

# Hoofdstuk 13

Samenvattende discussie

\*\*\*

HPV is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening in de wereld en is de veroorzaker van baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker ontwikkelt zich via voorstadia, de zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN1/CIN2/CIN3). De meeste HPV infecties worden door het lichaam opgeruimd. Slechts 3-5% van de infecties veroorzaakt daadwerkelijk baarmoederhalskanker. Het natuurlijke proces van infectie tot ziekte duurt gemiddeld 20-25 jaar. Sinds 2010 is vaccinatie tegen de twee meest voorkomende HPV-types (HPV16 en HPV18) opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Door de lange duur tussen infectie en het mogelijk optreden van baarmoederhalskanker, zal het effect van vaccinatie op de reductie van het aantal baarmoederkankerpatiënten pas op lange termijn zichtbaar worden. Daarom worden andere indicatoren gebruikt om de eerste effecten van het vaccin te monitoren. Een voorbeeld van een vroege indicator is de prevalentie van HPV infecties of de aanwezigheid van HPV-antistoffen. In dit proefschrift beschrijven we resultaten van studies naar deze vroege indicatoren van HPV in het pre- en post vaccinatie tijdperk. De studies zijn voornamelijk opgezet om de eerste effecten van het vaccinatieprogramma te meten en om hiermee het beleid voor preventie van baarmoederhalskanker aan te sturen. In dit laatste hoofdstuk beschrijven we de toegevoegde waarde van de beschreven resultaten in het licht van het monitoren van het HPV vaccinatieprogramma in Nederland.

\*\*\*

## HPV-DNA prevalentie in adolescenten

Studies naar de HPV-DNA prevalentie binnen verschillende leeftijdsgroepen laten een grote variatie zien per geografische regio[1,2]. Om veranderingen in de dynamiek van HPV infecties veroorzaakt door het vaccin te kunnen waarnemen, is kennis over HPV infecties specifiek voor het pre-vaccinatie tijdperk in Nederland nodig. Totdat gevaccineerde vrouwen de screeningsleeftijd bereiken (momenteel in Nederland op leeftijd 30), zijn studies nodig waarin herhaaldelijk de effectiviteit van het vaccin wordt getoetst. Daarna kan monitoring ook via het bevolkingsonderzoek plaatsvinden. Tot op heden is data over HPV prevalentie in Nederland beperkt aanwezig. Vanaf 17-jarige leeftijd wordt de hoogste HPV-DNA prevalentie gevonden bij vrouwen van 20-25 jaar, gevolgd door een afname onder vrouwen van 25-34 jaar en een nog verdere afname onder vrouwen van 55-65 jaar [3,4].

In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift bestuderen we de HPV-DNA prevalentie onder jongere vrouwen in Nederland. In de HAVANA studie werd onder deelnemende meisjes een lage prevalentie van HPV16/18 gevonden (1% voor HPV16/18 op 15-jarige leeftijd). Deze lage prevalentie komt overeen met de leeftijd van seksueel debuut in Nederland (+/- 16 jaar [5]). Omdat het HPV16/18 vaccin uitsluitend een profylactische werking heeft, is het belangrijk dat deze wordt toegediend voordat infecties plaatsvinden. Op dit moment wordt aan meisjes via het Rijksvaccinatieprogramma op 12-jarige leeftijd vaccinatie aangeboden. Deze strategie lijkt vanuit het oogpunt van complete bescherming dus toereikend.

Na 15-jarige leeftijd neemt de prevalentie van HPV sterk toe, evenals het aantal meisjes dat seksueel actief wordt (77% van de Nederlandse meisjes rapporteert seksueel actief te zijn op 18-jarige leeftijd, in vergelijking tot 29% op 15-jarige leeftijd en 4% op 12-jarige leeftijd[5]).

In de studie die we beschrijven in **Hoofdstuk 3**, wordt de stijging van HPV prevalentie met de leeftijd bevestigd. De jonge vrouwen (16-29 jaar) die deelnamen aan deze studie (Chlamydia Screening Intervention (CSI)) rapporteerden een hoger seksueel risico gedrag. Een ander leeftijds patroon werd waargenomen voor HPV16/18, ten opzichte van de overige types. Dit duidt op het belang van type-specifieke HPV monitoring.

