

## SGLT-2-REMMERS BIJ DIABETES MELLITUS TYPE 2

### Slikken voor zoete koek?

20 mei 2021

Sander van den Bogert

#### Samenvatting

SGLT-2-remmers zijn relatief nieuwe middelen bij diabetes mellitus type 2. Sinds de SGLT-2-remmers beschikbaar kwamen voor de behandeling van diabetes is het gebruik van deze middelen sterk gegroeid. Er zijn inmiddels meta-analyses gepubliceerd die het bewijs uit verschillende gerandomiseerde onderzoeken samenvatten. Er is ook melding gemaakt van zeldzame, maar ernstige ziektebeelden bij gebruik van deze middelen. De extra uitscheiding van glucose met de urine lijkt een goede vondst voor het onder controle houden van de glucosespiegel, maar de effectiviteit op cardiovasculaire eindpunten blijkt slechts voor een beperkte subpopulatie te zijn aangetoond.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **SGLT-2-remmers zijn met name onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet konden worden ingesteld conform de geldende richtlijnen.**
- **Klinisch relevante cardiovasculaire risicoreductie is uitsluitend aangetoond bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in combinatie met cardiovasculaire en/of renale aandoeningen (secundaire preventie).**
- **Zonder aanwezige cardiovasculaire en/of renale aandoeningen dienen SGLT-2-remmers gereserveerd te blijven voor patiënten die niet goed kunnen worden ingesteld met leefstijlbehandeling en/of middelen waarmee meer ervaring is opgedaan.**
- **Er zijn enkele zeldzame maar ernstige ziektebeelden gerapporteerd onder gebruikers van SGLT-2-remmers. Causale klasse-effecten konden echter niet eenduidig worden afgeleid.**

#### Gebruik SGLT-2-remmers neemt toe

Hoewel de op dit moment geldende richtlijn van het NHG voor diabetes mellitus type 2 beperkt plaats ziet voor 'Sodium-dependent glucose cotransporter 2' (SGLT-2)-remmers, is het gebruik van deze geneesmiddelen in de afgelopen jaren sterk toegenomen.<sup>1,2</sup> In Nederland zijn de SGLT-2-remmers canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine geregistreerd en op de markt.

**Tabel 1. Gebruik (in DDD) van SGLT-2-remmers in Nederland per jaar (x1.000)**

SGLT-2-remmer	Totaal aantal DDD's			
	2016	2018	2019	2020
Canagliflozine	46,8	89,8	157,1	249,5
Dapagliflozine	1129,2	2123,4	2083,4	2369,2
Empagliflozine	228,2	1384,6	1783,8	2195,9
Ertugliflozine	0,0	0,0	1,7	3,0
Totaal SGLT-2-remmers	1404,2	3597,8	4026,0	4817,6

DDD = defined daily doses (x1.000). Bron: GIP-databank<sup>3</sup>, geraadpleegd op 19-5-2021

De afgelopen 5 jaar is het gebruik van SGLT-2-remmers met 243% gestegen, van 1,4 miljoen DDD's in 2016 tot 4,8 miljoen DDD's in 2020 (tabel 1). De uitgaven aan deze middelen vanuit het zorgbudget bedroegen 7,3 miljoen euro in 2020.

#### Uitbreiding indicatie

Dapagliflozine is in 2020 op basis van postmarketing fase-3 gerandomiseerd onderzoek ook geregistreerd bij symptomatisch hartfalen, ongeacht de aanwezigheid van diabetes.<sup>3</sup> Dit verklaart ook deels de toename in het gebruik. Dit artikel zal zich verder richten op de toepassing van SGLT-2-remmers bij volwassenen met diabetes mellitus type 2. Ge-Bu zal in een afzonderlijk, later te publiceren artikel de plaats van SGLT-2-remmers bij hartfalen beoordelen.

#### Werkingsmechanisme

Het aangrijpingspunt van SGLT-2-remmers is terug te vinden in de naam natrium(sodium)afhankelijke glucoseco-transporter. SGLT-2 is in de proximale tubulus van de

## I · N · H · O · U · D

**SGLT-2-remmers bij diabetes mellitus type 2 41**

**Voorkomt HPV-vaccinatie  
cervixcarcinoom?**

47

nieren verantwoordelijk voor terugresorptie van glucose in de bloedbaan. Door remming van reabsorptie wordt netto een grotere hoeveelheid glucose uitgescheiden. Dit leidt tot een structurele verlaging van de bloedglucosespiegel (zie Achtergrondinformatie).

In de afgelopen jaren, na de totstandkoming van de richtlijn diabetes mellitus type 2 van het NHG, is nieuw onderzoek beschikbaar gekomen. Uit dit onderzoek komt naar voren dat de SGLT-2-remmers alleen een klinisch relevant effect hebben op cardiovasculaire eindpunten als onderdeel van de standaardbehandeling van diabetes bij patiënten met bestaande hart- en/of nierziekten. In dit artikel wordt het recente onderzoek van de SGLT-2-remmers besproken.

### Effectiviteit SGLT-2-remmers

In een recente netwerk meta-analyse<sup>4</sup> wordt het gerandomiseerde onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten samengevat.<sup>5</sup> De samengevatte conclusie van deze netwerk meta-analyse is dat bij patiënten zonder of met enkele risicofactoren de effectiviteit van SGLT-2-remmers op klinische eindpunten zeer beperkt is vergeleken met placebo. Bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening of chronische nierziekte reduceren SGLT-2-remmers het risico op een cardiovasculair voorval wel. SGLT-2-remmers hebben meer effect naarmate het achtergrond risico op een cardiovasculair voorval van de patiënt hoger is.

Een oudere meta-analyse includeerde alleen de grootste onderzoeken van de vier SGLT-2-remmers maar komt tot grotendeels dezelfde conclusie. De onderzoekers concludeerden echter ook dat de risicoreductie voor ziekenhuisopname vanwege hartfalen en verslechtering van nierfalen onafhankelijk was van het achtergrond risico.<sup>6</sup>

### Effectiviteit in number needed to treat

In de netwerk meta-analyse werden in totaal 764 gerandomiseerde onderzoeken geïncludeerd. In totaal werden in deze onderzoeken 52.827 patiënten behandeld met SGLT-2-remmers. Patiënten waren gemiddeld 57,1 jaar oud en het mediane percentage mannelijke patiënten was 55,6%. Bij aanvang van de onderzoeken was het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> 8,1% (65 mmol/mol) en het gemiddelde BMI was 30,1. In de meeste gevallen werden de SGLT-2-

remmers onderzocht als toevoeging op bestaande bloedglucoseverlagende medicatie, in vergelijking met placebo. Uit de primaire onderzoeken werden klinische eindpunten geëxtraheerd en op groepsniveau berekend, dus voor alle SGLT-2-remmers samen.<sup>5</sup>

Naast de relatieve effectmaten (uitgedrukt als odds ratio's) hebben de onderzoekers de absolute risicoverschillen berekend. Aan de hand van de schattingen van de absolute risicoverschillen werd vervolgens per eindpunt berekend hoeveel voorvallen per 1.000 patiënten worden voorkomen als deze patiënten gedurende 5 jaar worden behandeld met SGLT-2-remmers in plaats van met placebo. Deze resultaten, omgerekend naar number needed to treat (NNT) gedurende 5 jaar staan in tabel 2.

### Primaire en/of secundaire preventie

Bij cardiovasculair risicomanagement kan de behandeling grofweg worden verdeeld in primaire en secundaire preventie. Primaire preventie ziet toe op het voorkomen van een aandoening die bij een patiënt nog niet aanwezig is of is voorgevallen, veelal toegepast op basis van risicofactoren. Bij secundaire preventie heeft een patiënt al een aandoening of voorval meegemaakt en wordt met de behandeling getracht herhaling te voorkomen.

### Secundaire preventie

SGLT-2-remmers hebben vooral een klinisch relevant effect bij een bestaande cardiovasculaire aandoening (tabel 2). Bij hartfalen is gebleken dat dapagliflozine en empagliflozine effectief zijn in het voorkomen van een combinatie van ziekenhuisopname door hartfalen en cardiovasculaire sterfte vergeleken met placebo.<sup>3,7</sup> Patiënten met diabetes en chronische nierschade hebben een lager risico op nierfalen vergeleken met placebo.<sup>8</sup> SGLT-2-remmers veroorzaken gemiddeld 1,92 kg gewichtsverlies (95%BI 1,62 tot 2,23).<sup>5</sup> Ten opzichte van antidiabetica die het lichaamsgewicht juist verhogen is dit een voordeel bij patiënten met diabetes en obesitas.

### Primaire preventie

SGLT-2-remmers kunnen als primaire preventie worden ingezet ter verlaging van het HbA<sub>1c</sub>. Hier geldt dat de voorkeur uitgaat naar middelen waarmee meer ervaring is

Tabel 2. NNT per 5 jaar (SGLT-2-remmers vs. placebo) per diabetes type 2 risicocategorie

Baseline risico*	NNT per eindpunt					
	Mortaliteit ongeacht oorzaak	Cardiovasculaire mortaliteit	Niet-fataal myocardinfarct	Niet-fatale beroerte	Nierfalen	Ziekenhuisopname vanwege hartfalen
Zeer laag	200	500	250	-**	1000	500
Laag	67	143	143	-1000***	334	112
Gemiddeld	40	84	77	-1000***	167	44
Hoog	30	63	72	-1000***	40	35
Zeer hoog	21	42	48	-500***	27	18

\* zeer laag = geen of minder dan 3 cardiovasculaire risicofactoren; laag = 3 of meer cardiovasculaire risicofactoren; gemiddeld = cardiovasculaire aandoening; hoog = chronische nierziekte (afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid of macro-albuminurie); zeer hoog = cardiovasculaire aandoening en chronische nierziekte

\*\* geschatte absolute risicoreductie 0

\*\*\* verhoogd in plaats van een verlaagd risico: getal geeft eigenlijk het number needed to harm weer in plaats van het number needed to treat

opgedaan en die goedkoper zijn (metformine en sulfonyleureumderivaten).

