



Instituut Reinier de Graaf



Dossier HPV- vaccinatie

Voorwoord

In 2006 werd het eerste HPV-vaccin op de markt gebracht. Het vaccin zou beschermen tegen baarmoederhalskanker. Meer dan tien jaar later is nog steeds niet duidelijk of dit effectief het geval is. Destijds heeft men immers nagelaten deftige controlegroepen op te volgen.

Ook de overheid heeft haar opdracht niet volbracht. Er is inderdaad geen enkele onafhankelijke opvolging van de vaccinatie ingesteld. Men weet in geen enkel land welke meisjes al dan niet werden ingeënt, welke adverse reacties zijn opgetreden en of het vaccin op langere termijn kankers heeft vermeden. Daar is het trouwens waarschijnlijk nog steeds te vroeg voor, omdat baarmoederhalskanker tien tot vijftien jaar nodig heeft om zich te ontwikkelen. En intussen zal men allicht letsels aan de baarmoederhals verzorgen, waardoor deze zich nooit tot kankers zullen ontwikkelen, maar dus ten onrechte ook niet in de statistieken van de vaccins zullen worden opgenomen.

Adverse reacties worden steevast door de firma's afgewezen. Destijds hebben we in het FDA-dossier vastgesteld waarom. Er wordt immers steeds vergeleken met een aluminiumhoudend placebo, dat dus in feite geen echt placebo is. En in die 'controlegroep' vielen destijds evenveel doden (!) als in de vaccin-groep. Bij de aanvankelijke controlegroep met fysiologisch serum viel immers geen enkele dode, reden om het placebo te vervangen door een aluminiumhoudend placebo. Blijkbaar heeft niemand zich daar vragen bij gesteld, nog steeds niet...

We zullen hier niet beweren dat de werkzame stof van de verschillende vaccins geen positief effect kunnen hebben. Maar intussen zijn alweer nieuwe vaccins op de markt gekomen, waardoor de oudere studies niet meer echt doorlopen, of doorkruist worden door nieuwere studies. Zo heeft niemand nog een helder beeld van wat de werking is van het ene of het andere vaccin. Cervarix heeft een gelijkwaardig vaccin op de markt gebracht en Gardasil heeft nieuwe varianten ontwikkeld en gecommercialiseerd. En voortdurend vind je in de medische literatuur door de firma's gesponsorde artikels die de performantie en vooral de zogenaamde veiligheid van de vaccins moeten bevestigen.

Uiteraard is het inenten op steeds jongere leeftijd een must en moeten ook jongens nu worden ingeënt. We mogen verwachten dat mettertijd ook herhalingsvaccins nodig zullen zijn, zodat de kassa blijft rinkelen...

Dat alles, terwijl een gezonde seksuele levenswandel (levenslange trouw aan één partner) het risico op baarmoederhalskanker en genitale wratten quasi tot nul reduceert. Drie- tot vijfjaarlijkse uitstrijkjes zijn een voldoende en goedkope garantie op een tijdige opsporing van eventuele problemen.

Het dossier uit 2007 blijft vandaag actueel. De antwoorden op de daar gestelde vragen rond de veiligheid van de vaccins werden nooit gegeven. En zoals gesteld, is er een degelijk alternatief dat niet wordt aangeboden. In De Verenigde Staten werden de eerste schadevergoedingen wegens dodelijk verlopen inenting intussen aan de firma's opgelegd...

1 Inleiding en samenvatting

In de zomer van 2006 kreeg Merck Farmaceutical van de Amerikaanse FDA de goedkeuring om het eerste Humaan Papillomavirus vaccin (HPV) Gardasil® op de markt te brengen. Op 29 juni 2006 bracht het CDC (Center for Disease Control)¹ een persmededeling uit, waarin werd aanbevolen om meisjes vanaf 9 jaar met het vaccin in te enten om baarmoederhalskanker te voorkomen.

Doel

We onderzochten systematisch de studies van Merck i.v.m. de efficiëntie en de veiligheid van Gardasil®.

Gegevens

We baseerden ons op de gegevens die Merck ter beschikking stelde via de FDA, met name de bijsluiter, het briefingdocument voor de Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) en het achtergronddocument hierbij. Daarnaast raadpleegden we de wetenschappelijke literatuur i.v.m. HPV en aanverwante thema's, ondermeer ook het recente document van het Belgische Kenniscentrum (KCE).

Resultaten

Uit de studie blijkt dat Gardasil® zeker nuttig lijkt te zijn voor seksueel actieve vrouwen met wisselende partners, vooraleer zij een besmetting hebben opgelopen. Voor andere doelgroepen zijn de resultaten veel minder overtuigend.

Opvallend is het hoog aantal CIN 2/3 en AIS in de controlegroep binnen de 2 à 3 jaar, vertrekkende van een zuivere status. Dit, terwijl men ervan uitgaat dat ontwikkeling tot CIN 2/3 minimaal vijf jaar

in beslag neemt en AIS meestal pas na vijftien jaar bereikt wordt.

De studies van Merck vertonen echter een belangrijke lacune i.v.m. de risico's van de vaccinatie. Met name wordt geen rekening gehouden met de (soms dodelijke) gevaren van het blijkbaar noodzakelijke aluminium in het vaccin. Ook de placebogroep kreeg een placebovaccin met aluminium toegediend, waardoor het effect van het aluminium ten onrechte werd weggewerkt.