Zowel studies in de algemene populatie (zoals de HAVANA studie), als studies in hoger risico populaties (zoals de CSI studie en binnen SOA poli's [6]), dragen bij aan het monitoren van de HPV-vaccinatie. We verwachten dat verschuivingen van HPV types als eerste zichtbaar zullen zijn in hoog-risico populaties. Het eerste effect van vaccinatie in de

doelgroep zelf, is als eerste meetbaar in de cohort studie van meisjes die in aanmerking komen voor vaccinatie (HAVANA).

## **HPV serosurveillance voor monitoringsdoeleinden**

Het HPV virus is effectief in het ontwijken van het immuunsysteem en wekt alleen een zwakke immuunrespons op [7,8]. Het werkingsmechanisme van natuurlijk opgewekte antistoffen als reactie op een HPV infectie is tot op heden niet goed bekend [9]. Slechts 40-60% van de vrouwen die HPV-DNA positief testen in een uitstrijkje van de baarmoederhals, ontwikkelt antistoffen tegen dat bepaalde HPV-type [7,10-13]. Indien een serum respons ontstaat tegen het virale manteleiwit L1 van dat specifieke HPV-type, blijft deze respons redelijk stabiel over de tijd[13]. Het meten van HPV type-specifieke antistoffen is daarom een handige maat om de cumulatieve blootstelling te meten van type-specifieke HPV-infecties.

In **Hoofdstuk 4** is de literatuur bestudeerd om meer inzicht te krijgen in factoren die een rol spelen bij HPV seropositiviteit. We vonden dat een persistente HPV-DNA infectie, een verhoogde virale load, hoog seksueel risicogedrag en immuno-gecompromiteerd zijn de kans op een serorespons verhoogden. In twee studies onder de algemene bevolking was, in overeenstemming met eerdere studies [14,15], de HPV seropositiviteit hoger in vrouwen dan in mannen (**Hoofdstuk 5 en 6**). In een dwarsdoorsnede studie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM), zagen we tenslotte dat de serorespons afhing van waar de infectie zich in het lichaam bevond (**Hoofdstuk 7**). De gevonden verschillen per anatomische plek kunnen wellicht verklaard worden door het type epitheel dat is geïnfecteerd.

Voor het interpreteren van HPV serologie voor monitoring zijn de hierboven beschreven risicofactoren relevant. Bijvoorbeeld, wanneer men kijkt naar seksueel risicogedrag, kan een groot deel van de verschillen in HPV seroprevalentie tussen de twee dwarsdoorsnede studies in Nederland (**Hoofdstuk 6**) verklaard worden door een stijging in seksueel risicogedrag binnen de periode 1995/1996 en 2006/2007.

Na introductie van HPV-vaccinatie, adviseren we serosurveillance studies bij voorkeur in verschillende populaties uit te voeren. Aan de ene kant zijn grote dwarsdoorsnede serosurveillance studies zoals beschreven in **Hoofdstuk 5 en 6** relatief makkelijk uit te voeren in vergelijking tot DNA prevalentie studies met vaginale DNA uitstrijkjes. Bovendien kunnen deze sero-epidemiologische studies op populatieniveau inzicht geven in subgroepen die vatbaarder zijn voor HPV-infectie, de mate van groepsimmuniteit en de impact van

HPV16/18-vaccinatie op de prevalentie van andere types (kruisbescherming of typevervanging). Aan de andere kant kunnen longitudinale studies iets zeggen over de duur en het biologisch mechanisme van bescherming na vaccinatie. Neem als voorbeeld de HAVANA studie (**Hoofdstuk 2, 9, 10**), waar we meisjes hebben gevolgd vanaf de start van seksueel debuut en waarin HPV-serologie data in samenhang met HPV-DNA status en seksueel gedrag bestudeerd kan worden. Resultaten van de HAVANA studie laten zien dat de antistof niveaus in meisjes gevaccineerd met het HPV16/18-vaccin significant hoger lagen in vergelijking tot antistof niveaus vóór introductie van vaccinatie (**Hoofdstuk 10**). Bovendien, bleven de antistof niveaus stabiel in het daaropvolgende jaar.