Bij diabetes mellitus type 2 wordt primaire preventie toegepast omdat het omlaag brengen van bloedglucosewaarden en het HbA<sub>1c</sub>, evenals het cholesterol en de bloeddruk op lange termijn een gunstig effect heeft op cardiovasculaire eindpunten.<sup>9,10,11,12,13</sup>

De grootste onderzoeken van de drie meest gebruikte SGLT-2-remmers empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine includeerden patiënten met een baseline HbA<sub>1c</sub> van gemiddeld respectievelijk 65, 66 en 67 mmol/mol. De gemiddelde leeftijd in deze onderzoeken lag tussen 63 en 64 jaar.<sup>14,15,16</sup> In de recent gepubliceerde netwerk meta-analyse is het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> 65 mmol/mol en de gemiddelde leeftijd 57,1 jaar.<sup>5</sup> In deze populatie verlaagden SGLT-2-remmers het HbA<sub>1c</sub> met gemiddeld 6,6 mmol/l (95%BI 5,9 tot 7,4).

Een HbA<sub>1c</sub> groter dan 64 mmol/mol is volgens de NHG-richtlijn alleen acceptabel bij kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (< 5 jaar). Voor alle andere patiënten gelden lagere streefwaarden afhankelijk van de risicofactoren.<sup>1</sup> De meeste geïncludeerde patiënten behaalden dus niet hun streefwaarde gezien hun leeftijd, ondanks bestaande behandeling voor diabetes.

Dit betekent dat behandeling met SGLT-2-remmers voor primaire preventie in de praktijk dient te worden gereserveerd voor de onderzochte subgroep, namelijk patiënten die met zorgvuldige dosering van oudere middelen hun streefwaarden niet behalen. De keuze van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde ligt buiten de scope van dit artikel. Met metformine en sulfonyleureumderivaten is meer ervaring opgedaan en bovendien zijn deze middelen ongeveer 30x goedkoper per 'defined daily dose (DDD).<sup>2</sup>

## Bijwerkingen

Op korte termijn kunnen SGLT-2-remmers huiduitslag, urogenitale infecties en afname van de nierfunctie veroorzaken, hoewel het effect op de nierfunctie op de lange termijn echter juist gunstig lijkt te zijn.<sup>5,17</sup> Deze bijwerkingen kunnen voor aanzienlijke gezondheidsschade en vermindering van levenskwaliteit zorgen.

Het 'number needed to harm' (NNH) gedurende 5 jaar voor het optreden van een urogenitale infectie is 7.<sup>5</sup> Met name bij patiënten die beperkt of niet in staat zijn een urogenitale infectie te herkennen kan dit een reden zijn om geen SGLT-2-remmers voor te schrijven.

Drie ernstige potentiële bijwerkingen van SGLT-2-remmers zijn onderwerp (geweest) van nader onderzoek door de geneesmiddelenautoriteiten: diabetische ketoacidose, necrotiserende fasciitis van het perineum (gangreen van Fournier) en amputatie van ledematen (specifiek gevonden bij canagliflozine).

## Diabetische ketoacidose

Diabetische ketoacidose is een ernstige aandoening die wordt veroorzaakt door te lage insulinespiegels. Zo kan glucose in onvoldoende mate de cellen bereiken waardoor het lichaam overschakelt op lipolyse als energiebron waarbij ketonlichamen vrijkomen in het bloed. Ketonlichamen

verlagen de pH, en bij grote hoeveelheden kan bij uitputting van de buffercapaciteit van het bloed een metabole acidose ontstaan. De lever wordt daarnaast onder invloed van de lage insulinespiegel aangezet tot aanmaak van glucose, leidend tot veelal sterk verhoogde glucosespiegels. De overmaat van glucose wordt met de urine uitgescheiden en dit leidt uiteindelijk tot dehydratie, dorst en polydipsie. Indien niet met spoed behandeld kan deze aanhoudende ontregeling van het glucosemetabolisme fatale gevolgen hebben.

## Mechanisme

Normaliter hebben met name patiënten met diabetes mellitus type 1 een verhoogd risico op diabetische ketoacidose. Er zijn echter onder patiënten met diabetes mellitus type 2 die SGLT-2-remmers gebruikten gevallen bekend, waarbij een diabetische ketoacidose een atypisch verloop had met slechts licht verhoogde glucosespiegels (euglycemische diabetische ketoacidose). Euglycemische diabetische ketoacidose is gevaarlijk omdat bij afwezigheid van sterk verhoogde glucosespiegels de diagnose kan worden gemist of pas in een later stadium wordt vastgesteld.

Het mechanisme waarbij SGLT-2-remmers het risico op euglycemische diabetische ketoacidose verhogen is niet exact bekend. Verondersteld wordt dat SGLT-2-remmers de insuline-glucagonratio beïnvloeden waardoor het metabolisme verschuift naar lipolyse en productie van ketonlichamen. Dit gebeurt met name bij depletie van de hepatische glycogeenvoorraad. Dit mechanisme komt bovenop de bestaande risicofactoren op diabetische ketoacidose zoals het hanteren van een koolhydraatarm dieet.

## Risico niet verhoogd?

In 2016 heeft het Europees Medicijnagentschap (EMA) de associatie tussen diabetische ketoacidose en SGLT-2-remmers uitgebreid laten analyseren door de vergunninghouders. De conclusie was dat een klein additioneel risico op diabetische ketoacidose door SGLT-2-remmers niet kon worden uitgesloten.<sup>18</sup> In de besproken netwerk meta-analyse werd geen verhoogd risico op diabetische ketoacidose gevonden.<sup>5</sup>

Het EMA adviseert om het risico op ketoacidose te beperken door patiënten die SGLT-2-remmers gebruiken te wijzen op alarmsymptomen. Dit zijn bijvoorbeeld snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken, maagpijn, overmatige dorst, snelle diepe ademhaling, verwarring, slaperigheid of moeheid, een zoet ruikende adem, zoete of metaalachtige smaak, of een afwijkende geur van urine of zweet.<sup>18</sup>

## Gangreen van Fournier

Gangreen van Fournier is een zeer zeldzame maar ernstige necrotiserende infectie van het perineum. Bij dit ziektebeeld breken micro-organismen in een hoog tempo bindweefsel af in het perineale of perianale gebied, wat kan leiden tot de dood indien de patiënt niet tijdig kan worden behandeld met breed spectrum antibiotica.

De incidentie van gangreen van Fournier is laag. In Amerika werd deze geschat op 1,6 gevallen per 100.000

mannen per jaar en 0,04 gevallen per 100.000 vrouwen per jaar.<sup>19</sup> Desondanks waarschuwde de FDA in 2018 voor een mogelijk verband met gebruik van SGLT-2-remmers.<sup>20</sup> Er waren bij de FDA 55 gevallen van gangreen van Fournier gerapporteerd bij patiënten die SGLT-2-remmers gebruikten.

### **Geen causaal verband**

Diabetes mellitus type 2 is een bekende risicofactor voor gangreen van Fournier. Omdat patiënten die SGLT-2-remmers gebruiken waarschijnlijk gemiddeld een ernstigere vorm van diabetes hebben, is op basis van alleen de observaties geen causaal verband af te leiden. Uit de meest recente meta-analyse van gerandomiseerd onderzoek komt geen verhoogd risico naar voren.<sup>5</sup> De FDA heeft dan ook geen harde consequenties aan de meldingen verbonden, maar adviseert gebruikers en voorschrijvers wel om bij gebruik van SGLT-2-remmers alert te zijn op plotse ontstekingsverschijnselen in het perineale gebied.

### **Amputaties bij canagliflozine**

Een onverwachte bevinding bij gerandomiseerd onderzoek naar canagliflozine was een verhoogde incidentie van amputatie van de lagere extremiteiten vergeleken met placebo.<sup>15</sup> In de canagliflozinegroep ondergingen 140/5.790 (2,4%) patiënten minimaal één amputatie, in de placebogroep 47/4.344 (1,1%). Dit komt neer op een relatief risico van 2,2 (95%BI 1,61 tot 3,10) en een NNH van 77 uitgaande van gemiddeld 188 weken behandeling. Het merendeel van de amputaties (71%) betrof amputaties beneden de enkel en bij het overige deel was er sprake van amputatie van (een deel van) het been. Bij de andere SGLT-2-remmers werd geen verhoogd risico op amputatie gevonden en in meta-analyses wordt dit risico dan ook niet teruggevonden.<sup>5</sup> Een observationele cohortstudie repliceerde een beperkt, maar wel significant verhoogd risico onder patiënten van 65 jaar en ouder met cardiovasculaire comorbiditeit die canagliflozine gebruikten, vergeleken met gebruikers van GLP-1-agonisten.<sup>21</sup>

Vervolgonderzoek heeft het vraagstuk van het amputatierisico vooralsnog niet kunnen oplossen. Het is onbekend waarom een verhoogd risico wel is waargenomen bij canagliflozine en niet bij de andere SGLT-2-remmers. Een hypothese is dat canagliflozine in vergelijking met de andere SGLT-2-remmers een sterkere glucosurie induceert. De daarmee gepaard gaande stijging van hematocriet en hemoconcentratie zouden kunnen zorgen voor een toename van de bloedviscositeit. Een toegenomen bloedviscositeit kan ischemie en op langere termijn amputatie in de hand werken.<sup>22</sup>

### **Achtergrondinformatie**

#### **Werkingsmechanisme in detail**

Omdat glucose niet vrij door het lichaam kan bewegen, vindt transport plaats via specifieke transporteiwitten. Binding van glucose aan het transporteiwit op het celmembraan zorgt ervoor dat glucose de cel in en uit kan. Dit

transport kan plaatsvinden via gefaciliteerde diffusie of door actief transport via koppeling aan natriumionen. Gefaciliteerde diffusie maakt gebruik van de gradiënt van de suikerconcentratie over het celmembraan. Actief transport maakt gebruik van de gradiënt van de natriumconcentratie en is dus onafhankelijk van de extracellulaire glucoseconcentratie. Diffusietransport leidt tot gelijke concentraties glucose aan beide zijden van het celmembraan, terwijl actief transport een verschil in glucoseconcentratie tot stand kan brengen.

De natriumafhankelijke glucose-co-transporter (SGLT) 1 en 2, respectievelijk ontdekt in 1987<sup>23</sup> en 1994<sup>24</sup>, zijn verantwoordelijk voor actief glucosetransport. SGLT-1 komt voornamelijk voor in de darmen en is verantwoordelijk voor de opname van glucose uit voedsel in de bloedbaan. SGLT-2 komt in de nieren tot expressie, in het lumen van de C1- en C2-segmenten van de proximale tubulus. SGLT-2 zorgt voor reabsorptie van glucose, het wordt door SGLT-2 in het lumen opgenomen en vervolgens via gefaciliteerde diffusie aan de bloedbaan afgegeven.