Besluit

Gardasil® blijkt enkel nuttig te zijn voor een beperkte doelgroep, die na informed consent kan worden ingeënt. Sowieso blijft screening noodzakelijk voor de 30 à 50 % onbeschermden vrouwen. Volgens de studies van Merck zou besmetting reeds binnen de 2 à 3 jaar tot CIN2/3 en AIS aanleiding geven, wat betekent dat het huidige paradigma (5 tot 15 jaar ontwikkelingstijd) dringend moet herzien worden (of de gegevens van Merck moeten nagekeken worden).

De bijwerkingen van het vaccin moeten afgewogen worden tegenover de voordelen. De indruk ontstaat dat massale vaccinatie dient als gratis aanlevering van proefpersonen voor resultaten die wellicht pas over 20 jaar bekend zullen zijn. Intussen wordt Gardasil® als blockbuster aangekondigd in financiële tijdschriften. Parallellen met Vioxx dringen zich enigszins op.

Het vermijden van seksueel risicogedrag, zoals voorgesteld in de consensusstekst van de Lancet uit 2004², lijkt een gezonder alternatief. Het vrijwaart immers de algemene seksuele gezondheid van jongvolwassenen en beschermt hen in één moeite door ook tegen een groot aantal andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

2 Baarmoederhalskanker en HPV

2.1 Het vóórkomen van baarmoederhalskanker

Baarmoederhalskanker (BMCa) is de tweede meest voorkomende kanker bij vrouwen wereldwijd, maar in Europa maakt deze kankervorm 15% van de kankers bij vrouwen uit (68 000 gevallen in 1995)³. De prognose van baarmoederhalskanker is qua levensverwachtingen betrekkelijk gunstig. In Europa zijn na 5 jaar nog 62% van de vrouwen met baarmoederhalskanker in leven⁴. De mortaliteit is dus ongeveer een derde van de incidentie. Overigens komt baarmoederhalskanker in ontwikkelde landen pas op de 7^e plaats, ver na borstkanker, colon-, maag- en longkanker, ook na endometrium- en eierstokkanker⁵. Opsporing, mits een systematische opsporingscampagne, is bijzonder efficiënt om kankerontwikkeling te voorkomen. Volgens het rapport van het Kenniscentrum (KCE)⁶ worden in België jaarlijks door screening 1 400 gevallen van invasieve baarmoederhalskanker vermeden. Hiervoor worden 1 303 014 vrouwen gescreend (cijfer 2005), 402 218 krijgen een colposcopie, 19 507 een biopsie, wat een globale kostprijs betekent van € 65 miljoen. In feite zou dit resultaat kunnen bekomen worden met screening van 700 000 vrouwen voor dezelfde doelgroep. Bij 3 % van deze vrouwen worden ASC-US* vastgesteld. Dit betekent dus dat 3 % noodzakelijke HPV-testen zijn (21 000) met 7 000 conisaties die een opvolging door nieuwe HPV-testen benodigen. Dit zijn dus een 35 000 à 42 000 testen per jaar (met een kostprijs van minstens € 30 per test). HPV-testen na ASC-US hebben een sensitiviteit voor CIN[†] 2 en CIN 3 van 92,5 %, resp. 95,6 % maar slechts een specificiteit van 62,5 %, resp. 59,3 %. Nochtans is een HPV/DNA-test na een bevinden van ASC-US test even sensitief als opvolging en herhaalde cytologie en colposcopie⁷. Globaal had 14,5% (95% CI: 11,0-18,1 %) van de gescreende vrouwen een positief resultaat voor minstens een test⁸.

De implementatie van de screening volgens Papanicolaou, de zgn. Paptest heeft een belangrijke invloed gehad op de incidentie en de mortaliteit. Het lage aantal baarmoederhalskankers en doden in Finland, wijst op het belang van een goed georganiseerd nationaal screeningprogramma. In 1995 waren er in Finland 5,5 gevallen van baarmoederhalskanker per 100 000 vrouwen (België 10,6) en slechts 1,7 doden (België 4,6) per 100 000 vrouwen³. De gevallen van cervixkanker in een invasief stadium kwamen meestal voor bij vrouwen die meer dan 5 jaar niet meer gescreend waren. Trouwens in de huidige stand van zaken zijn de kosten en lasten die gepaard gaan met screening overwegend kosten verbonden met de feitelijke gevallen van CIN 2/3 en cervixkanker zelf (herneming van een verdacht staal na enkele weken, colposcopie, hoge sensitiviteit (96 %) maar lage specificiteit (48 %)⁹, biopsie, de behandeling zelf). Wat hierbij opvalt is dat in de Verenigde Staten van 3 500 000 vrouwen die primair getest worden, 1 400 000 een CIN 1 hebben en 330 000 CIN 2/3^{10,11}. Ondanks de intensieve opsporing zijn er in de Verenigde Staten nog steeds 10 000 nieuwe gevallen per jaar¹². In landen waar geen screeningsprogramma is uitgebouwd, meestal de ontwikkelingslanden, komen 80% van de dodelijk verlopende gevallen voor¹³.

Het rapport KCE¹⁴ onderstreept dat elke preventie – in casu screening – gericht moet zijn om baarmoederhalskanker te voorkomen, en niet om meer CIN-gevallen te detecteren.

* ASC-US: atypical squamous cells unspecified significance

† CIN: Cervical Intra epithelial Neoplasia

2.2 De oorzaken van baarmoederhalskanker

Tal van case-control studies wijzen op het feit dat baarmoederhalskanker het gevolg is van een seksueel overgedragen infectiehaard¹⁵. Vooral seksuele contacten met meerdere partners en seksueel contact op jonge leeftijd is significant gecorreleerd met baarmoederhalskanker^{16,17,18}.