In **Hoofdstuk 10** hebben we ook laten zien dat in 80% van de gevaccineerde meisjes HPV16/18-antistoffen aanwezig waren in de vaginale mucosa, al was dit 50 keer lager dan in serum. Het is interessant om de komende jaren te monitoren of er toch HPV infecties optreden in de vaginale regio en indien dit gebeurt, of dit geassocieerd is met de afwezigheid of lage aanwezigheid van antistoffen in de cervicale mucus.

Hoewel de meeste data tot dusver laten zien dat het vaccin zeer hoge antistoffen genereert, is het niet bekend op welk niveau antistoffen functioneel blijven. In sommige studies zijn gevaccineerde vrouwen nog steeds beschermd, terwijl hun antistoffen tegen de vaccin-geassocieerde HPV-types onder detectieniveau liggen [16]. Voor monitoringsdoeleinden kunnen wiskundige modellen gebruikt worden om de duur van een antistof respons te voorspellen, gebaseerd op de dynamiek van de respons op een eerder tijdstip [17].

## **Het effect van HPV-vaccinatie op HPV diversiteit**

Ongeveer 20-50% van de HPV-DNA-positieve vrouwen is geïnfecteerd met meerdere HPV-types tegelijkertijd [2,18]. Om de effecten van HPV-vaccinatie te kunnen meten is het daarom zinvol om de interacties tussen HPV-types te begrijpen [19,20]. Vaccinatie met HPV16/18 kan 70% van alle baarmoederhalskanker gevallen voorkomen, indien de ecologische niche niet wordt ingenomen door andere HPV-types. Als vaccin-types verdwijnen door introductie van vaccinatie, kunnen andere HPV-types die aanwezig zijn op het epitheel tot kanker leiden en zichtbaar worden ('ontmanteling'). Studies gebaseerd op wiskundige modellen laten zien dat dit effect kan leiden tot ongeveer 3-10% minder reductie in de incidentie van baarmoederhalskanker [21,22]. Een andere mogelijkheid waardoor de ecologische niche

ingenomen kan worden, is door ‘type-vervanging’, een fenomeen op viraal populatieniveau. Eliminatie van sommige types geeft een voordeel aan andere types waardoor deze types vaker zullen optreden. Dit fenomeen is eerder geobserveerd bij andere vaccinaties (zoals *Streptococcus pneumonia*) [23] en komt tot stand wanneer genotypische pathogenen competitie voeren voor dezelfde gastheer. Een ‘type-vervanging’ vindt plaats wanneer antagonistische interacties bestaan tussen types in het vaccin en overige types [24,25]. In **Hoofdstuk 8** hebben we deze antagonistische interacties onderzocht. We laten zien dat paarsgewijze interacties niet aanwezig waren in drie dwarsdoorsnede studies in de Nederlandse bevolking en bevestigen hiermee eerder gepubliceerde resultaten. Met deze data concluderen we dat ‘type-vervanging’ niet te verwachten is.

Hoewel empirische studies, zoals onze studie in **Hoofdstuk 8**, helpen om het proces van type-specifieke interacties voor introductie van vaccinatie te begrijpen, zal het werkelijke effect van ‘type-vervanging’ pas aan het licht kunnen komen wanneer meisjes het screeningsprogramma ingaan (op zijn vroegst in 2023 wanneer het eerste gevaccineerde cohort de screeningsleeftijd bereikt). Om een verschil te kunnen waarnemen tussen ‘ontmanteling’ en ‘type-vervanging’, is het verstandig om verschillende monitoringsstudies te starten vlak na vaccinatie. Monitoring van type-specifieke HPV prevalentie is wenselijk, aangezien het oncogene effect per HPV-type verschilt en omdat veranderingen in HPV type-specifieke prevalentie voorafgaat aan de verandering in incidentie van HPV-gerelateerde CIN en kanker.

