

# Het quadrivalent vaccin tegen humaan papillomavirus ook voor mannen?

Duiding: P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

Referentie: Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364:401-11.

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van het quadrivalent HPV-vaccin om humaan papilloma virus (HPV) infecties en de klinische symptomen als gevolg van HPV bij mannen te voorkomen?

## Achtergrond

Het HPV is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van genitale en anale wratten en kan bij mannen leiden tot carcinoom van de penis, anus en orofarynx<sup>1</sup>. Genitale infecties komen evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. De meerderheid van de baarmoederhalscarcinomen en intra-epitheliale letsels hebben een verband met de HPV-types 16 en 18 en de meeste genitale wratten met de HPV-types 6 en 11. Het quadrivalent vaccin biedt bescherming tegen de HPV-types 6, 11, 16 en 18 en is bij vrouwen effectief voor de preventie van persisterende infecties en genitale aandoeningen als gevolg van deze HPV-types. In deze studie wil men de werkzaamheid onderzoeken van het quadrivalent vaccin tegen anogenitale infecties en genitale wratten veroorzaakt door de HPV-types 6, 11, 16 en 18 bij jongens en mannen van 16 tot 26 jaar.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: leeftijd tussen 16 en 23 jaar en in hun leven reeds één tot vijf vrouwelijke partners gehad voor heteroseksuele jongens en mannen (n=3 463); leeftijd tussen 16 en 26 jaar en 1 tot 5 mannelijke partners voor homoseksuele jongens en mannen (n=602)
- exclusiecriteria: genitale wratten of letsels niet veroorzaakt door het HPV.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- randomisatie over het quadrivalent vaccin (bestaande uit viruslike partikels van HPV-6, 11, 16 en 18 toegevoegd aan het adjuvans aluminiumhydroxide) (n=2 032) of placebo (n=2 033) op dag één, maand twee (± drie weken) en maand zes (± vier weken)
- bij inclusie bloedafname met HPV-serologie en anogenitaal uitstrijkje/biopsie
- controlebezoek op dag 1 en in de maanden 7, 12, 18, 24, 30 en 36 met biopsie bij vermoeden van HPV-gerelateerde letsels of andere letsels zonder bekende oorzaak, PCR-onderzoek naar HPV-DNA en systematische uitstrijkjes van penis, scrotum, perineale en peri-anaale streek (en intra-anaale voor de homoseksuele mannen)
- gemiddelde opvolgingsduur van 2,9 jaar.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van externe genitale letsels (penis, scrotum, peri-anaal) door HPV 6, 11, 16 of 18

- secundaire uitkomstmaten: incidentie van persisterende HPV-infectie, op basis van anogenitaal uitstrijkje of biopsie zes (± 1) maanden na de volledige vaccinatie; incidentie van externe genitale letsels veroorzaakt door eender welk HPV-type
- **modified intention to treat analyse** (mITT) met inclusie van alle patiënten (zowel wel als geen HPV-letsels of seropositief voor HPV bij inclusie) die minstens één dosis van het vaccin toegediend kregen en met minstens één opvolgbezoek
- per protocol analyse bij de mannen die seronegatief waren op dag één, van dag één tot maand zeven PCR-negatief waren zowel op biopsie als op uitstrijkje, de drie doses van het vaccin kregen, na maand zeven één of meerde opvolgbezoeken hadden en nergens afweken van het onderzoeksprotocol.

### Resultaten

- 175 patiënten gerandomiseerd maar niet opgenomen in de **modified intention to treat analyse** (82 in de gevaccineerde groep, 93 in de placebogroep)
- seroconversie voor alle HPV-types bij 97,4% van de patiënten
- resultaten: *zie tabel*
- ongewenste effecten: 69% in de gevaccineerde groep, 64% in de placebogroep; vooral pijn op de injectieplaats (60,1% in de gevaccineerde groep versus 53,7% in de placebogroep,  $p < 0,001$ ).

### Besluit van de auteurs

Bij jongens en mannen tussen 16 en 26 jaar voorkomt het quadrivalent HPV-vaccin infectie met HPV-6, 11, 16 en 18 en de ontwikkeling van HPV-gerelateerde externe anogenitale letsels.