Uit verscheidene studies blijkt dat Herpes simplex II-seropositieven een hoger risico vertonen voor cervixkanker¹⁹. Maar het specifiek herpes-DNA kan niet systematisch gedetecteerd worden in cervicale kankers¹⁵. Wel werd een synergistisch effect aangetoond van HS II en HPV²⁰. Ook andere soa's worden in verband gebracht met cervixkanker: Chlamydia²¹, Trichomonas vaginalis²², condylomata accuminata¹⁶. Het is niet steeds duidelijk of het hier gaat om causale (co-)factoren of om storende factoren verbonden aan één of meerdere seksuele etiologische agentia²³.

De incidentie van baarmoederhalskanker neemt eveneens toe onder invloed van hormonale contraceptie^{24,25}. Zo b.v. onderzocht de grootste studie tot op vandaag, verricht door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), 2 300 vrouwen en vond dat pilgebruik vóór 25 jaar het risico op invasieve baarmoederhalskanker met 45 % doet toenemen²⁶. De incidentie bedraagt tussen 30-35 jaar 1 op 3000 voor baarmoederhalskanker²⁷. Deze associatie met OC zou feitelijk neerkomen op bepaald seksueel gedrag, zoals jonge leeftijd, frequente betrekkingen met veelvuldige partners, wat zorgt voor het verhoogd risico van baarmoederhalskanker²⁸.

2.3 Het belang van het Humaan Papilloma Virus (HPV)

Algemeen wordt een besmetting met bepaalde types HPV als noodzakelijke oorzaak van baarmoederhalskanker beschouwd²⁹. HPV is de naam van een groep virussen die meer dan 100 verschillende types bevat. Meer dan 30 van deze types kan via seksueel contact worden overgedragen.

Een 12-tal HPV-types (met inbegrip van types 16, 18, 31 en 45) worden "high-risk" genoemd omdat ze cervixkanker kunnen veroorzaken maar ook anale kanker, vulva-, hoofd- en keelkanker, en peniskanker³⁰. Type 16 lijkt echter wel de grootste boosdoener en zou 41 à 54 % van de cervixkankers mee veroorzaken^{31,32}.

HPV-infecties zouden ook geassocieerd zijn met 35 000 nieuwe gevallen van kanker per jaar in de USA, waarvan er 25 000 in vrouwen voorkomen, met name cervix-, vulva, vaginakanker en 10 000 mannen, peniskanker, anale en orale kankers. De studie was voor de invloed van Gardasil® daarop echter niet ontworpen³³.

Het risico op de ontwikkeling van cervixkanker ontstaat pas op het ogenblik dat er een geïnfecteerd letsel kan worden vastgesteld ter hoogte van de baarmoederhals. De duur tussen de initiële infectie en het ontstaan van het letsel CIN 2/3 kan tot 5 jaar duren³⁴. Immers 50 tot 75 procent van alle vrouwen wordt in de loop van hun leven blootgesteld aan HPV. Het virus wordt echter bij meer dan 90 % van alle vrouwen binnen twee jaar spontaan door het immuunsysteem ontruimd, en stelt dan ook helemaal geen risico^{35,36,37,38}. Studies geven aan dat althans in de Verenigde Staten 4%-10% van de bevolking CIN 2/3 bereikt en de huidige screeningcondities het aantal cervixkankers terugdringen tot 0,8 %¹².

3 Mogelijkheden en beperkingen van Gardasil®

3.1 De mogelijkheden van Gardasil®

3.1.1 Algemene gegevens uit de bijsluiter

Elk jaar zijn er volgens CDC in de Verenigde Staten gemiddeld 9 710 nieuwe diagnoses van cervixkanker en 3 700 sterfgevallen door de ziekte. Van deze nieuwe gevallen, is 70 % verwant met HPV. Dat zijn ongeveer 6 797 gevallen per jaar. Gardasil® is bedoeld om te beschermen tegen HPV-types 16 en 18, verantwoordelijk voor hoogstens 70 % van de cervixkankers geassocieerd met HPV (dus 4750 gevallen) en tegen HPV types 6 en 11, oorzaak van ongeveer 90 % van de genitale wratten (condylomata acuminata)^{39,40,41,42}. In het licht van deze wetenschappelijke gegevens zou HPV-vaccinatie indien 100% succesvol en elk kind vaccinatie ondergaat, een 60 à 70 % bescherming tegen cervixkanker kunnen bieden.

Volgens het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid zijn er in België elk jaar gemiddeld 650 nieuwe diagnoses van cervixkanker en 420 sterfgevallen door de ziekte.

Uit de huidige beschikbare gegevens werd de betrouwbaarheid van het vaccin onderzocht in studies op zowat 21 000 vrouwen uit de vier continenten 44 % uit Europa, een 25 % uit Noord en 27 % uit Zuid Amerika en 4% uit Azië. Ongeveer de helft werd een aluminiumbevattende placebo toegediend. Zij werden twee tot vier jaar gevolgd voor een besmetting die 10 à 15 jaar in beslag kan nemen.

Door de betrokken firma werden vier studies⁴⁷ gesponsord. Deze tonen aan dat Gardasil® quasi 100 % efficiënt zou zijn in de preventie van HPV-gerelateerde CIN stadium 2 of 3, precancereuse cervicale letsels en condylomata (met een betrouwbaarheid van 95 %). Uiteraard is deze studieperiode te kort om kankerontwikkeling toe te laten.

De onderstaande tabel⁴³ geeft een aantal resultaten van de door Merck opgezette studies.