#### **Werking afhankelijk van de nierfunctie**

De glucoseverlagende werking van SGLT-2-remmers is vanzelfsprekend sterk afhankelijk van de nierfunctie. Bij een lagere glomerulaire productie vermindert de uitscheiding van glucose via de urine en vindt minder heropname van glucose plaats door SGLT-2. Ook de uitscheiding van de SGLT-2-remmers zelf is afhankelijk van de nierfunctie. Starten (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) of continueren (eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wordt afgeraden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als glucoseverlaging niet het primaire behandeldoel is, zoals bij hartfalen, is er beperkte ervaring met gebruik van dapagliflozine bij een nierfunctie < 30ml/min.<sup>25</sup> Voorafgaand en gedurende de behandeling moet de nierfunctie dus worden gecontroleerd.

#### **HbA<sub>1c</sub> als biomarker voor de effectiviteit van de behandeling**

Een veelgebruikte biomarker bij diabetes mellitus type 2 als diagnostisch criterium en als streefwaarde voor de behandeling is het gehalte geglyceerd hemoglobine (HbA<sub>1c</sub>). Het voordeel van deze biomarker is dat HbA<sub>1c</sub>, in tegenstelling tot de glucosespiegel, minder onderhevig is aan kortetermijnschommelingen en daarmee een resultante vormt van de status van diabetes over de afgelopen maanden. De bepaling van HbA<sub>1c</sub> hoeft dus niet in nuchtere toestand te worden gedaan.

#### **Behandeling van diabetes mellitus type 2**

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is er sprake van een chronisch verhoogde bloedglucosespiegel en een verstoorde regulering van de glucosehuishouding door insuline. Deze vorm van diabetes gaat vaak samen met overgewicht. Op lange termijn bestaat een verhoogd risico op onder andere macro- en microvasculaire complicaties, cardiovasculaire complicaties, nefropathie, neuropathie en retinopathie.

Als koolhydraatbeperkende leefstijlinterventies onvoldoende effect hebben, zijn er verschillende bloedglucoseverlagende geneesmiddelen die kunnen worden ingezet. In de huidige richtlijn vormt metformine de hoeksteen van de behandeling, zo nodig aangevuld met sulfonyleureumderivaten en insuline. Als met een combinatie van deze drie geneesmiddelgroepen geen bevredigende resultaten worden bereikt, kan volgens de richtlijn een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP-4-remmer) of een glucagonachtig peptide-1-agonist (GLP-1-agonist) aan de behandeling worden toegevoegd.<sup>1</sup>

SGLT-2-remmers voegen ten opzichte van deze andere behandelingen een afzonderlijk werkingsmechanisme toe. De vigerende NHG-richtlijn uit 2018 adviseert om SGLT-2-remmers uitsluitend als reservemiddel in te zetten.

### Publicaties in het Ge-Bu

Sinds 2013 heeft het Ge-Bu met regelmaat gepubliceerd over SGLT-2-remmers. Dapagliflozine kreeg een negatieve pilwaardering in verband met de afwezigheid van bewijs voor effectiviteit op klinische eindpunten, bijwerkingen (urine-weginfecties) en een geobserveerde licht verhoogde incidentie van borst-, blaas- en prostaatkanker.<sup>26</sup> Het risico op kanker is in meta-analyses van respectievelijk 22 en 27 gerandomiseerde onderzoeken niet bevestigd, al kan vanwege de korte follow-up van de onderzoeken een risico niet worden uitgesloten.<sup>27,28</sup>

Een bespreking van onderzoek naar empagliflozine concludeerde dat er wel bewijs was voor een effect op klinische eindpunten, maar dat de absolute risicoreductie en daarmee klinische relevantie beperkt was.<sup>29</sup> In dit artikel werd ook gewezen op het risico op een ernstige en moeilijk als zodanig herkenbare ketoacidose waarmee het gebruik van empagliflozine werd ontraden. Een later artikel over canagliflozine sloot hier in grote lijnen op aan.<sup>30</sup> In een apart kort artikel werd het risico op ketoacidose bij gebruik van SGLT-2-remmers besproken.<sup>31</sup>

### Onderzoeksdetails

#### Netwerk meta-analyse<sup>5</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):** sterfte ongeacht oorzaak, cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, nierfalen, ziekenhuisopname door hartfalen, gezichtsverlies, ernstige hypoglycemie, kwaliteit van leven, amputatie, gangreen van Fournier, gastro-intestinale voorvallen, pancreaskanker of -ontsteking, diabetische ketoacidose, urogenitale infectie, lichaamsgewicht

**Insluitingscriteria:** parallelgroep vergelijken de gerandomiseerde onderzoeken die SGLT-2-remmers of GLP-1-analogen vergeleken met elkaar, met placebo, met andere bloedglucoseverlagende behandelingen of met de standaardbehandeling onder volwassenen met diabetes mellitus type 2

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** follow-up korter dan 24 weken

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 764

**Aantal patiënten:** 421.346 in totaal, waarvan 52.827 patiënten behandeld met SGLT-2-remmers

**Financiering:** voor deze studie was geen afzonderlijke financiering beschikbaar. Derhalve gefinancierd door de universiteiten en ziekenhuizen waar de auteurs werkzaam waren

**Belangenverstrengeling:** diverse auteurs hebben op persoonlijke titel honoraria en/of beurzen ontvangen van de farmaceutische industrie

#### Literatuurreferenties

1. Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerksen A, Palmen J, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma Tj. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, versie 5.3. September 2018. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>
2. Zorginstituut Nederland. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project. GIP-databank. Via: <https://www.gipdatabank.nl/>. Geraadpleegd op 14-4-2021
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
4. Stolk LM. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. *Gebu*. 2020;54(8):89-95.
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
9. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):81-96. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.002.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular

- complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):1028. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):1024-5.
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
  12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
  13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
  14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
  15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
  16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
  17. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Richtlijn Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. 3 april 2018. Via: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes\\_mellitus\\_type\\_2\\_in\\_de\\_tweede\\_lijn/startpagina\\_bij\\_dm2\\_in\\_de\\_tweede\\_lijn.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html)
  18. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors Article 20 procedure, EMA/265224/2016. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2_en.pdf)
  19. Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int.* 2016;97(3):249-259. doi: 10.1159/000445695.
  20. Ellegård L, Prytz M. Fournier's gangrene under SGLT-2 inhibitor therapy: A literature review and case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:692-694. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.100.
  21. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Paterno E. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ.* 2020 Aug 25;370:m2812. doi: 10.1136/bmj.m2812.
  22. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZL. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 2017 Oct 24;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
  23. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na<sup>+</sup>/glucose co-transporter. *Nature.* 1987 Nov 26-Dec 2;330(6146):379-81. doi: 10.1038/330379a0.
  24. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest.* 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972.
  25. European Medicines Agency. Productinformatie dapagliflozine. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd op 14 april 2021.
  26. Bijl D. Dapagliflozine. *Gebu.* 2013;47(11):131-3.
  27. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1862-1872. doi: 10.1007/s00125-017-4370-8.
  28. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Aug;21(8):1871-1877. doi: 10.1111/dom.13745.
  29. Anoniem. Werkzaamheid empagliflozine op cardiovasculaire aandoeningen. *Gebu.* 2015;49(11):131-2.
  30. Nieuwhof MAE, Janssens HJEM. Cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine. *Gebu.* 2018;52(7-8):57-9.
  31. Anoniem. Keto-acidose bij SGLT-2-remmers. *Gebu.* 2017;51(7):65-6.

## VOORKOMT HPV-VACCINATIE CERVIXCARCINOOM?

26 mei 2021 Mariëlle van Avendonk, Mariëlle AE Nieuwhof,  
Frans M Helmerhorst

### Samenvatting

Het is 12 jaar geleden dat de eerste meisjes via het Rijksvaccinatieprogramma werden gevaccineerd tegen het humaan papillomavirus (HPV), en er is inmiddels meer onderzoek gedaan naar de effectiviteit van HPV-vaccinatie. Zowel vaccins tegen twee of vier hoogrisico-HPV-typen (resp. bi- en quadrivalent vaccin), lijken effectief in de preventie van voorstadia van cervixcarcinomen. Het is nog onduidelijk of een vaccin met in totaal negen hoogrisico-HPV-typen (nonavalent vaccin) meerwaarde heeft ten opzichte van de bi- en quadrivalente vaccins. De vaccins lijken vooral effectief wanneer ze worden toegediend vóór besmetting met HPV heeft plaatsgevonden. Observatoire studies over directe effectiviteit en populatie-effecten ondersteunen de gegevens van de effectiviteitsstudies. Er is geen verschil in incidentie van (ernstige) bijwerkingen tussen HPV-vaccinatie en placebo.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Uit gerandomiseerd onderzoek en observationele studies komen sterke aanwijzingen naar voren dat het bi- en het quadrivalente vaccin effectief zijn in het voorkomen van voorstadia van cervixcarcinoom.**
- **Over het harde eindpunt cervixcarcinoom kan nog geen uitspraak worden gedaan, omdat dit nog niet adequaat kon worden gemeten vanwege de lange ontwikkelingsduur van deze carcinomen.**
- **Omdat de onderzoeken vooral werden gefinancierd door de industrie, is meer met publiek geld gefinancierd onderzoek wenselijk.**
- **De bijwerkingen van het HPV-vaccin en de vaccinatie zijn niet veel anders dan die van andere vaccinaties. Eén onderzoek concludeert dat migraine mogelijk vaker voorkomt na HPV-vaccinatie, maar dit moet nader worden onderzocht.**

### HPV-vaccinatie na 12 jaar

In 2016 publiceerde het Ge-Bu een artikel over vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV) waarbij de belangrijkste conclusie was dat de vaccins effectief waren bij het voorkomen van aanhoudende HPV-infecties en voorstadia van cervixcarcinomen.<sup>1</sup> De eerste in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gevaccineerde meisjes zijn inmiddels ongeveer 25 jaar en dus nog niet opgenomen in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Omdat de tijd tussen het oplopen van de infectie en het ontstaan van carcinomen ten minste 10 tot 15 jaar is en de vaccinatie pas sinds 12 jaar plaatsvindt, laten robuuste praktijkcijfers op zich wachten.

Dit artikel geeft de tussenstand weer van de resultaten van HPV-vaccinatie zoals deze plaatsvindt bij meisjes via het RVP met als doel het voorkomen van cervixcarcinoom.