Tabel. Werkzaamheid van het vaccin versus placebo voor de primaire en secundaire uitkomstmaten, volgens intention to treat analyse en volgens per protocol analyse.

|                         |   | mITT-analyse (n=4 055)<br>(95% BI) | Per protocol analyse (n=2 805)<br>(95% BI) |
|-------------------------|---|------------------------------------|--|
| Primaire uitkomstmaat   | Vermindering van externe genitale letsels   | 60,2% (40,8 tot 73,8)              | 83,8% (61,2 tot 94,4)                      |
|                         | Vermindering van letsels door HPV-types 6, 11, 16, 18                               | 65,5% (45,8 tot 78,6)              |  |
|                         | Vermindering van genitale en peri-anaale wratten veroorzaakt door HPV-6 en 11       | 67,2% (47,3 tot 80,3)              | 89,4% (65,5 tot 97,9)                      |
|                         | Vermindering van intra-epitheliale letsels  | NS                                 | geen letsels in de gevaccineerde groep     |
| Secundaire uitkomstmaat | Vermindering van de incidentie van persisterende infectie met alle HPV-vaccin types | 47,8% (36 tot 57,6)                | 68,3% (57,1 tot 76,9)                      |

## Methodologische beschouwingen

De **power**berekening is duidelijk beschreven in de publicatie en het vooropgestelde aantal patiënten is bereikt. De werkzaamheid van het HPV-vaccin was reeds onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie<sup>2</sup>. Voor de vier HPV-types bedroeg de seroconversie >99%. De keuze van Giuliano et al. voor een werkzaamheid van het vaccin van meer dan 20% of van meer dan 0% in de homoseksuele groep is dus zeer verwonderlijk. Om het effect van het vaccin te meten gebruikte men alleen virologische of klinische evaluatiecriteria. De immunogeniteit van het HPV-vaccin kan niet gelijkgesteld worden aan de werkzaamheid van het vaccin, hoofdzakelijk omdat er geen verband is aangetoond tussen de hoogte van de antistofniveaus en de bescherming tegen een HPV-infectie of tegen de ontwikkeling van intra-epitheliale letsels en/of kanker. De auteurs pasten een intention to treat analyse en een per protocol analyse toe. Een intention to treat analyse verdient de voorkeur, omdat deze de oorspronkelijke verdeling bij randomisatie behoudt en de kans op vertekening vermindert door patiënten die in de loop van de studie uitvallen niet te excluderen, wat in een per protocol analyse wel gebeurt<sup>3</sup>. In hun intention to treat analyse excluderen Giuliano et al. echter wel heel wat patiënten. Het gaat hier dus om een modified intention to treat analyse. Ontbrekende gegevens hebben ze ook niet vervangen (geen **imputatie**).

De resultaten zijn weergegeven in de vorm van een relatief risico en geven dus geen idee over de absolute risicoreductie. De gegevens over intra-epitheliale letsels waren niet in het protocol voorzien. Het is verwonderlijk dat in de opvolgbezoeken niet gesproken is over adviezen over risicoreductie en over verspreiding van condooms, zoals het CDC aanbeveelt<sup>4</sup>. Het protocol van deze studie roept dus een belangrijke ethische vraag op.

## Resultaten in perspectief

Genitale infecties komen evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. De kans om besmet te raken met een nieuw HPV-type bedraagt bij een seksueel actieve man 0,29 tot 0,39 per 1000 personen per maand, wat overeenkomt met het risico bij een vrouw. Er zijn echter verschillen in immuunrespons tussen mannen en vrouwen: meer vrouwen zijn HPV-positief (17,9% versus 7,9% van de mannen). Bij vrouwen zijn de antistofniveaus ook hoger. Mannen die op een natuurlijke wijze geïnfecteerd zijn met HPV, lijken een lagere immuunrespons te hebben. Dat zou gedeeltelijk de hogere prevalentie van HPV-infecties en de constante prevalentie en incidentie bij mannen van zeer verschillende leeftijden kunnen verklaren<sup>1</sup>.