Efficiëntie voor de preventie van klinisch HPV-ziekte ten gevolge van HPV 6/11/16/18 bij vrouwen van 16-26 jaar

	Vaccin aantal	Vaccin gevallen	placebo aantal	placebo gevallen	confidence interval
HPV 16/18 gerelateerde CIN [‡] 2/3 of AIS [§]	8 487	0	8 460	53	100 (93,100)
HPV 6/11/16/18 gerelateerde CIN	7 858	4	7 861	83	95 (87,99)
HPV 6/11/16/18 gerelateerde genitale wratten	7 897	1	7 899	91	99 (94,100)

[‡] CIN: Cervical Intra epithelial Neoplasia

[§] AIS: Adenocarcinoma In Situ

3.1.2 Gedetailleerde gegevens uit het briefingdocument

In het briefingdocument van Gardasil⁴⁴ is sprake van een populatie bestaande uit 9 342 subjecten die nooit in aanraking kwamen met HPV. Daarin werd het vaccin (1 geval CIN2/3) vergeleken met de placebogroep (81 gevallen CIN) en toonde het resultaat een hoge efficiëntie. Bij 853 seropositieve vrouwen – dus met geklaarde HPV-infectie – werd na toediening van het vaccin geen CIN gevonden tegen 4 gevallen in 910 placebo's. De 661 die een vroege infectie opliepen – PCR^{**}-positief maar nog seronegatief – vertonen bij vaccinatie 42 gevallen van CIN tegenover 57 in de placebogroep (efficiëntie van 31,2%). Bij diegene die én seropositief en PCR-positief waren werden 79 CIN gevonden bij 473 gevaccineerde vrouwen, tegenover 69 bij de 499 placebo's.

De bewuste tabel 18 geeft dus realistischere cijfers aangaande de werkzaamheid van het vaccin. Geeft men Gardasil® zonder te testen wat de HPV-status van de gevaccineerde vrouw is, dan is de geobserveerde efficiëntie 39% (CI 95%, 23.3-51.7). Hoe komt dat? Omdat er in de bevolking vrouwen zijn die niet in aanraking waren met het virus en vrouwen die wél al in aanraking waren met het virus, maar ofwel spontaan dat virus hadden geklaard, ofwel nog in het stadium waren dat het virus niet was geklaard, ofwel in de toestand van 'chronisch geïnfecteerd'. Bij de laatste groep is de efficiëntie 0, maar hij vertegenwoordigt in de Gardasil®-studie wel 5 % van de doelgroep (16-26-jarigen). De efficiëntie daalt tot 31,2 % bij de vroege infecties, maar de CI gaat wel van 0-54,9 %. De andere twee groepen scoren goed. Vandaar het eerder lage cijfer, wanneer men dit vaccin op een niet vooraf geteste wijze toedient. 39 % is zeker niet onbelangrijk, maar moet toch doen nadenken, wanneer andere argumenten een nadelige invloed uitoefenen. Dit suggereert dat men idealiter vaccinatie eerder voor risicovolle groepen moet voorbehouden, ingeval men niet vooraf wil testen, en anders moet men vooraf testen op HPV.

Uit deze studies van fabrikant Merck blijkt dus dat precancereuse letsels werden voorkomen gedurende de observatieperiode. De aanwezige populatie die CIN2/3 of AIS veroorzaakt door HPV 16 of HPV 18 vertegenwoordigt, is 55 %⁴⁵. Op heden is nog geen enkele genitale kanker voorkomen. Uiteraard kan dit eindpunt pas na een lange observatieperiode worden aangetoond. Uit de beschikbare gegevens is echter niet uit te maken of een dergelijke opvolgstudie voor de firma een bindend engagement is. In figuur 8⁴⁶ is wel een prognose van de cumulatieve index van het risico van CIN 2/3 Gardasil® versus Placebo in de algemene bevolking aangegeven, maar enkel als hypothese. De reële onderzoeksresultaten zouden midden 2007 moeten kunnen aanwijzen of deze hypothese ook gestaafd wordt door de feiten.

3.1.3 Belangrijke vaststelling

Uit de studies van fabrikant Merck moeten belangrijke conclusies getrokken worden i.v.m. de screening van baarmoederhalskanker in het algemeen. Tot nog toe ging men ervan uit dat de ontwikkeling van CIN 2/3, zeker tot tumorweefsel AIS, vijf tot vijftien jaar in beslag neemt. Uit de studies van Merck blijkt dat reeds binnen de twee à drie jaar een opvallend groot aantal vrouwen van 16-26 jaar vanuit een onbesmette toestand CIN 2/3 en zelfs AIS ontwikkelen. Dit gaat in tegen het huidige denken over baarmoederhalskanker en besmetting met HPV.

Momenteel gaat men ervan uit dat screening om de vijf jaar in feite reeds voldoende is. De Finse resultaten geven aan dat systematische screening om de drie jaar zeer goede resultaten oplevert. In België gaat men zeer slordig om met screening, waardoor de resultaten veel minder goed zijn. Daarom stelt het KCE screening om de twee jaar voor. Uit de studies van Merck blijkt nu dat screening veel vaker zou moeten plaats vinden, wellicht om de zes maanden, indien CIN 2/3 en AIS zich reeds na twee tot drie jaar ontwikkelen. Verdere studie hierrond dringt zich op, zowel binnen de studies van Merck als daarbuiten.

