrekking tot de effectiviteit en immunogeniciteit van het Nederlandse HPV-vaccinatieprogramma. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding over HPV, de rol in de carcinogenese, epidemiologie en preventieve strategieën, met de nadruk op HPV vaccinatie.

Deel 1: Effecten van HPV-vaccinatie vanuit een monitoringsperspectief

Naast het advies voor de invoering van de HPV vaccinatie in Nederland, adviseerde de Gezondheidsraad om het HPV-vaccinatieprogramma nauwlettend te volgen. Sindsdien zijn er verschillende onderzoeken uitgevoerd, waarvan er enkele in dit proefschrift worden besproken. Belangrijke vraag bij de implementatie van HPV-vaccins in immunisatie programma's was de populatie-effectiviteit van de vaccins op lange termijn. Deel I van dit proefschrift beschrijft studies onder meisjes geboren tussen 1993 en 1996 die in aanmerking kwamen voor de inhaalcampagne in 2009/2010 middels een drie-doses schema. De HPV Amongst Vaccinated And Non-Vaccinated Adolescents (HAVANA) cohortstudie heeft tot doel de immunogeniciteit en effectiviteit van het HPV-vaccinatieschema met drie doses te monitoren. Gebruikmakend van gegevens uit de HAVANA-studie, hebben we in **Hoofdstuk 2** de vaccin effectiviteit geschat tegen incidentie en 12 maanden aanhoudende (persistente) infecties tot zes jaar na de vaccinatie. We vonden hierbij een bijna volledige bescherming tegen aanhoudende infecties met HPV16/18 (97.7% (95%

betrouwbaarheidsinterval (BI) 83.5%-99.7%). Ook werd er bescherming gevonden tegen HPV31/33/45 met een vaccin effectiviteit van 61.8% (95% BI 16.7% – 82.5%). Er werden geen aanwijzingen gevonden voor afnemende bescherming zowel voor de typen in het vaccin, als de kruisbeschermingstypes (HPV 31/33/45).

Rondom de implementatie van de HPV vaccinatie werden zorgen geuit dat HPV-vaccinatie mogelijk zou kunnen leiden tot riskanter seksueel gedrag. **Hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten van een longitudinale vragenlijststudie onder meisjes die in aanmerking kwamen voor de inhaalcampagne, waarbij de deelnemers werden gevolgd over een periode van twee jaar. Over het algemeen vonden we geen aanwijzingen dat vaccinatie seksueel gedrag anders beïnvloedde tussen HPV-gevacceerde en niet-gevacceerde meisjes. De enkele geobserveerde verschillen houden mogelijk verband met bestaande verschillen in de sociaal-demografische kenmerken van deze groep jonge deelnemers. Onze resultaten wijzen eveneens op het belang van en het verbeteren van voorlichting rondom veilige seks. Onze bevindingen laten zien dat vaccinatiestatus niet geassocieerd is met veranderingen in seksueel risicogedrag en het is daarom onwaarschijnlijk dat dit de effectiviteit van het vaccinatieprogramma zal beïnvloeden.

Deel 2: Monitoring van de introductie van het twee-doses HPV vaccinatieschema

In januari 2014, besloot de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op basis van aanbevelingen van de European Medicines Agency, om per direct over te schakelen op een twee-doses (0,6 maanden) vaccinatie schema. Studies die het twee-doses HPV vaccinatieschema monitoren en evalueren, worden behandeld in Deel II van dit proefschrift. Op het moment van implementatie van het twee-doses schema, werd het beschikbare bewijs over immunogeniciteit van twee- in vergelijking met drie-doses systematisch beoordeeld, deze evaluatie wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. Deze systematische vergelijking liet non-inferieure antilichaamconcentraties zien wanneer twee-doses in meisjes werden vergeleken met drie-doses in jonge vrouwen, voor het quadrivalente vaccine tot 36 maanden en voor het bivalente vaccin tot 48 maanden na vaccinatie. Wanneer meisjes werden vergeleken binnen hun eigen leeftijdsgroep kon echter niet altijd non-inferieure immunogeniciteit worden geconcludeerd. Deze bevindingen werden in **Hoofdstuk 5** bevestigd met behulp van Nederlandse gegevens uit de HPV2D-studie. Meisjes, die in aanmerking kwamen voor een drie-doses vaccinatie schema (geboortecohorten 1997-2000), die daadwerkelijk drie- of twee-doses (0,6 maanden) van het bivalente vaccin hadden