## **Vroege indicatoren van vaccineffectiviteit**

Het doel van HPV-vaccinatie is de preventie van baarmoederhalskanker. Omdat het gemiddeld 20-25 jaar duurt voordat baarmoederhalskanker zich ontwikkelt, hebben klinische studies gebruik gemaakt van indirecte indicatoren als eindpunt, om onrealistisch grote en langdurige studies te voorkomen. Voorbeelden van indirecte indicatoren zijn incidente CIN-laesies en persisterende HPV-infecties. Het bivalente en het quadrivalente vaccin laten in klinische studies een effectiviteit van meer dan 90% zien op het voorkomen van persisterende HPV16/18-infecties en CIN-laesies, gedurende een periode van ten minste 9 jaar na vaccinatie [30-32]. De vaccins tonen ook kruisbescherming aan tegen persisterende HPV31- en HPV45-infecties [33,34].

In overeenstemming met de resultaten van klinische studies en enkele vroege resultaten uit andere landen [35,36], vonden we in **Hoofdstuk 9** dat de vaccineffectiviteit tegen incidente en persisterende infecties onder Nederlandse meisjes hoog was. Bovendien observeerden we een vergelijkbare vaccineffectiviteit tegen infectie met HPV16/18 en/of kruisbeschermende HPV31/45 (**Hoofdstuk 9**) in een recente meta-analyse [34]. Deze resultaten zijn geruststellend voor het vaccinatieprogramma zoals het nu is geïmplementeerd in Nederland. Vervolgstudies van de meisjes in dit cohort, zullen een stabiel beeld geven van de vaccineffectiviteit tegen persistente infecties en over enige tijd ook tegen CIN-laesies.

## **Opkomst van het HPV vaccinatieprogramma**

In Nederland is de opkomst van kindervaccinaties binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) ongeveer 95%. [37]. De HPV vaccinatiegraad is lager dan deze kindervaccinaties in het RVP. De vaccinatiegraad in het eerste jaar na introductie bedroeg 56% (geboortecohort 1997), en steeg licht naar 58% voor het geboortecohort 1998 [37]. De lage opkomst heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat het een vaccin betreft dat nieuw is, voor een nieuwe leeftijdsgroep, alleen voor meisjes, tegen een SOA en bovendien negatieve media aandacht kreeg [38]. Om de impact van het vaccin op de incidentie van baarmoederhalskanker te kunnen meten, is het onder meer relevant om de karakteristieken te kennen van de meisjes die zich niet laten vaccineren. In **Hoofdstuk 11** vonden we dat de HPV vaccinatiegraad onder 16-jarige meisjes niet geassocieerd was met een hoger seksueel risicogedrag. Ongevaccineerde meisjes van deze leeftijd lijken daarom niet proportioneel vaker blootgesteld te worden aan HPV in vergelijking tot gevaccineerde meisjes. Een langere vervolgstudie van deze meisjes is nodig om te zien of dit in de toekomst nog steeds zo is. In **Hoofdstuk 11** zagen we ook dat risicofactoren die geassocieerd zijn met het niet deelnemen aan het screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker, zoals etniciteit en sociaal economische status, niet geassocieerd waren met vaccinatie. Dus in tegenstelling tot sommige andere studies [39], vonden we geen grote ongelijkheid in karakteristieken tussen gevaccineerde en ongevaccineerde meisjes.

Hoe de vaccinatiegraad verhoogd kan worden is een punt van discussie. Wanneer men bijvoorbeeld kijkt naar het effect van kennis over HPV op het wel of niet laten vaccineren, worden uiteenlopende resultaten gevonden [40]. Sommige studies laten zien dat een verhoogde kennis van HPV geassocieerd is met een hogere vaccinatiegraad [41,42]. Echter, in een studie in Groot-Brittannië vinden onderzoekers het tegenovergestelde: de vaccinatiegraad was hoog in het eerste jaar na introductie van vaccinatie [43], maar de kennis

over HPV was daar gering. In een Nederlandse studie [44] zien we een betere kennis van HPV, maar een veel lagere vaccinatiegraad dan in Groot-Brittannië.