** PCR: Polymerase Chain Reaction

3.2 De beperkingen van Gardasil®

3.2.1 Medische beperkingen

Volgens Het National Vaccin Information Center (www.909shot.com), “stond de FDA (Food & Drug Administration) Merck toe om een placebo te gebruiken met potentieel reactief aluminium als controle voor de meeste proefpersonen, en niet de gebruikelijke reactieve zoutoplossing placebo.”⁴⁷ Het is onaanvaardbaar dat men in het kader van de bespreking van de verwickelingen dit slechts stelt vaccin vs. placebo, terwijl het in feite moet zijn vaccin plus aluminiumplacebo vs. zoutoplossingplacebo. Dit wordt slechts in zeer beperkte mate gedaan in de tabel 6 van bijsluiter. Er moet dus worden vanuit gegaan dat de verwickelingen voor het grootste gedeelte te wijten zijn aan de aluminiumdrager.

Door een reactieve placebo te gebruiken kan de veiligheid van een experimenteel geneesmiddel, of in dit geval het vaccin, in een klinische trial kunstmatig verhoogd worden.

Gardasil® bevat 225 mcg aluminium en, hoewel de aluminiumtoevoeging reeds decennia in vaccins werd gebruikt, werden vaccins nooit grondig getest op veiligheid in klinische onderzoeken. Studies op dieren en mensen hebben aangetoond dat aluminium het afsterven van zenuwcellen kan veroorzaken⁴⁸ en het gebruik van aluminium als adjuvans bij vaccins kan het aluminium een toegang verschaffen tot de hersenen^{49,50}. Een tweede frequent probleem is ontsteking ter hoogte van de injectieplaats. Deze kan leiden tot chronische pees- en spierpijn en vermoeidheid^{51,52}. Merck en de FDA gaven niet aan hoeveel aluminium aanwezig was in de placebo⁵³.

Bijna 90 procent van ontvangers van Gardasil® en 85 procent van de ontvangers van de aluminiumplacebo meldden één of meerdere negatieve bijwerkingen binnen 2 weken na inenting, in het bijzonder ter hoogte van de injectieplaats⁵⁴. Pijn en zwelling ter hoogte van de injectieplaats kwamen in ongeveer 83 % van Gardasil® en 73 % van de ontvangers van de aluminiumplacebo voor. Ongeveer 60 % van de vrouwen die Gardasil® of de aluminiumplacebo kregen had systemische bijwerkingen met inbegrip van hoofdpijn, koorts, misselijkheid, draainissen, braken, diarree, spierpijn^{55,56}. De Gardasilpatiëntes hadden ernstige bijwerkingen als hoofdpijn en hoge bloeddruk, diarree, appendicitissyndroom, bekkenontsteking, astma, bronchospasmen en artritis.

Telkens men een individu vaccineert, interfereert men met zijn immuniteit. En dat is precies wat met Gardasil® in de klinische studies gebeurde. Volgens de informatie van Merck over het product, waren er één geval van jeugdartritis, twee gevallen van reumatoïde artritis, vijf gevallen van artritis, en één geval van reactieve artritis bij de 11 813 Gardasilpatiëntes. Er waren ook één geval van lupus en twee gevallen van artritis bij de 9 701 patiënten die de aluminium bevattend placebo ontvingen.

Bewerend dat er geen verband was met de vaccinatie, maar niet voldoende gedocumenteerd, verwierpen de onderzoekers in totaal 102 (59 Gardasil®- en 43 placebo-geassocieerde) ernstige bijwerkingen. Er waren 17 sterfgevallen, die tijdens de klinische proeven voorkwamen. Maar ze werden met een verklaring niet toegeschreven aan de vaccinatie, met ons inziens eventueel twee infecties die niet nader worden beschreven.

Merck en de FDA maakten ook niet bekend hoeveel 9- tot 15-jarige meisjes in de klinische proeven waren opgenomen, hoeveel van hen gelijktijdig het hepatitisB-vaccin ontvingen, en hoeveel van hen ernstige bijwerkingen hadden na de vaccinatie met Gardasil® of de aluminiumplacebo. Bijvoorbeeld, als er minder dan 1 000 meisjes met drie dosissen Gardasil® waren ingeënt, is het belangrijk om te weten hoeveel van hen ernstige bijwerkingen hadden en hoe lang zij voor chronische gezondheidsproblemen, zoals jeugdartritis werden opgevolgd. Niemand bij Merck, het CDC of de FDA weet of een Gardasilvaccin bij jonge meisjes – vooral samen met een hepatitis B-vaccin – hen gevoeliger zal maken voor de ontwikkeling

van artritis of een andere ontstekingsgebonden autoimmuunziekte of hersenletsel wanneer ze ouder of volwassen zullen zijn.

Hoe dan ook, er waren 102 ernstige bijwerkingen bij 21 514 vrouwelijke adolescenten en kinderen die het vaccin ontvingen of de aluminium bevattende placebo. Dit toont aan dat het aluminium mogelijk de oorzaak is van deze als ernstige bijwerking beschreven gebeurtenissen⁵⁷.

Uit tabel 21 en 22 uit de vernoemde studie⁵⁸ mag men afleiden dat 117/21 219 (indien de zwangerschapsgerelateerde bijwerkingen worden geschrapt) vermenigvuldigd met 1 000 000 = 5 514/miljoen gevallen ernstige bijwerkingen kunnen ondervinden

Conservatief gezien is dat 4 300 bijwerkingen te verwachten als men het vaccin – zoals geadviseerd – aan ongeveer 780 000 vrouwen en meisjes tussen 13 en 26 jaar zou geven, de doelgroep van Gardasil® in België.

3.2.2 Lacunes in de studies

Uit het voorgaande en uit verdere onderzoeksgegevens kunnen we een aantal lacunes in de Gardasil®-studies aangeven.

Vooreerst is er de belangrijke vaststelling dat geen enkele van de vier studies door een onafhankelijke onderzoeksinstantie (of een overheid) werd uitgevoerd. Alle studies werden door de betrokken firma zelf gesponsord, waardoor belangenvermenging niet uitgesloten kan worden⁵⁹.