ontvangen tot 4½ jaar eerder, werden vergeleken op antilichaamconcentraties en aviditeit. Voor de vaccin en kruisbeschermende typen, HPV18/31/33/45 werden enkel non-inferieure antilichaamconcentraties gevonden 2-3 jaar na vaccinatie. Onafhankelijk van de antilichaamconcentraties, vonden we een non-inferieure aviditeit van de antistoffen, wanneer we twee-doses vergeleken met drie-doses tot 4½ jaar na vaccinatie. **Hoofdstuk 6**, omvat een overzicht tot het najaar van 2015 met betrekking tot antilichaamniveaus en aviditeit bij gevaccineerde meisjes met twee- en drie doses en toont vergelijkbare resultaten als in hoofdstuk 4 en 5. Op dat moment kon op basis van de gegevens met betrekking tot de vorming van T-cellen na een twee-doses schema (0,6 maanden) geen goede conclusie worden getrokken. Het vormen van geheugen B-cellen lijkt vooral te worden beïnvloed door de leeftijd en niet door de het aantal doses. Vergelijkbare B-celreacties werden dan ook gevonden bij meisjes van 9-14 jaar die twee- (0,6 maanden) of drie doses kregen. In het algemeen, werd voor HPV18 werd een betere B-celrespons waargenomen bij de jongere ontvangers van het vaccin. Effectiviteitsonderzoeken naar genitale wratten, HPV-infecties en cervicale laesies die tot dusverre zijn uitgevoerd, duiden in sommige gevallen op een iets lagere effectiviteit voor het twee-doses schema. Echter deze resultaten komen veelal voort uit cohorten die in aanmerking kwamen voor vaccinatie middels een drie-doses schema en bij het gebruiken van deze cohorten zijn er diverse methodologische uitdagingen. Gevaccineerde meisjes uit het eerste geboortecohort (2001) die in aanmerking kwamen voor routinematige vaccinatie met het twee-doses in 2014, werden gevolgd met betrekking tot immunogeniciteit. In **Hoofdstuk 7** werden tot 24 maanden na vaccinatie hoge antilichaamconcentraties en hoge aviditeit aangetoond tegen vaccin typen.

Deel III: Methodologische uitdagingen bij het monitoren van de HPV vaccinatie

Deel III van dit proefschrift behandelt de methodologische uitdagingen die zich voordoen bij het monitoren van het HPV-vaccinatieprogramma. Op dit moment zijn er geen duidelijke richtlijnen beschikbaar voor het gebruik van non-inferioriteitsmarges in vaccinstudies. Door middel van de systematische review beschreven in **Hoofdstuk 8**, bleek dat de meeste studies de impliciet aanbevolen marges van een verschil van 10%, of een geometrisch gemiddelde concentratie/titer van 1.5/2.0 gebruikten. In de meeste artikelen die rapporteerden over onderzoeken met non-inferioriteit van vaccins, ontbrak toelichting met betrekking tot de marge. In dit hoofdstuk doen wij een suggestie voor het bepalen van de non-inferioriteitsmarge in vaccinstudies binnen een bepaald kader, aangezien het de

vraag is of verschillende vaccins allemaal dezelfde niet-inferioriteitsmarge zouden moeten gebruiken.

Er zijn verschillende statistische methoden beschikbaar om de werkzaamheid van het HPV vaccin tegen aanhoudende infecties te analyseren op basis van longitudinale studies. In **Hoofdstuk 9** hebben we deze verschillende statistische methoden onderzocht. Het doel was om inzicht te krijgen in de verschillen tussen beschikbare statistische methoden. Ook werd de impact van deze methoden op de vaccin effectiviteitschattingen vergeleken door het gebruik van gegevens uit de HAVANA-studie. Hoewel de onderliggende statistische aannames tussen deze methoden verschillen, werd een vrij vergelijkbare schatting voor de effectiviteit tegen HPV16/18/31/33/45 aanhoudende infecties gevonden bij jonge vrouwen die in aanmerking komen voor de HPV-vaccinatie. Op basis van het niet schenden van de onderliggende aannames en het gebruik van zoveel mogelijk van de beschikbare data stellen wij de werd de Prentice Williams Peterson Total-Time benadering voor als best passende methode.

Deel IV: Toekomstperspectief

Sinds de introductie van HPV vaccinatie is de kennis over de rol van HPV bij niet-cervicale vormen van kanker toegenomen. In **Hoofdstuk 10** onderzochten we de rol van het opnemen van niet-cervicale HPV-gerelateerde ziekten in kosteneffectiviteitsanalyses voor HPV-vaccinatie. Afnames in de Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) tot bijna drie (alleen voor meisjes) of vier (sekseneutrale programma's) keer werden gevonden wanneer deze ziekten werden meegenomen in de analyse. Deze lagere ICER's maken het waarschijnlijker dat voorgestelde programma's onder de drempel voor kosteneffectiviteit vallen, waardoor de mogelijkheden voor grootschalige (sekseneutrale) vaccinatieprogramma's toenemen.

Hoofdstuk 11 is de algemene discussie van dit proefschrift. In deze discussie worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift uitgewerkt, in relatie tot het huidige Nederlandse vaccinatieprogramma en een blik op de toekomst. Belangrijke overwegingen met betrekking tot HPV-vaccinatie in de komende jaren zijn de mogelijkheid van sekseneutrale vaccinatie, de uitdaging van een suboptimale vaccinatiedekking, of een één-dosis vaccinatieschema misschien genoeg is en de opname van gevaccineerde vrouwen in het screeningprogramma voor baarmoederhalskanker.