Externe factoren kunnen ook van invloed zijn op de vaccinatiegraad. Bijvoorbeeld de setting waarin het vaccin wordt gegeven. In Australië, Canada en Groot-Brittannië wordt het vaccin gegeven op school en is de vaccinatiegraad hoog (>85%). Of een andere setting (op dit moment worden er massa vaccinatiesessies georganiseerd) bij zou dragen aan een hogere vaccinatiegraad in Nederland is niet duidelijk.

Het RIVM is een monitoringssysteem aan het opzetten om te onderzoeken waarom mensen zich wel of niet laten vaccineren. Tot dusver wordt hier de focus gelegd op vaccinaties die worden gegeven aan jonge kinderen (bijv. DKTP en mazelen). Omdat HPV-vaccinatie in vele opzichten anders is dan deze vaccinaties, zou het nuttig zijn om een monitoringssysteem specifiek voor HPV te maken. Momenteel onderzoekt een andere onderzoeksgroep (TNO) welke factoren impact hebben op de keuze om zich wel of niet te laten vaccineren tegen HPV en of er mogelijkheden zijn om meer toegespitste informatie te geven aan meisjes die voor deze beslissing staan [45].

## **Conclusie**

In dit proefschrift zijn verschillende studies uitgevoerd om inzicht te krijgen in de kortetermijn effecten van HPV-vaccinatie in Nederland. Voorafgaand aan de introductie van de HPV-vaccinatie hebben we verscheidene dwarsdoorsnede DNA studies (zoals de CSI studie) en serologie studies (zoals de PIENTER studies) uitgevoerd om de (sero)epidemiologische situatie van HPV te kunnen schetsen. Als deze studies worden herhaald, kunnen vaccinatie-effecten op populatieniveau bestudeerd worden en verschuivingen of vervanging van HPV types als gevolg van de HPV-vaccinatie opgepikt worden. Daarnaast hebben we in een longitudinale studie (HAVANA) onder 14- tot 16-jarige gevaccineerd en ongevaccineerde meisjes een hoge vaccineffectiviteit tegen vroege indicatoren van baarmoederhalskanker laten zien. De jaarlijkse data collectie van de HAVANA studie zal worden voortgezet met het doel om de middellange- tot lange termijn effecten van HPV-vaccinatie in Nederland te kunnen monitoren.

Deze studies zijn onderdeel van een uitgebreid monitoringskader om onder andere de effectiviteit van het vaccin tegen laesies te kunnen onderzoeken, de duur van antistof bescherming te kunnen meten en inzicht te verkrijgen in het mechanisme van bescherming.

## REFERENTIES

1. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012; 131:2349-59.
2. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010; 202:1789-99.
3. Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, et al. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer*. 2008; 98:646-51.
4. Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS One*. 2008; 3:e3743.
5. de Graaf H, Meijer S, Poelman J, 2005. *Sex Under 25* [in Dutch]. Delft, the Netherlands; Eburon Publishers, Rutgers Nisso Groep, 2005.
6. Vriend HJ, Boot HJ, van der Sande MA. Type-specific human papillomavirus infections among young heterosexual male and female STI clinic attendees. *Sex Transm Dis*. 2012; 39:72-8.
7. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 1):S16-22.
8. Stanley M. HPV: immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer*. 2010; 5:19.
9. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000; 181:1911-9.
10. Wideroff L, Schiffman MH, Hoover R, et al. Epidemiologic determinants of seroreactivity to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in cervical HPV-16 DNA-positive and-negative women. *J Infect Dis*. 1996; 174:937-43.
11. Viscidi RP, Kotloff KL, Clayman B, et al. Prevalence of antibodies to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in relation to cervical HPV infection among college women. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997; 4:122-6.
12. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis*. 1996; 174:927-36.