Een tweede belangrijke vaststelling is het feit dat Gardasil® werd vergeleken met een aluminiumbevattende placebo. Ernstige bijwerkingen werden met deze placebo vergeleken i.p.v. met een zuivere placebo op basis van fysiologisch serum. Wellicht daardoor werden een aantal ernstige bijwerkingen verworpen, omdat ze in de twee groepen voorkwamen. Het gaat in ieder geval al tenminste om 37 resp. 26 ernstige bijwerkingen (Gardasil® vs placebo), één Gardasil®-verbonden ernstige bijwerking en 2 doden (telkens één bij Gardasil® en de controlegroep)⁶⁰. Daarnaast rijzen sterke vermoedens dat ook op zijn minst een aantal van de 102 verworpen ernstige bijwerkingen toe te schrijven zijn aan de aluminiumhoudende basis van zowel Gardasil® als van de placebo.

Op basis van studies op aluminiumhoudende medicijnen en vaccins, zou men eerder mogen besluiten dat de bijwerkingen van beide groepen in feite hadden moeten worden samengevoegd en opgenomen in de ernstige bijwerkingen van Gardasil® zelf.

Twee andere dodelijk verlopende infecties⁶¹ werden zonder verdere motivering verworpen. Mogelijk gaat het inderdaad om niet Gardasil®-gerelateerde infecties, maar het is niet duidelijk of er niet toch een verband – zij het met de injectie zelf – zou bestaan. Op een populatie van 21 219 is dit een niet te verwaarlozen aantal. Overigens weten we niet of 10 gevallen van suïcide een normaal te verwachten aantal is in de onderzochte bevolkingsgroep. Of was dit mogelijk een (on)rechtstreeks gevolg van aluminiumbeschadiging in de hersenen? Een striktere rapportering had dit ontegensprekelijk moeten uitsluiten.

De demografische karakteristieken⁶² geven geen duidelijke leeftijdsspreiding te kennen. Maar ook een belangrijke cervixkankergerelateerde parameter ontbreekt, met name het gebruik van orale contraceptie in zowel de Gardasil®- als in de controlegroep. Een relatief groot aantal infecties in de controlegroep kan immers ook verband houden met gebruik van orale contraceptie^{24,25,26,27}. Gezien 44% van de studiesubjecten uit Europa kwamen (waarvan 92% non virgin), is een hoog contraceptiegebruik niet uit te sluiten. Wellicht zou het aantal infecties lager liggen in een controlegroep zonder contraceptiegebruik. Het door de firma aangehaalde voordeel van vaccinatie zou dan heel anders moeten worden geëvalueerd.

Behalve dat het om seksueel actieve jonge vrouwen gaat werd niet echt aangegeven of ze één dan wel meerdere wisselende partners hadden, uit welk milieu ze kwamen zoals sociaal lagere klassen enz. De aantallen die stadia CIN 2/3 op de



korte opvolgtijd voor deze HPV infecties reeds hebben terwijl een aanzienlijke tijd (5 jaar) nodig is om deze stadia te bereiken, duidt op bijvoorbeeld mogelijk samengaande soa-pathologie²³.

3.2.2 Sociale beperkingen

Volgens aanbevelingen zou het Gardasilvaccin € 412,20 (3 x € 137,4) kosten en eventueel om de vijf jaar worden vernieuwd. In verschillende landen wordt het vaccin reeds terugbetaald door de sociale zekerheid en ook in België oefenen een aantal gynaecologen en de ziekenfondsen druk uit op de overheid om dit standaard voor jonge meisjes vanaf 13 jaar te laten terugbetalen.

4 Besluit

Het HPV is weliswaar steeds aanwezig als er baarmoederhalskanker ontstaat, maar de oorzaak is veeleer het onvermogen van het immuunsysteem om het virus te bestrijden of het eigen onvermogen om het virus uit het lichaam te weren. Dit komt ook tot uiting in de Gardasil®-studie bij de PCR-positieve en de seropositieve vrouwen waar het vaccin geen beschermende bijdrage lijkt te leveren.

Of de overgrote meerderheid van deze gevallen zou kunnen voorkomen worden met een versterking van de immuniteit door gezonde voeding, stoppen met roken, het vermijden van seksueel risicogedrag (dus beperken tot monogame seksuele betrekkingen op volwassen leeftijd)⁶³, vermijden van hormonale contraceptie, realiseren van efficiënte Paptest-screening vooral bij de hoogrisicogroepen en tijdige behandeling, moet worden getoetst. Maar deze aanbevelingen moeten minstens aan de adolescenten als alternatief worden aangereikt.

In de literatuur is niet terug te vinden waarom de ernstige bijwerkingen die bij het placebo met aluminium worden gevonden, en in wezen niet verschillen van verwikkelingen van het vaccin, niet worden in rekening gebracht. Dit is merkwaardig, aangezien de fabrikant op een beperkte reeks aantoonde dat er enkel op het pijnniveau reeds een aanzienlijk verschil bestaat⁴⁷.

Uit het voorgaande blijkt dat het vaccin zeker nuttig lijkt te zijn voor vrouwen die een riskant gedrag vertonen, en met dien verstande dat zij in elk geval de klassieke Paptest blijven ondergaan. Vermits de virussen met het hoogste risico van baarmoederhalskanker in sterke mate seksueel worden overgedragen, gaat het vooral om seksueel actieve vrouwen met wisselende partners, vooraleer zij een infectie oplopen.