Betrouwbare cijfers over de effectiviteit bij het voorkomen van cervixcarcinomen ontbreken, maar er is inmiddels wel meer bekend over de effectiviteit bij het voorkomen van de voorstadia van cervixcarcinoom. Verder gaat dit artikel in op de reductie van de voorstadia van cervixcarcinomen in de gevaccineerde populatie buiten de gecontroleerde onderzoekssetting, de reductie in de algemene populatie, het ontstaan van groepsimmuniteit en de tot nu toe geconstateerde bijwerkingen.

### Relatie HPV-infectie en cervixcarcinoom

Cervixcarcinomen worden in vrijwel alle gevallen veroorzaakt door een persisterende infectie met bepaalde hoogrisicotypen van het HPV. Bij de meeste vrouwen wordt een HPV-infectie effectief bestreden door het immuunsysteem. Echter wanneer een infectie persisteert kan dit leiden tot premaligne anogenitale afwijkingen waaronder cervixcarcinoom. Als gevolg van het cervixcarcinoom overlijden jaarlijks circa 200 vrouwen in Nederland.<sup>1</sup> In 2009 werd HPV-vaccinatie ingevoerd in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor meisjes in het jaar dat ze 13 jaar worden.

In een recente online publicatie heeft de WHO het onderwerp cervixcarcinoom uitgebreid behandeld met informatie over onder meer de oorzakelijke relatie HPV en cervixcarcinoom, therapie, immunisatie, richtlijnen en ook epidemiologische gegevens per land. HPV-infectie veroorzaakt 5% van alle kankersoorten in de wereldbevolking. De meest voorkomende HPV-geïnduceerde kanker is die van de cervix, nummer vier op de lijst van kankersoorten bij vrouwen, nummer twee bij vrouwen in lage-inkomenslanden.<sup>2</sup>

### Hoogrisicotypen HPV

In 70% van de gevallen van cervixcarcinoom zijn de HPV-typen 16 en 18 betrokken. In combinatie met de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 veroorzaken zij zo'n 90% van alle cervixcarcinomen.<sup>1</sup> Bij anale carcinomen en bij vaginacarcinomen is in 90% van de gevallen HPV-type 16 (en vaak ook type 18) betrokken. Bij kanker in het hoofdhalshalsgebied ligt dit tussen de 9 en 40%. Daarnaast kan een HPV-infectie ook vulvakanker (schaamlipkanker) en peniskanker veroorzaken. In totaal zijn er meerdere hoogrisicotypen HPV die met cervixkanker geassocieerd zijn. Dit zijn HPV-type 16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68 en 70.<sup>1,3</sup> Daarnaast zijn er twee laagrisicotypen HPV (type 6 en 11) die de meeste genitale wratten en larynxpapillomatose veroorzaken.<sup>1</sup>

### HPV-vaccins in Nederland

In respectievelijk 2006 en 2007 zijn het quadrivalente en bivalente vaccin (resp. tegen 4 en 2 typen HPV) geregistreerd in Europa (tabel 1).<sup>4,5</sup> Op dit moment is er naast het bi- en quadrivalente vaccin ook een nonavalent vaccin (tegen 9 typen HPV) geregistreerd.<sup>6</sup> Alle drie de vaccins zijn recombinantvaccins en bestaan uit eiwitten van de verschillende HPV-typen in de vorm van virusachtige

deeltjes. Deze deeltjes bevatten geen DNA. Het bivalente vaccin is opgenomen in het RVP.

Het is nog onduidelijk hoe lang deze vaccins bescherming bieden tegen HPV-infectie. Onderzoeken met de langste follow-up laten zien dat bij de meeste vrouwen 9,4 jaar na vaccinatie met het bivalente vaccin nog antilichamen tegen HPV aanwezig zijn en 9 jaar na vaccinatie met het quadrivalente vaccin.

### Onderzoekopzet bepaling vaccineffectiviteit

Bij het bepalen van de vaccineffectiviteit in registratieonderzoek wordt meestal uitgegaan van 'perfect use' van het vaccin. In het geval van de onderzoeken naar het HPV-vaccin betekende dit dat de primaire uitkomstmaten werden bepaald bij vrouwen bij wie voor aanvang was vastgesteld dat zij niet waren besmet met HPV. De te onderzoeken eindpunten waren bovendien nog sterk beperkt, omdat een HPV-infectie enige tijd nodig heeft om zich te ontwikkelen tot een carcinoom. Nu het HPV-vaccin al enige jaren wordt ingezet is 'typical use' interessanter, het normale gebruik in de praktijk. Met het verstrijken van de tijd zijn er ook meer mogelijkheden om onderzoek te doen naar de effectiviteit op hardere eindpunten, zoals (voorstadia van) cervixcarcinomen.

### Eindpunten

In het geval van HPV-vaccinatie is een klinisch relevant eindpunt het al dan niet ontstaan van een cervixcarcinoom. Het duurt echter ten minste 10 tot 15 jaar voor een persisterende HPV-infectie zich ontwikkelt tot een carcinoom. Omdat grootschalige HPV-vaccinatie pas begin deze eeuw is begonnen, is het aantal patiënten dat een carcinoom heeft kunnen ontwikkelen nog gering. In de registratieonderzoeken was het primaire eindpunt daarom een HPV-infectie. Pas in de loop der jaren was het mogelijk de voorstadia van kanker als (samengesteld) primair eindpunt te kiezen.

#### Classificatie van intra-epitheliale afwijkingen van de cervix<sup>7</sup>

**CIN2:** Cervicale intra-epitheliale neoplasie type 2, overeenkomend met matige dysplasie, beperkt tot basale gedeelte 2/3 van het cervicale epitheel.

**CIN3:** Cervicale intra-epitheliale neoplasie type 3, overeenkomend met ernstige dysplasie en kan verspreid zijn over de gehele dikte van het epitheel. Het wordt ook wel carcinoma-in-situ genoemd.

**AIS:** Adenocarcinoom in situ, een adenocarcinoom dat nog niet in andere weefsels doorgroeit. Bij aantasting van de dieper in het oppervlakteweefsel gelegen endocervicale klierbuisjes waarbij de normale rangschikking verloren gaat, is sprake van een adenocarcinoom.

**CIN2+** betekent CIN2 en ernstiger vormen van dysplasie, AIS en cervixcarcinoom.

**CIN3+** betekent CIN3 en ernstiger vormen van cervixcarcinoom.

In de richtlijn Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) wordt gesteld: "Wereldwijd en op Europees niveau beschouwen experts de cumulatieve detectie van CIN3 of de vermindering van de incidentie ervan als een zeer geschikte surrogaatmarker om de effectiviteit van nog te ontwikkelen nieuwe cervicale strategieën voor de preventie van cervixcarcinoom te beoordelen."<sup>7</sup> Als zowel CIN2+ als CIN3+ als eindpunt van een gerandomiseerd onderzoek worden toegepast, is er een dubbeltelling.<sup>7,8</sup> Hieronder zullen zowel de resultaten van de eindpunten CIN2+, CIN3+ en AIS worden genoemd, maar alleen de resultaten van CIN3+ worden aangehouden voor de plaatsbepaling van het Ge-Bu.

### Onderzoekspopulatie

Bij het samenstellen van de onderzoekspopulatie moet rekening gehouden worden met de leeftijd waarop vaccinatie wordt aangeboden. De effectiviteit van het vaccin is groter als patiënten nog niet in aanraking zijn geweest met HPV, dus voor de sexarche. Wanneer de vaccinatie later wordt gegeven, is het voor het interpreteren van de resultaten van onderzoek belangrijk vast te leggen of een patiënt al dan niet seksueel actief is en of patiënten op de hoogte zijn van de preventie van seksueel overdraagbare aandoeningen. Daarmee kan een gelijke verdeling worden gemaakt tussen de interventie- en de controlegroep. Bij voorkeur wordt in onderzoek uitgegaan van de populatie zoals deze in de praktijk voorkomt, dus vrouwen bij wie de infectiestatus niet bekend is (typical use in plaats van perfect use).

### Effectiviteit op eindpunt voorstadium kanker

In 2009 en 2016 was er nog geen direct bewijs dat HPV-vaccins ook daadwerkelijk beschermen tegen cervixcarcinoom.<sup>9,1</sup> Inmiddels is wel meer bekend over hoe effectief HPV-vaccins zijn in het voorkomen van voorstadia van cervixcarcinomen. Zowel het bivalente als het quadrivalente HPV-vaccin lijken bij jonge vrouwen effectief in de preventie van CIN3+-laesies ten opzichte van placebo.<sup>3,10</sup> Er werd geen vergelijkend onderzoek gepubliceerd naar het verschil in effectiviteit tussen bi- en quadrivalente vaccins. Het nonavalente vaccin werd in slechts één studie vergeleken met het quadrivalente vaccin.<sup>13</sup> In dit onderzoek lijkt het nonavalente geen meerwaarde te hebben. Vrijwel alle onderzoeken naar de HPV-vaccins werden gesponsord door de fabrikant. De onderzoeken naar de effectiviteit van HPV-vaccins in het voorkomen van voorstadia van cervixcarcinoom worden hieronder nader toegelicht.

### Meta-analyse bi- en quadrivalente HPV-vaccins

Een Cochrane-review en meta-analyse uit 2018 toonde dat er bewijs van hoge kwaliteit is voor de werkzaamheid

Tabel 1. In Nederland geregistreerde HPV-vaccins

Merk	Valentie	Opgenomen HPV-typen	Jaar van registratie
Cervarix®	bivalent	16, 18	2007
Gardasil®	quadrivalent	6, 11, 16, 18	2006
Gardasil 9®	nonavalent	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	2015



van bi- en quadrivalente vaccins tegen voorstadia van cervixcarcinoom bij vrouwen van 15 tot 26 jaar.<sup>3</sup> In deze meta-analyse werden 26 placebogecontroleerde fase 2- en 3-onderzoeken (totaal 73.428 vrouwen) geïncludeerd. De hier weergegeven resultaten zijn gebaseerd op de analyse van alle vrouwen, ongeacht leeftijd en zonder kennis van HPV-status bij vaccinatie (typical use). Alle in deze review ingesloten onderzoeken werden gesponsord door de industrie.