13. Kirnbauer R, Hubbert N, Wheeler C, et al. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 66:494-9.
14. Newall AT, Brotherton JM, Quinn HE, et al. Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1647-55.
15. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis.* 2009; 200:1059-67.
16. Einstein M, Baron M, Levin M, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2011; 7:1359-73.
17. David M, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009;115 (3 Suppl):S1-6.
18. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Prev Med.* 2008; 46:87-98.
19. Durham DP, Poolman EM, Ibuka Y, et al. Reevaluation of epidemiological data demonstrates that it is consistent with cross-immunity among human papillomavirus types. *J Infect Dis.* 2012; 206:1291-8.
20. Pons-Salort M, Letort V, Favre M, et al. Exploring individual HPV coinfections is essential to predict HPV-vaccination impact on genotype distribution: A model-based approach. *Vaccine.* 2013; 31:1238-45.
21. Bogaards JA, Coupe VM, Xiridou M, et al. Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology.* 2011; 22:505-15.
22. Choi YH, Chapman R, Gay N, et al. Potential overestimation of HPV vaccine impact due to unmasking of non-vaccine types: Quantification using a multi-type mathematical model. *Vaccine.* 2012; 30:3383-8.
23. Lipsitch M, Abdullahi O, D'Amour A, et al. Estimating rates of carriage acquisition and clearance and competitive ability for pneumococcal serotypes in Kenya with a Markov transition model. *Epidemiology.* 2012; 23:510-9.

24. Elbasha EH, Galvani AP. Vaccination against multiple HPV types. *Math Biosci.* 2005; 197:88-117.
25. Poolman EM, Elbasha EH, Galvani AP. Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus. *Vaccine.* 2008; 26 (Suppl 3):C25-30.
26. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, et al. Clustering of multiple human papillomavirus infections in women from a population-based study in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2011; 204:385-90.
27. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, et al. Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19:503-10.
28. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis.* 2011; 203:910-20.
29. Pons-Salort M, Thiebaut AC, Guillemot D, et al. HPV genotype replacement: too early to tell. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:1012.
30. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011; 105:28-37.
31. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:89-99.
32. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine.* 2010; 28:6247-55.
33. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:100-10.
34. Malagon T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:781-9.

35. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:140.
36. Young EJ, Tabrizi SN, Brotherton JM, et al. Measuring effectiveness of the cervical cancer vaccine in an Australian setting (the VACCINE study). *BMC Cancer.* 2013; 13:296.
37. van Lier E, Oomen P, Mulder M, et al., 2013. Immunization coverage National Immunization Programme in the Netherlands : Year of report 2013 [In Dutch]. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), report number 150202001, Bilthoven. 2012.
38. de Melker H, Kenter G, van Rossum T, et al. Developments in HPV vaccination [In Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012; 156:A5410.
39. Rondy M, van Lier A, van de Kastele J, et al. Determinants for HPV vaccine uptake in the Netherlands: A multilevel study. *Vaccine.* 2010; 28:2070-5.
40. Gerend MA, Shepherd JE. Correlates of HPV knowledge in the era of HPV vaccination: a study of unvaccinated young adult women. *Women Health.* 2011; 51:25-40.
41. Licht AS, Murphy JM, Hyland AJ, et al. Is use of the human papillomavirus vaccine among female college students related to human papillomavirus knowledge and risk perception? *Sex Transm Infect.* 2010; 86:74-8.
42. Mathur MB, Mathur VS, Reichling DB. Participation in the decision to become vaccinated against human papillomavirus by California high school girls and the predictors of vaccine status. *J Pediatr Health Care.* 2010; 24:14-24.
43. Hilton S, Smith E "I thought cancer was one of those random things. I didn't know cancer could be caught...": adolescent girls' understandings and experiences of the HPV programme in the UK. *Vaccine.* 2011; 29:4409-15.
44. Lenselink CH, Schmeink CE, Melchers WJ, et al. Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health.* 2008; 122:1295-301.
45. van Keulen HM, Otten W, Ruiters RA, et al. Determinants of HPV vaccination intentions among Dutch girls and their mothers: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2013; 13:111.