We moeten tieners dus niet massaal, maar op vraag vaccineren na informed consent. Zij moeten m.a.w. de boodschap krijgen: “Denk na voor je in allerlei situaties terecht komt. Eens je seksueel actief wordt, kun je ongepland zwanger worden, HPV en andere soa’s oplopen, zeker als je van partner wisselt en er jong aan begint. Dit laatste zal je overigens makkelijker aanzetten om van partner te wisselen. Als je overweegt om dit te doen, laat je dan vaccineren tegen HPV-infecties. Dit beschermt je dan voor 70 % tegen deze infecties. Je moet er dan wel de bijwerkingen van aanvaarden en regelmatig op controle blijven gaan voor de 30 % waartegen je niet beschermd bent. Als je seksuele activiteit wilt uitstellen, dan hoeft dit uiteraard allemaal niet.”

Een belangrijk kostenplaatje van € 412,20 (3 x € 137,4), voor ten hoogste een nog onbekende dekking tegen een ziekte die bijna 100 % kan voorkomen worden mits een regelmatige screening met het alom bekende Pap-uitstrijkje – goedkoop, pijnloos, vrij van nevenwerkingen – noopt tot een ernstige kosten-baten studie. De intrede van HPV-vaccins stuurt het uitstrijkje trouwens niet naar het verleden, omwille van de 30 à 50 % nog steeds onbeschermd vrouwen die zich veilig zouden wanen. Gezien de nu reeds ondermaatse screening in België, mogen we een negatief effect verwachten van de vaccinatie. Vermoedelijk zullen nog minder vrouwen zich laten screenen, vanuit de veronderstelling dat ze sowieso beschermd zijn.

Mochten de besmettingscijfers van Merck binnen de 2 à 3 jaar bevestigd worden, dan moeten de screeningprogramma’s dringend aangepast worden en zal een hogere frequentie (jaarlijks of vaker) sowieso noodzakelijk zijn om baarmoederhalskanker tijdig op te sporen. Ontwikkelen CIN 2/3 en AIS zich sneller dan tot nog toe gedacht bij een jongere populatie met meerdere partners, d.w.z. binnen de 2 à 3 jaar?

Dergelijke kosten-baten moeten vergeleken worden met een veel efficiëntere, gezondere en goedkopere goede voorlichting. Het vermijden van seksueel



risicogedrag vrijwaart immers de algemene seksuele gezondheid van jongvolwassenen en beschermt hen in één moeite door ook tegen een groot aantal andere seksueel overdraagbare aandoeningen².

Een sterke verbetering van een doorgedreven opsporingsbeleid moet zeker worden nagestreefd.

Het is de moeite waard om de geschatte 3700 meisjes en vrouwen die ernstige reacties op het vaccin doen, mee in acht te nemen in de werkelijke kostprijs van een veralgemeende vaccinatie. In eerste instantie moet dit misschien afgewogen worden tegenover een selectieve vaccinatie.

Is het niet zo dat het voor de farma-industrie belangrijkste aspect in de publiciteitscampagnes schroomvol wordt verzwegen?

“Merck and GlaxoSmithKline (GSK) are battling it out in the lucrative new world of anti-cancer vaccinations”. Dit staat te lezen in de Financial Times van 26 oktober 2006 door Andrew Jack. De inzet is een jaarlijks verkoopcijfer van meer dan \$ 2 miljard (£ 1.1 miljard) in the UK. De financiële analisten beschouwen Gardasil® als een “blockbuster”, of een geneesmiddel waarvan de verkoopcijfers één miljard \$ gaat overschrijden.

Gaat het aantal HPV-gerelateerde baarmoederhalskankers de volgende jaren wel effectief afnemen? Met een dekking van slechts 50-70 % en zonder grondige evaluatie en controle die moet geoptimaliseerd worden, is dit weinig waarschijnlijk.