Zowel bij het bi- als het quadrivalente vaccin werd ten opzichte van placebo een statistisch significante afname gezien voor zowel CIN2+, CIN3+ als AIS (tabel 2). In de subgroep vrouwen tussen 24 en 46 jaar werd echter zowel bij het bi- als het quadrivalente vaccin geen statistisch significant verschil gevonden voor CIN2+. Voor CIN3+ en AIS werd geen onderscheid gemaakt in leeftijdsgroep.<sup>3</sup>

### Follow-up Costa Rica Vaccine Trial

In 2011 werd een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd waarin de werkzaamheid van het bivalente vaccin werd vergeleken met de effectiviteit van hepatitis A-vaccin bij 7.466 vrouwen van 18 tot 25 jaar.<sup>11,12</sup> Deze zogenoemde Costa Rica Vaccine Trial werd niet gesponsord door de farmaceutische industrie maar door het nationale kankerinstituut. De primaire uitkomstmaat was een langer dan één jaar aanhoudende infectie met HPV-type 16 of 18 (categorie C) en de resultaten werden bepaald met een per-protocolanalyse. Daarin werden alle vrouwen ingesloten die bij de aanvang van het onderzoek en bij de derde vaccinatie HPV-DNA-negatief waren voor de typen 16 en 18. De mediane duur van het onderzoek was 50,4 maanden.<sup>12</sup>

In 2020 werden de resultaten gepubliceerd van de follow-up van de Costa Rica Vaccine Trial.<sup>10</sup> Na afloop van de 4 jaar durende gerandomiseerde dubbelblinde fase van het onderzoek kregen alle vrouwen uit de HPV-

vaccinatiegroep de gelegenheid deel te nemen aan een niet-geblindeerde follow-up van nog eens 7 jaar. Daarnaast werd een nieuwe controlegroep gevormd van niet-gevaccineerde vrouwen. Deze groep werd zo samengesteld dat de besmettingsstatus overeenkwam met de groep met HPV-gevaccineerde vrouwen. In deze follow-up werd dus nog steeds gekeken naar de effectiviteit van het vaccin bij (min of meer) perfect use, en niet naar typical use. De primaire uitkomstmaat was een met histologisch onderzoek bevestigd CIN2+ of CIN3+ geassocieerd met een infectie met HPV-type 16 of 18. In totaal werden 2.635 vrouwen van de oorspronkelijke vaccinatiegroep ingesloten in de vaccinatiegroep en 2.836 in de nieuwe controlegroep.<sup>10</sup>

### Resultaten

Na 4 jaar werd het eerste gerandomiseerde dubbelblind onderzoek afgesloten. CIN2+ kwam voor bij 2 van de 3.727 vrouwen in de vaccingroep en 22 van de 3.739 vrouwen in de placebogroep. De vaccineffectiviteit was 90,9% (95%BI 61 tot 98) in de per-protocolanalyse.<sup>10</sup>

De cumulatieve incidentie van CIN2+ na een follow-up van 11 jaar was 0,08 (0,01 tot 0,29) per 100 vrouwen in de vaccinatiegroep en 3,06 (2,42 tot 3,86) per 100 vrouwen in de controlegroep. De vaccineffectiviteit komt hiermee op 97,4% (88,0 tot 99,6). De cumulatieve incidentie van CIN3+ na 11 jaar follow-up was 0,08 (0,01 tot 0,29) per 100 vrouwen in de vaccinatiegroep en 1,56 (1,11 tot 2,13) per 100 vrouwen in de controlegroep. De vaccineffectiviteit voor CIN3+ is 94,9% (73,7 tot 99,4). Correctie voor verschillen in leeftijd, aantal seksuele partners, burgerlijke staat en aantal zwangerschappen beïnvloedden de resultaten niet. De in dit onderzoek gevonden effectiviteit is hoger dan van de Cochrane-meta-analyse bij typical use (vaccinatie ongeacht HPV-status). Dit komt onder meer doordat in de Costa Rica Vaccine Trial alleen

**Tabel 2. Risico op door HPV-veroorzaakte cervicale laesies na ten minste 1 dosis HPV-vaccin ten opzichte van placebo, HPV-status voor vaccinatie onbekend<sup>a</sup>**

Vaccin	Eindpunt	Leeftijd bij vaccinatie (jaar)	RR (95%BI)	Aantal gevallen bij vaccin	Aantal gevallen bij placebo	Follow-up (maand)	
Bivalent of quadrivalent	CIN2+	15-26	0,46 (0,37-0,57)	278/17.404	596/17.448	36-44	
		24-45	0,74 (0,52-1,05) NS	53/4.602	72/4.598	43-45	
		>15	0,52 (0,41-0,67)	331/22.006	668/22.046	36-45	
	CIN3+		0,55 (0,45-0,67)	157/17.256	286/17.306	43-44	
		AIS		0,36 (0,17-0,78)	9/17.256	25/17.306	43-44
Quadrivalent	CIN2+	15-26	0,50 (0,42-0,59)	186/8.562	375/8.598	43	
		24-45	0,78 (0,44-1,37) NS	21/1.862	27/1.861	45	
		>15	0,57 (0,38-0,86)	207/10.424	402/10.459	43-45	
	CIN3+		0,54 (0,43-0,68)	106/8.562	198/8.598	43	
		AIS		0,40 (0,16-0,98)	6/10.396	16/10.434	43-45

werd gekeken naar CIN2+ en CIN3+ door HPV-typen 16 en 18 en alleen vrouwen werden geïncludeerd bij wie bij aanvang van het onderzoek geen besmetting met deze typen werd vastgesteld.<sup>10</sup>

### **Nonavalent versus quadrivalent HPV-vaccin**

In een door de industrie gesponsord gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werd het nonavalente vaccin vergeleken met het quadrivalente vaccin.<sup>13</sup> Één van de primaire uitkomstmaten was de effectiviteit ten aanzien van de gecombineerde incidentie van voorstadia van vulva-, vagina- of cervixcarcinoom, of deze carcinomen graad II of hoger, gerelateerd aan de HPV-typen die extra voorkomen in het nonavalente vaccin. In de studie werden 7.106 vrouwen tussen de 16 en 26 jaar ingesloten in een groep die het nonavalente vaccin kreeg toegediend en 7.109 vrouwen in de groep die het quadrivalente vaccin kreeg. De primaire uitkomst werd bepaald bij vrouwen zonder antistoffen tegen HPV bij aanvang van het onderzoek en met een negatieve PCR-test tot 7 maanden na de vaccinatie. Resultaten werden echter ook vastgesteld in de typical-use-groep, alle vrouwen van 16 tot 26 jaar ongeacht blootstelling aan HPV, en voor cervixcarcinoom afzonderlijk.

### **Resultaten**

Na 4 jaar werd CIN2 vastgesteld bij 2 van de 7.106 vrouwen in de nonavalente-vaccingroep en bij 32 van de 7.109 vrouwen in de quadrivalente-vaccingroep (RR 0,06 [95%BI 0,02 tot 0,26]). CIN3+ werd vastgesteld bij geen van de vrouwen in de nonavalente-vaccingroep en bij 8 vrouwen in de quadrivalente-vaccingroep. Dit verschil was niet significant (RR 0,06 [0,00 tot 1,02]).

### **Wanneer vaccinatie**

Er zijn geen gecontroleerde studies die kunnen aantonen dat vaccinatie voor de sexarche (wanneer nog geen besmetting met HPV kan hebben plaatsgevonden) effectiever is dan vaccinatie daarna. In de Cochrane-meta-analyse bleek de werkzaamheid van het bi- of quadrivalente vaccin met betrekking tot het risico op CIN3+ afwijkingen bij vrouwen met een negatieve DNA-HPV-test bij aanvang van het onderzoek hoog te zijn (RR 0,05 [95%BI 0,02 tot 0,14]). Hoger dan de effectiviteit bij vrouwen bij wie de HPV-status niet bekend is, zoals blijkt uit dezelfde Cochrane-meta-analyse (RR 0,55 [0,45-0,67]). Dit suggereert dat het HPV-vaccin effectiever is wanneer het wordt toegediend voor de sexarche.

### **Aantal doses**

Gegevens over de effectiviteit van HPV-vaccin zijn verkregen uit onderzoek waarbij 3 vaccindoses werden toegediend. Sinds 2014 zijn de vaccins echter geregistreerd met een schema met 2 doses voor de leeftijdsgroep van 9 tot en met 13 of 14 jaar (afhankelijk van het vaccin).<sup>4,14</sup> Gegevens over de effectiviteit van een schema met 2 doses zijn nog niet beschikbaar. Er zijn wel gegevens over de effectiviteit bij vrouwen die 3 doses hadden moeten ontvangen, maar er slechts 1 of 2 ontvangen hebben.<sup>15,16,3</sup>

In de PATRICIA-studie is in een subanalyse het effect vergeleken van drie doses ten opzichte van een of twee doses. Wanneer 3 doses werden toegediend was het relatieve risico op CIN3+ vanwege HPV 16 of 18 0,20 (95%BI 0,04 tot 0,91), en na toediening van 1 of 2 doses 0,04 (0,00 tot 0,74).<sup>3</sup> De Gezondheidsraad acht het nog niet voldoende bewezen dat 2 doses effectief zijn maar verwacht op grond van de bestaande bewijzen dat dit in de praktijk wel zo zal zijn.<sup>16</sup>

### **Effectiviteit bij reductie ziektebelasting**

Uit gerandomiseerd onderzoek kan dus worden geconcludeerd dat zowel het bivalente als het quadrivalente HPV-vaccin effectief lijken in de preventie van CIN3+-laesies. Na introductie van de vaccins kan de effectiviteit van een vaccinatie op twee niveaus gesteund worden:

1. de reductie van de ziektebelasting binnen een gevaccineerde populatie buiten een onderzoeksetting, ook wel aangeduid met de term vaccineffectiviteit
2. de reductie van ziektebelasting in de gehele populatie (populatie-effect), na invoering van een vaccinatieprogramma, ook wel aangeduid met de term vaccinimpact.

### **Directe vaccineffectiviteit**

Drie observationele studies over directe effectiviteit en impact van HPV-vaccinatie ondersteunen de resultaten van de effectiviteitsstudies. Het Zweedse cohortonderzoek wordt besproken vanwege de grote schaal waarop de effectiviteit werd onderzocht. De twee cohorten uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) geven inzicht in de Nederlandse situatie.