In 2009 verscheen een fase I/II-studie over het effect van het bivalente HPV-vaccin (HPV-16 en 18) bij Finse jongens tussen 10 en 18 jaar<sup>5</sup>. Deze jongeren kregen ofwel het bivalent HPV-vaccin, ofwel een vaccin tegen hepatitis als controle in een verhouding 2:1. Bij de inclusie was 11% van de deelnemers seropositief voor het HPV-16 of 18. Deze studie toonde aan dat het vaccin zeer immunogeen is: alle gevaccineerde jongeren hadden na twee maanden en na zeven maanden een seroconversie voor de HPV-types 16 en 18. Andere studies over het effect van het bivalent vaccin bij mannen zijn niet beschikbaar en dit vaccin is niet geregistreerd voor deze indicatie.

Het quadrivalent vaccin (HPV-6, 11, 16 en 18) is wel geëvalueerd in verschillende studies. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 598 homoseksuele mannen was het risico om intra-epitheliale letsels te ontwikkelen verminderd bij ongeveer 78% van de mannen die vooraf HPV-negatief waren zowel bij serologie als bij uitstrijkje of biopsie<sup>6</sup>. In 2011 verscheen een studie over de kosteneffectiviteit van het HPV-vaccin bij jonge mannen<sup>7</sup>. Het vaccin was kosteneffectief op het vlak van vermindering van intra-epitheliale letsels, ongeacht de immunologische toestand. In een systematische review wordt gesuggereerd dat vaccinatie van mannen als beschermingsmaatregel tegen infectie bij de vrouw, slechts een klein voordeel heeft en niet nuttig is wanneer de vaccinatiegraad bij vrouwen hoog is<sup>8</sup>. Maar op het vlak van kosteneffectiviteit verhoogt het voordeel van vaccinatie bij mannen naarmate de vaccinatiegraad bij vrouwen daalt. Er is geen bewijs dat het HPV-vaccin de natuurlijke evolutie van een vóór de vaccinatie aanwezige infectie met HPV-6, 11, 16 en 18 beïnvloedt.

In de V.S. keurde het FDA in 2009 het gebruik van het quadrivalent HPV-vaccin goed voor mannen<sup>9</sup>. In België doet de Hoge Gezondheidsraad op dit ogenblik geen uitspraak over HPV-vaccinatie bij mannen. Om voor de gemeenschap nuttig te zijn, zou een vaccinatie volgens de NHC-Standaard Influenza en influenzavaccinatie moeten geëvalueerd worden aan de hand van zeven criteria (noot 34<sup>10</sup>).

## Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat het quadrivalent HPV-vaccin bij jongens en mannen tussen 16 en 26 jaar het risico van door deze HPV-types ontstane genitale wratten vermindert. De studie roept echter een belangrijk ethisch probleem op omdat er geen preventief informatief luik aan verbonden was. Zowel bij mannen als bij vrouwen mag een HPV-vaccinatie zeker niet onze aandacht voor het enorme belang van correcte baarmoederhalskanker-screening afzwakken.

## Voor de praktijk

CDC<sup>11</sup> beveelt het quadrivalent HPV-vaccin aan bij mannen die nog geen seksueel contact hadden en bij jonge homoseksuelen, vooral de jongeren met weinig of geen partner(s). CDC vermeldt dat seksueel actieve jonge mannen ook baat kunnen hebben bij de vaccinatie, maar het voordeel is kleiner wanneer ze reeds geïnfecteerd zijn met het HPV. De hier besproken studie bevestigt dit positief advies. De potentiële doeltreffendheid van de vaccinatie moet nog geëvalueerd worden bij onze bevolking.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Financiering van de studie:** National Center for Research Resources, Nationale Institute of Health en Merck die tussenkwam in alle stadia van de studie en de vaccins leverde.

**Belangenconflicten van de auteurs:** van de 20 auteurs zijn zeven auteurs tewerkgesteld bij Merck en verklaren 9 andere auteurs persoonlijk of via hun instituut vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's (o.a. Merck) voor diverse redenen.