Bibliografische verwijzingen

- 1 <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm>
- 2 Halperin D et al. (2004): The time has come for common ground on preventing sexual transmission of HIV,- The Lancet Vol 364 November 27, 1913-1915
- 3 Bray F et al.: European Journal of Cancer 38 (2002) 99-166
- 4 Berrino F, Capocaccia R, Estève J, et al. : Survival of Cancer patients in Europe : The EUROCORE-2 Study. IARC Scientific Publications N° 151,- Lyon, IARC, 1999
- 5 Parkin DM, Bray FI and Devesa SS: Cancer burden in the year 2000. The global picture,- In: European Journal of Cancer, Volume 37, Supplement 8, September 2001, Pages 4-66
- 6 Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (2006): Baarmoederhalskanker-screening en testen op Human Papillomavirus (HPV),- KCE reports vol. 38A, p.vi
- 7 Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (2006): Baarmoederhalskanker-screening en testen op Human Papillomavirus (HPV),- KCE reports vol. 38A, p.29
- 8 Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (2006): Baarmoederhalskanker-screening en testen op Human Papillomavirus (HPV),- KCE reports vol. 38A, p.iv
- 9 Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (2006): Baarmoederhalskanker-screening en testen op Human Papillomavirus (HPV),- KCE reports vol. 38A, p.21
- 10 National cancer institute fact sheet: The pap test: Questions and answers.
http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/Pap-test JS_022806
- 11 Schiffman M, Solomon D (2003): Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003;127:946-9.
- 12 American Cancer Society (2006): Cancer Facts and Figures 2006. American Cancer Society
- 13 Mohan S, Ind T (2004): Cervical screening in England and Wales: an update. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:491-6
- 14 Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (2006): Baarmoederhalskanker-screening en testen op Human Papillomavirus (HPV),- KCE reports vol. 38A, p.8
- 15 Brinton LA (1992): Epidemiology of cervical cancer - overview. In: The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus, IARC Scientific Publications N° 119, IARC, Lyon, 3-23.
- 16 Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Fraumeni JF (1987): Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J. Natl. Cancer Inst., 79, 23-30.
- 17 La Vecchia C, Franceschi A, Decarli A, Fasoli M, Gentile A, Tognoni E (1986): Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia. Cancer, 58, 935-841.
- 18 Van Der Graaf Y, Zielhuis GA, Peer PGM, Vooijs PG (1988): The effectiveness of cervical screening: a population based case-control study. J. Clin. Epidemiol., 41, 21-26.
- 19 Slatery ML, Overall JC, Abott TM, French TK, Robison LM, Gardner JW (1989): Sexual activity, anticonception, genital infections and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. Am. J. Epidemiol., 130, 248-258.
- 20 Hildesheim A, Mann V, Brinton LA et al.(1991): Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. In: [Int J Cancer](#). 1991 Sep 30;49(3):335-40.
- 21 Schachter J, Hill EC, King EB, Heilbron DC, Ray RM, Margolis AJ, Greenwood SA (1982): Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia. JAMA, 248, 2134-2138.
- 22 Zhang ZF, Graham S, Yu SZ et al. (1995): Trichomonas vaginalis and cervical cancer. A prospective study in China. In: [Ann Epidemiol](#). 1995 Jul;5(4):325-32.
- 23 Boon M (2005): Meer doen met één uitstrijkje,- In *Diagned*, december 2005, 20-21
- 24 Thomas DB, et al. (1996): Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289.
- 25 Ebeling K, et al. (1987): Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. Int J Cancer. 1987; 39: 427-430.
- 26 Thomas DB, et al. (1993): Invasive squamos-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives. Results from a multinational study. Int J Cancer. 1993; 53: 228-236
- 27 Kay CR (1984): The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: some recent observations, in Clin Obstet Gynaecol. 1984 Dec;11(3):759-86
- 28 Kay CR (1984): Latest views on pill prescribing, in J R Coll Gen Pract. 1984 Nov;34(268):611-4
- 29 Watboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. (1999): Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999, 189, 12-19
- 30 Parkin DM (2006): "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. "Int J Cancer 118(12): 3030-44
- 31 Noel JC and al. (2001): Evidence of HPV infection and review of the literature. Human Pathology, 32(1): 135-138

- 32 Baseman JG and Koutsky LA (2005): The epidemiology of human papillomavirus infections In: *Journal of Clinical Virology*, 32(1): S16-24.
- 33 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.14
- 34 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.16
- 35 Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al. (1998): Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, *N Engl J Med*, 338:423-428.
- 36 Woodman CB, Collins S, Winter H et al. (2001): Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study, *Lancet*, 357:1831-1836.
- 37 Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V (1983): Behavior of moderate cervical dysplasia during longterm follow-up, *Obstet Gynecol*, 61:609-614.
- 38 Richart RM, Barron BA (1969): A follow-up study of patients with cervical dysplasia, *Am J Obstet Gynecol*, 105:386-393.
- 39 Koutsky L (1997): Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8.
- 40 Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA (2003): Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-26.
- 41 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer A, Shah KV, et al. (1999): Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- 42 Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al. (1995): IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1995 Jun 6-13. Lyon, France, 1995:1-87.
- 43 Merck & Co., Inc. (2006): Gardasil® [Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6,11,16,18 Recombinant Vaccine] product insert. Table 1.
- 44 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.54 tabel 18
- 45 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.58
- 46 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.60 figuur 8
- 47 Merck & Co., Inc. (2006): Gardasil® [Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6,11,16,18 Recombinant Vaccine] product insert. p.11 tabel 6
- 48 Kawahara M et al. (2001): Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of beta amyloid protein. [Brain Res. Bull.](#) 55, 211-217
- 49 Redhead K et al. (1992): Aluminum-adjuvanted vaccines transiently increase aluminum levels in murine brain tissue. [Pharmacol. Toxicol.](#) 70, 278-280.
- 50 Sahin G. et al. (1994): Determination of aluminum levels in the kidney, liver and brain of mice treated with aluminum hydroxide. [Biol. Trace. Elem. Res.](#) 1194 Apr-May;41 (1-2):129-35
- 51 Gherardi M et al. (2001): Macrophagic myofastitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide in muscle. [Brain](#), Vol 124, No. 9, 1821-1831.
- 52 Shingde M et al. (2005): Macrophagic myofastitis associated with vaccine derived aluminum. [MJA](#), 183 (03):145-146.
- 53 Food and Drug Administration. May 18, (2006): FDA Background Document for Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee: Gardasil® HPV Quadrivalent Vaccine.
- 54 Merck & Co. May 18, 2006. [Merck briefing document](#) for Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee: Gardasil. Table 24.
- 55 Merck & Co., Inc. (2006): [Gardasil®](#) product insert: Serious Adverse Experiences [Food and Drug Administration](#). May 18, 2006. FDA Background Document for Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee.: Gardasil. Table 32.
- 57 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.73 tabel 22
- 58 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.72-73 tabel 21 en 22
- 59 House of Commons (2005) Influence of the pharmaceutical industry, fourth report of session 1004-05 Volume I printed 22/3/2005 Authority of the House of Commons
- 60 GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.75 tabel 24

-
- ⁶¹ GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.74 tabel 23
- ⁶² GARDASIL® Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, 2006 p.40 tabel 7
- ⁶³ Arbyn M, Van Oyen H (1999): Secundaire preventie van cervixkanker in Vlaanderen – Feiten en voorstellen voor een structurele aanpak, - [WIV/EPI-serie](#) 20, p.17