### **Zweeds cohortonderzoek**

Een Zweeds cohortonderzoek vond een kleiner risico op cervixcarcinomen bij vrouwen die gevaccineerd werden met het quadrivalente vaccin.<sup>17</sup> Het cohort bestond uit 1.672.983 meisjes en vrouwen van 10 tot 30 jaar (tussen 2006 en 2017) woonachtig in Zweden, die niet eerder tegen HPV waren gevaccineerd en geen cervixcarcinoom hadden. Van deze groep kregen 527.871 meisjes en vrouwen minimaal één HPV-vaccinatie gedurende de studieperiode. Cervixcarcinoom werd in de vaccinatiegroep bij 19 vrouwen en in de groep niet-gevaccineerden bij 538 vrouwen vastgesteld. De cumulatieve incidentie van cervixcarcinoom was 47 gevallen per 100.000 bij gevaccineerde vrouwen en 94 gevallen per 100.000 bij niet-gevaccineerde vrouwen (incidentieratio 0,73 [95%BI 0,47 tot 1,14]). Een nadeel van cohortonderzoek is het risico op confounding. Het ontwikkelen van cervixcarcinoom is namelijk ook geassocieerd met andere factoren, vooral leefstijlfactoren zoals roken. De onderzoekers hebben hiervoor gecorrigeerd door mogelijk beïnvloedende factoren (zoals leeftijd tijdens follow-up, geboorteland van moeder, hoogste opleiding van ouders, inkomen, voorgeschiedenis van kanker bij moeder) mee te nemen in de analyse. Na correcties voor deze factoren was de incidentieratio 0,37 (0,21 tot 0,57). Na stratificatie bleek de incidentieratio 0,12 (0 tot 0,34) bij vaccinatie bij vrouwen jonger dan 17 jaar en 0,47 (0,27 tot 0,75) bij vaccinatie bij vrouwen tussen de 17 en 30 jaar.<sup>17</sup>

### Twee Nederlandse cohorten

In een Nederlands onderzoek van het RIVM bleek na zes jaar een directe effectiviteit van het bivalente vaccin van 97,7% (95%BI 83,5 tot 99,7%) tegen persisterende infecties ( $\geq 6$  maanden) met HPV-typen 16 en 18. In dit prospectieve cohortonderzoek vulden 1.635 meisjes, uitgenodigd voor een inhaalvaccinatie bij een leeftijd van 14 tot 16 jaar, jaarlijks een vragenlijst in en namen zelf een HPV-test af. Ongeveer de helft van de meisjes liet zich volledig vaccineren. De geschatte effectiviteit werd gecorrigeerd voor leeftijd, urbanisatiegraad, roken, anticonceptiegebruik en seksueel gedrag. De gepoolde effectiviteit tegen persisterende infecties met HPV-typen 31, 33 en 45 was 61,8% (16,7 tot 82,5%).<sup>18</sup>

In een tweede cohortonderzoek van het RIVM was de effectiviteit van vaccinatie met het bivalente vaccin 89,9% (81,7 tot 94,4%) tegen genitale infecties met HPV-typen 16 en 18. De geschatte effectiviteit werd gecorrigeerd voor etniciteit, opleiding, roken, anticonceptiegebruik en seksueel gedrag. Dit cohort werd gehaald uit een onderzoek onder bezoekersters van een SOA-kliniek die een vaccinatie aangeboden kregen. De 1.087 vrouwen van 16 tot 24 jaar ontvingen tweemaal een vragenlijst en een zelftest voor HPV. Van deze vrouwen liet 60% zich vaccineren en was 53% HPV-positief. Naast effectiviteit tegen HPV-typen 16 en 18 werd ook effectiviteit aangetoond bij HPV-type 45 (91%), type 35 (57%), type 31 (50%) en type 52 (37%).<sup>19</sup>

### Populatie-effect

In een systematische review en meta-analyse werd onderzocht wat de impact van vaccinatie met het bi- of quadrivalente vaccin was op populatieniveau.<sup>20</sup> Er werd gekeken naar het relatieve risico op HPV-gerelateerde uitkomstmaten (genitale HPV-infectie, anogenitale wratten, CIN2+) 4 en 8 jaar na vaccinatie ten opzichte van de periode voor vaccinatie. In het onderzoek werden 65 publicaties van 40 onderzoeken uit 14 hoge-inkomenslanden geïncludeerd. In 86% van de gevallen werden alleen meisjes en vrouwen gevaccineerd met drie doses van het bivalente of quadrivalente vaccin.<sup>20</sup>

De systematische review toonde 5 tot 9 jaar na vaccinatie een afname van CIN2+ van 51% (RR 0,49 [95%BI 0,42 tot 0,58]) bij meisjes van 15 tot 19 jaar en van 31% (RR 0,69 [0,57 tot 0,84]) bij vrouwen van 20 tot 24 jaar (figuur 2). De review liet bovendien zien dat de vaccinatie-effecten toenamen in de landen waar meer dan helft zich liet vaccineren en waar ook inhaalcampagnes werden georganiseerd.

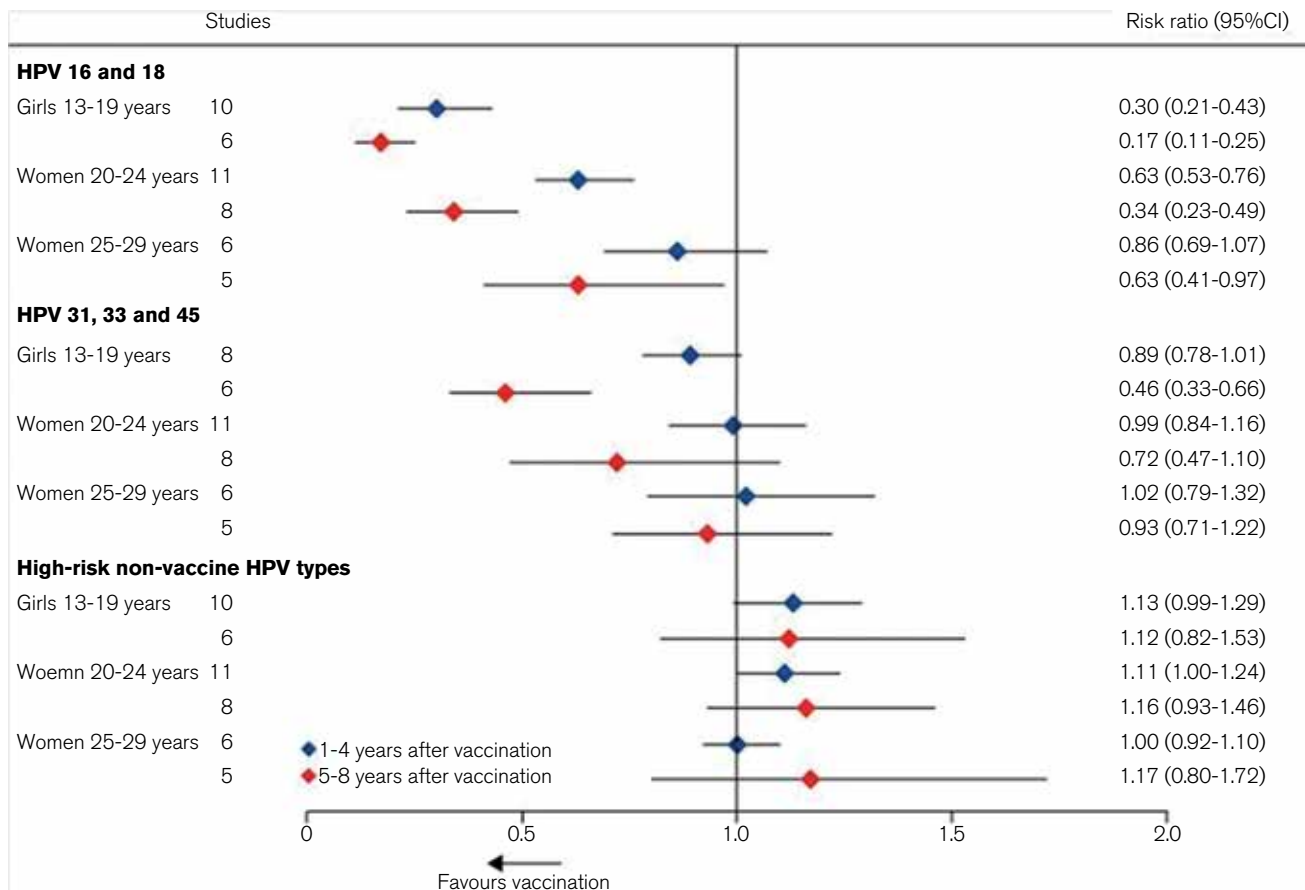
### Resultaten

De onderzoekers vonden een duidelijke afname in prevalentie van HPV-typen 16 en 18 (figuur 1).

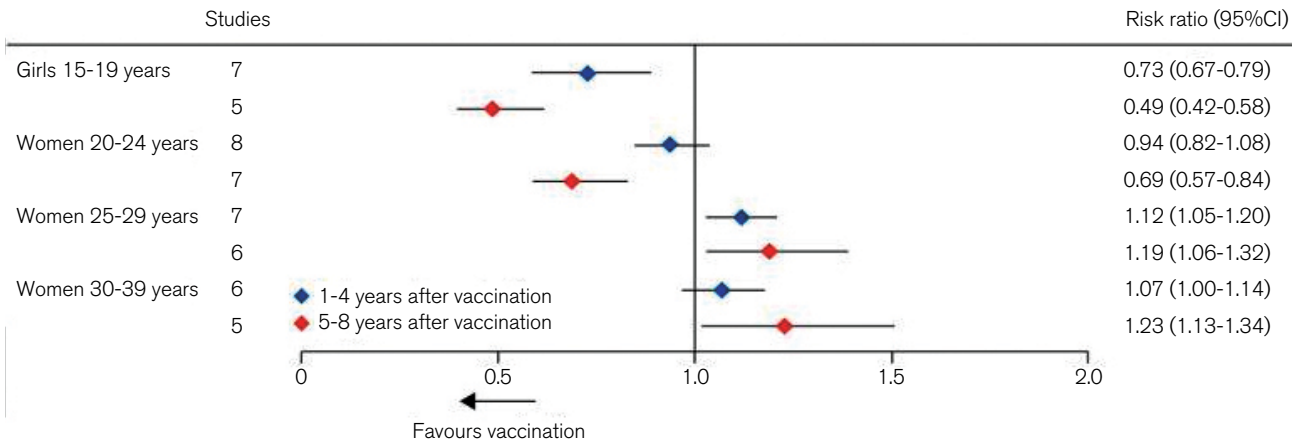
### Groepsimmunitet

Een van de doelen van het vaccineren van meisjes tegen HPV is het bereiken van groepsimmunitet waardoor ook

**Figuur 1. Verandering in prevalentie van HPV-infectie tussen pre- en postvaccinatie periode<sup>20</sup>**



**Figuur 2. Verandering in gevonden CIN2+ tussen pre- en postvaccinatie periode<sup>20</sup>**



Overgenomen uit The Lancet, 394/10197, Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. 497-509, Copyright 2019, met toestemming van Elsevier.

jongens beschermd zouden zijn tegen HPV. In Nederland bleek na invoering van de HPV-vaccinatie dat de prevalentie van infecties met HPV-typen 16 en 18 onder 16- tot 24-jarige vrouwen die een SOA-kliniek bezochten, daalde van 23% in 2009 naar 15% in 2015. Tegelijkertijd daalde ook de prevalentie onder (niet-gevaccineerde) heteroseksuele mannen (16-24 jaar) van 17% naar 11%. Dit lijkt een aanwijzing voor groepsbescherming.<sup>19</sup>

Een Schotse retrospectieve populatiestudie toonde 8 jaar na vaccinatie van meisjes van 12 en 13 jaar met het bivalente vaccin een reductie van 89% (95%BI 81 tot 94) van CIN3+. De effectiviteit tegen CIN3+ was hoger bij de meisjes die werden gevaccineerd op 12 of 13-jarige leeftijd (86% [75 tot 92]) dan bij meisjes gevaccineerd met 17 jaar (51% [28 tot 66]). In de jongste cohorten vonden de onderzoekers ook een reductie bij de niet-gevaccineerde vrouwen.<sup>21</sup>

**Bijwerkingen**

Onderzoek vindt geen verschil in het aantal ernstige bijwerkingen, zoals bijwerkingen die resulteerden in overlijden, tussen HPV-vaccins en placebo.

**Onderzoek naar bijwerkingen**

**Koreaans cohort**

In 2021 beschrijven Koreaanse onderzoekers de resultaten van een cohortonderzoek waarbij een immunisatieregister werd gekoppeld aan het nationale gezondheidsregister.<sup>22</sup> In dit onderzoek werden 441.399 gevaccineerde meisjes (11 tot 14 jaar) opgenomen, van wie 382.020 meisjes werden gevaccineerd met een HPV-vaccin (86.655 bivalent, 295.365 quadrivalent, in totaal 516.476 doses) en 59.379 meisjes met een vaccin (87.099 doses) tegen Japanse encefalitis, of tetanus, difterie en kinkhoest. Op basis van literatuuronderzoek werden 33 na vaccinatie ontstane ziekten (5 op het gebied van endocrinologie, 4 maag-darmziekten, 4 arteriële en veneuze cardiovasculaire ziekten, 5 auto-immuunziek-

ten, 2 hematologische ziekten, 2 dermatologische ziekten, 10 neurologische ziekten en tuberculose) geselecteerd die een mogelijke bijwerking van HPV-vaccinatie zouden kunnen zijn. Na correctie bleek alleen migraine meer voor te komen in de groep van HPV-vaccinatie. De gecorrigeerde 'rate ratio' voor migraine was 1,11 (95%BI 1,02 tot 1,22).<sup>22</sup>

**Cochrane-review**

Een Cochrane-review en meta-analyse uit 2018 onderzocht naast de effectiviteit van HPV-vaccinatie ook de bijwerkingen.<sup>3</sup> Deze review bekeek 23 onderzoeken met bi- en quadrivalente vaccins. In de HPV-vaccingroep werden 611 ernstige bijwerkingen per 10.000 vrouwen gerapporteerd versus 605 per 10.000 vrouwen in de controlegroep (RR 1,01 [95%BI 0,92 tot 1,07], hoge kwaliteit van bewijs). Er werd eveneens geen verschil in mortaliteit gevonden (13 vs. 11 per 10.000 vrouwen, voornamelijk bij vrouwen > 28 jaar).<sup>3</sup> Voor deze sterfte kon geen patroon van oorzaak dan wel timing ten opzichte van de vaccinatie worden vastgesteld. Vrouwen die het HPV-vaccin kregen toegediend, rapporteerden meer lokale reacties en pijn rond de vaccinatieplaats.<sup>3</sup>

**Bijwerkingencentrum Lareb**

Vanaf de aanvang van het Rijksvaccinatieprogramma in 2009 tot 2016 heeft Lareb 1.436 meldingen van mogelijke bijwerkingen na vaccinatie tegen HPV ontvangen, waaronder 346 meldingen met een duur van tenminste twee maanden. Het ging hierbij om 4 tot 8 meldingen per 10.000 gevaccineerde meisjes. De twee meest voorkomende meldingen waren moeheid en hoofdpijn. In de 346 meldingen van bijwerkingen met een duur van tenminste twee maanden werd langdurige vermoeidheid het meest genoemd (n=256). In 2012 en vooral in 2015 was er na aandacht voor bijwerkingen in de media, een toename in meldingen waarbij het niet alleen ging om kortdurende verschijnselen zoals hoofdpijn of duizeligheid, maar ook om langdurende verschijnselen zoals vermoeidheid.<sup>23,24</sup> Op 29 december

2020 was het totale aantal meldingen naar 1.827 gestegen. Het aantal meldingen is op dit moment dalende.<sup>25</sup>

### Chronisch vermoeidheidssyndroom

In een retrospectief cohortonderzoek bij 69.429 gevaccineerde Nederlandse meisjes van 12 tot 16 jaar werd de mogelijke associatie tussen vaccinatie en het chronisch vermoeidheidssyndroom, vermoeidheid die tussen 3 en 6 maanden duurt of een langer dan 6 maanden durende vermoeidheid onderzocht. Met behulp van huisartsendatabanken werd het aantal klachten van vermoeidheid in de periode voor en na vaccinatie vergeleken. Er bleek geen relatie tussen vaccinatie en de moeheidsklachten.<sup>26</sup> Ook in een Noorse populatie werd het ontbreken van een relatie beschreven.<sup>27</sup>

### POTS en CRPS

In 2016 werd in een artikel in het Ge-Bu uitgebreid ingegaan op de kritiek van een aantal wetenschappers van het Noorse Cochrane-centrum op een rapport van het EMA waar geen causaal verband werd gevonden tussen het HPV-vaccin en de bijwerkingen postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) en het complexe regionale pijnsyndroom (CRPS).<sup>1</sup> De twee belangrijkste aanwijzingen voor EMA om een causaal verband af te wijzen, waren dat er geen scherpe definities waren van de ziektebeelden en er geen verschil in incidentie tussen gevaccineerden en vergelijkbare populaties werd gevonden.<sup>28</sup>

Omdat de reactie van het EMA op de kritiek voor hen onvoldoende overtuigend was, dienden de Noorse wetenschappers een klacht in over de onafhankelijkheid en transparantie van het EMA bij de Europese ombudsman.

In 2017 heeft de Europese ombudsman de klacht ongegrond verklaard. Het EMA had de procedures correct gevolgd. Volgens de ombudsman werd het onderzoek naar het wetenschappelijke bewijs van POTS en CRPS bij HPV-vaccinatie compleet en onafhankelijk uitgevoerd.<sup>29</sup>

### Zwangerschap en lactatie

Vaccinatie tegen HPV tijdens de zwangerschap wordt afgeraden, omdat er onvoldoende gegevens uit onderzoek zijn om de veiligheid voor de ongeboren vrucht te garanderen.<sup>5,6,4</sup> In de eerder beschreven Cochrane-review werd geen verhoogd risico gevonden op spontane abortus (1.618 versus 1.424/10.000, RR 0,88 [95%BI 0,68 tot 1,14]) of zwangerschapsafbreking (931 versus 838/10.000, RR 0,90 [0,80 tot 1,02]) in vergelijking met een placebo. De kwaliteit van het gevonden bewijs was hoog. De effecten van vaccinatie op het ontstaan van congenitale afwijkingen en doodgeboorte waren respectievelijk RR 1,22 (0,88 tot 1,69) en RR 1,12 (0,68 tot 1,83).<sup>3</sup>

Op grond van gegevens uit onderzoek geeft de productinformatie van Gardasil aan dat vaccinatie door kan gaan tijdens de periode van borstvoeding.<sup>5,6</sup> Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens wordt tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden te vaccineren met Cervarix.<sup>4</sup>

## Achtergrondinformatie

### Cijfers rondom HPV

De website van het RIVM geeft een overzicht van diverse cijfers rondom HPV en cervixcarcinoom (<https://www.rivm.nl/hpv-humaan-papillomavirus/feiten-en-cijfers>). 80 tot 90% van de mensen maken eens in hun leven een HPV-besmetting door. Per jaar sterven gemiddeld 310 vrouwen en 190 mannen door HPV. Het aantal gevallen van kanker veroorzaakt door HPV is 970 per jaar bij vrouwen en 480 bij mannen.

### Berekening vaccineffectiviteit

De effectiviteit van een vaccin wordt berekend op grond van de verminderde kans die gevaccineerden hebben op het krijgen van een infectie:

$$\frac{\text{absoluut risico ongevaccineerden} - \text{absoluut risico gevaccineerden}}{\text{absoluut risico ongevaccineerden}} \times 100\%$$

### Rijksvaccinatieprogramma

In het huidige Rijksvaccinatieprogramma wordt het bivalente vaccin aangeboden aan meisjes in het jaar dat ze 13 worden. Deze meisjes worden twee keer gevaccineerd. Tussen de twee vaccinaties zit een periode van een half jaar. Meisjes van 15 jaar en ouder die de vaccinatie willen, worden drie keer gevaccineerd met het bivalente vaccin.

Vanaf 2022 krijgen alle kinderen, meisjes én jongens, van 9 jaar een uitnodiging voor een HPV-vaccinatie. Zij die het vaccin hebben gemist, krijgen nog een keer de kans om deze in te halen wanneer ze 14 of tussen de 16 en 17 jaar oud zijn. Daarnaast krijgen jongeren van 18 tot 26 jaar (mannen en vrouwen) de mogelijkheid zich alsnog te laten vaccineren.<sup>16</sup>

### Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad (GR) is van mening dat de hoge mate van effectiviteit, het consistente patroon in verschillende landen, de grotere effecten in jongere populaties en bij een hogere vaccinatiegraad, er sterk op wijzen dat reducties in HPV-gerelateerde uitkomsten het gevolg zijn van vaccinatie.<sup>16</sup> Vaccinatie leidde ook tot reducties in HPV-gerelateerde uitkomsten bij niet-gevaccineerde vrouwen en jongens en mannen, wat een sterke aanwijzing is voor groepsbescherming. De GR verwacht dat vaccinatie ook bij jongens en mannen effectief zal zijn, omdat de werkzaamheid bij deze groepen vergelijkbaar is met die van vrouwen. Daarnaast kan de totale effectiviteit van vaccinatie worden vergroot wanneer ook jongens en mannen gevaccineerd zouden worden, omdat deze groep dan direct beschermd is en de mate van groepsbescherming toeneemt.<sup>16</sup>

### Onderzoeksdetails

#### Cochrane-review en meta-analyse<sup>3</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):**

- met histologisch onderzoek bevestigde matig tot ernstige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN2, CIN3, AIS) geassocieerd met de HPV-typen die in het onderzochte vaccin voorkomen
- invasief cervixcarcinoom
- bijwerkingen
- mortaliteit
- uitkomsten van zwangerschap (met name congenitale afwijkingen)

**Insluitingscriteria:** onderzoeken met vrouwelijke deelnemers (geen leeftijdsrestrictie) en aan het begin van het onderzoek:

- afwezigheid van infectie met hoogrisico-HPV-typen
- afwezigheid van infectie met HPV-typen die in het te onderzoeken vaccin voorkomen
- zowel wel als niet aanwezige HPV-infectie

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** studies met mannen, tenzij er afzonderlijke resultaten beschikbaar waren van de vrouwelijke kandidaten, specifieke doelgroepen zoals immuungecompromitteerden

**Aantal geanalyseerde artikelen:** totaal 1.797, waarvan 146 bekeken op geschiktheid, 56 geïnccludeerd in de review en 26 unieke onderzoeken geïnccludeerd in de meta-analyse

**Aantal patiënten:** 73.428 vrouwen

**Financiering:** Scientific Institute of Public Health (Belgium), National Institute for Health Research (Verenigd Koninkrijk), National Institute for Health Research (UK), NHS Cochrane Programme Grant Scheme CPG-506, European Cancer Network and the European Co-operation on development and implementation of Cancer screening and prevention, Belgian Foundation Against Cancer (Belgium), IWT (Institute for the Promotion of Innovation by Science and Technology in Flanders, Brussels, project number 060081), CoheaHr Network (Comparing Health Services Interventions for the Prevention of HPV-Related Cancer) (grant number 603019) funded by the 7th Framework Programme of DG Research and Innovation, European Commission (Brussels), Belgium

**Belangenverstrengeling:** gemeld door 3 van de 4 auteurs

**Follow-up Costa Rica Vaccine Trial<sup>10</sup>**

**Onderzoeksnaam:** Costa Rica Vaccine trial (CVT)

**Opzet:** open-label follow-up van een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek

**Insluitingscriteria:** gezonde vrouwen (18-25 jaar), geen cytologische of HPV screening

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** zwangerschap, lactatie

**Interventie:** bivalent HPV-vaccin versus geen vaccinatie. De controlegroep kwam qua besmettingsstatus overeen met de HPV-vaccingroep

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** CIN2+ en CIN3+ geassocieerd met HPV-infectie met type 16

of 18. Na het vier jaar durende initiële onderzoek werden de gevaccineerde vrouwen nog 7 jaar gevolgd en vergeleken met een nieuwe controlegroep van ongevaccineerde vrouwen

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten:** 2.635 in de vaccinatiegroep, 2.836 in de controlegroep

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov NCT00867464

**Financiering:** US National Cancer Institute

**Belangenverstrengeling:** 3 van de 21 auteurs

**Nonavalent- versus quadrivalent vaccin<sup>13</sup>**

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uitgevoerd in meerdere landen en onderzoekscentra

**Insluitingscriteria:** gezonde vrouwen van 16 tot 26 jaar zonder cytologische en histologische cervixafwijkingen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** immuungecompromitteerden

**Interventie:** nonavalent vaccin versus quadrivalent vaccin (1:1)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** gecombineerde incidentie van vulva-, vagina- of cervixcarcinoom graad II of hoger, of voorstadia daarvan, gerelateerd aan de HPV-typen die extra voorkomen in het nonavalente vaccin, looptijd 4 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 14.000 vrouwen, nodig om na een mediane follow-up van 30 maanden minimaal 30 eindpunten te bereiken in de per-protocolgroep

**Randomisatie:** 'online interactive voice response system'

**Geanalyseerde populatie:** per-protocol

**Aantal ingesloten patiënten:** tussen 2007 en 2009 werden 14.840 gezonde vrouwen gerandomiseerd. Uitval in de nonavalente-vaccingroep 1.252/7.106 vrouwen en in de quadrivalente-vaccingroep 1.222/7.109 vrouwen. Belangrijkste redenen: 'lost to follow-up' en terugtrekken toestemming

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov NCT00543543

**Financiering:** Merck&Co, de producent van de vaccins

**Belangenverstrengeling:** 25 van de 28 auteurs

**Systematische review en meta-analyse populatie-effect<sup>19</sup>**

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):** relatief risico van de prevalentie/incidentie van HPV-eindpunten voor en na vaccinatie onder de algemene bevolking

**Insluitingscriteria:** onderzoeken naar het verschil van incidentie of prevalentie van tenminste één HPV-eindpunt (genitale infecties, anogenitale wratten, histologisch bewezen CIN2+) tussen pre- en post-vaccinatieperiodes in de algemene bevolking. Voor het eindpunt CIN2+ werden alleen gescreende vrouwen meegenomen om vertekening van het resultaat door gewijzigde screeningsprocedures te voorkomen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** onderzoek met verschillende selectiecriteria in de pre- en

postvaccinatieperiode of een afwijkende populatie in de pre- of postvaccinatieperiode. Resultaten uit gerandomiseerd onderzoek, of ontbreken van resultaten uit de pre-vaccinatieperiode

**Aantal geanalyseerde artikelen:** totaal 1.702 bekeken op geschiktheid, 65 geïncludeerd in de analyse (40 unieke onderzoeken)

**Aantal patiënten:** > 60 miljoen vrouwen

**Financiering:** WHO, Canadian Institutes of Health Research, Fonds de recherche du Québec – Santé

**Belangenverstrengeling:** geen van de auteurs

#### Literatuurreferenties

- Akbarali S, de Vries Tj. Vaccinatie tegen humaan papillomavirus. *Gebu.* 2016;50(10):112-122.
- World Health Organization. webpagina Cervical Cancer. Via: [www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](http://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1). Geraadpleegd op 03-03-2021.
- Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 9;5(5):CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- European Medicines Agency. Productinformatie Cervarix®. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd op 03-03-2021.
- European Medicines Agency. Productinformatie Gardasil®. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd op 03-03-2021.
- European Medicines Agency. Productinformatie Gardasil 9®. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd op 03-03-2021.
- NVOG, NVVP, NVVM. Richtlijn Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Bijlage classificatie CIN. 12 november 2015. Via: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cin\\_ais\\_en\\_vain/algemeen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cin_ais_en_vain/algemeen.html). Geraadpleegd op 09-03-2021.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. HPV PATRICIA Study Group. 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. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e1.
- Bijl D. Vaccinatie tegen Humaan papillomavirus. *Gebu.* 2009;43(7):69-76.
- Porras C, Tsang SH, Herrero R, Guillén D, Darragh TM, Stoler MH, et al. Costa Rica Vaccine Trial Group. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1643-1652. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30524-6.
- Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Costa Rica Vaccine Trial (CVT) Group. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine.* 2008 Sep 2;26(37):4795-808. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.002.
- Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Costa Rica Vaccine Trial Group. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov.* 2011 Oct;1(5):408-19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0131.
- Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2143-2159. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Wijziging HPV-vaccinatieschema: 1 prik minder. Bulletin. 26-02-2014. Via: <https://www.rivm.nl/wijziging-hpv-vaccinatieschema-1-prik-minder>.
- Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mwanji G, Kreimer AR, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine.* 2020 Feb 5;38(6):1302-1314. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. Advies aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Den Haag: Gezondheidsraad, 19 juni 2019. Publicatienr. 2019/09. Via: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/06/19/vaccinatie-tegen-hpv>. Geraadpleegd op 09-03-2021.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
- Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenberg PJ, Meijer CJLM, de Melker HE. High Effectiveness of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Incident and Persistent HPV Infections up to 6 Years After Vaccination in Young Dutch Women. *J Infect Dis.* 2018 Apr 23;217(10):1579-1589. doi: 10.1093/infdis/jiy067.
- Woestenberg PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, et al. Medical Microbiological Laboratories and the Public Health Services. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis.* 2018 Jan 4;217(2):213-222. doi: 10.1093/infdis/jix582.
- Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019 Apr 3;365:l1161. doi: 10.1136/bmj.l1161.
- Yoon D, Lee JH, Lee H, Shin JY. Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ.* 2021 Jan 29;372:m4931. doi: 10.1136/bmj.m4931.

23. Bijwerkingencentrum Lareb. Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix®. December 2015. Via: [https://databankws.lareb.nl/Downloads/Lareb\\_rapport\\_HPV\\_dec15\\_03.pdf](https://databankws.lareb.nl/Downloads/Lareb_rapport_HPV_dec15_03.pdf). Geraadpleegd op 09-03-2021.
24. Bijwerkingencentrum Lareb. Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix®. Update 2016. Via: [https://www.lareb.nl/media/n0kp5v00/cervarix\\_31102016.pdf](https://www.lareb.nl/media/n0kp5v00/cervarix_31102016.pdf). Geraadpleegd op 09-03-2021.
25. Bijwerkingencentrum Lareb. Via: <https://www.lareb.nl/nl-nl/databank/result?drug=CERVARIX%20%28PAPILLOMAVIRUS-VACCIN%29&formGroup=Suspensie%20voor%20injectie&at-c=J07BM02>. Geraadpleegd op 30-12-2020.
26. Schurink-Van't Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NAT, van de Putte EM, Ter Wolbeek M, Nijhof SL, et al. No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls. *Vaccine*. 2018 Oct 29;36(45):6796-6802. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.019.
27. Feiring B, Laake I, Bakken IJ, Greve-Isdahl M, Wyller VB, Håberg SE, et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine*. 2017 Jul 24;35(33):4203-4212. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.031.
28. European Medicines Agency. Persbericht EMA. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. 20 november 2015. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots_en.pdf). Geraadpleegd op 20-05-2021.
29. Europese Ombudsman. Decision in case 1475/2016/JAS on the European Medicines Agency's handling of the referral procedure relating to human papillomavirus (HPV) vaccines. Via: <https://www.ombudsman.europa.eu/nl/decision/en/84736>. Geraadpleegd op 09-03-2021.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2180, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629