

Rijksvaccinatieprogramma

Monitoring van vaccinatiegraad en bijwerkingen van het HPV-vaccinatieprogramma

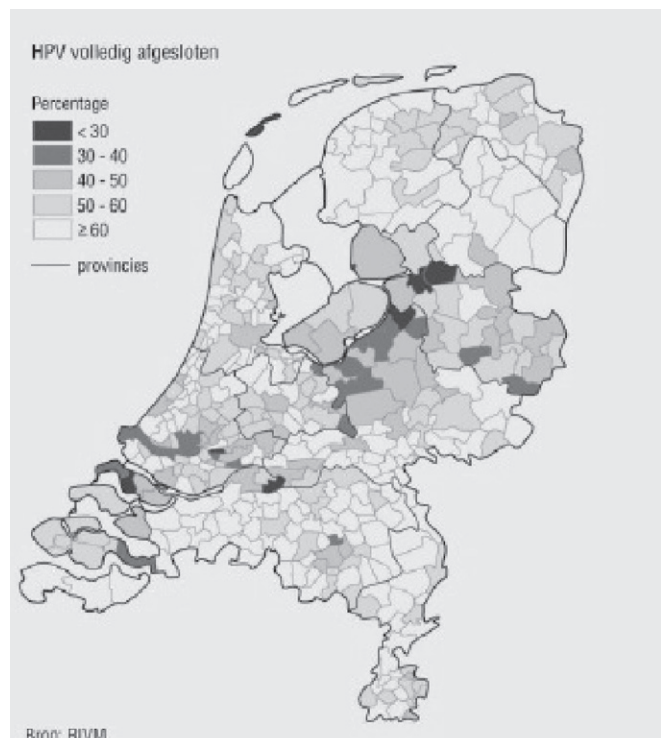
T.M. van 't Klooster, M. Mollers, A. Steens, C.C.H. Wielders, A. van Lier, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Van dit virus bestaan veel verschillende typen. De zogeheten hoogrisicotypen kunnen kanker veroorzaken waarbij HPV16 en HPV18 verantwoordelijk zijn voor 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker. Op advies van de Gezondheidsraad (GR) is HPV16/18-vaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). In 2009 is gestart met een inhaalcampagne voor meisjes geboren in 1993-1996. Vanaf 2010 kunnen 12-jarige meisjes zich via het RVP laten vaccineren tegen HPV. Tot nu toe is het bivalente vaccin (Cervarix) gebruikt. Het RIVM is verantwoordelijk voor de monitoring van het HPV-vaccinatieprogramma. Hieronder lichten we enkele van deze activiteiten toe; de vaccinatiegraad, de vaccinatiestatus van dochters in relatie tot het baarmoederhalskankerscreeningsgedrag van hun moeders en mogelijke bijwerkingen van de vaccinatie.

Vaccinatiegraad

Van de meisjes die in aanmerking kwamen voor de inhaalcampagne was, op 1 februari 2011, 52,3% volledig gevaccineerd (3 doses).(1) Er is een lichte afname in de vaccinatiegraad met toename van de leeftijd: 54,2% voor meisjes geboren in 1996 tot 49,0% voor meisjes geboren in 1993. De vaccinatiegraad (3 doses) voor meisjes geboren in 1997 is 56,0% (bepaald op 14-jarige leeftijd).(2) Daarnaast heeft nog 1,9% 2 doses ontvangen en nog eens 1,9% 1 dosis. De vaccinatiegraad op gemeenteniveau wordt weergegeven in figuur 1 (betreft meisjes geboren in 1997).

Uit een aanvullende analyse van achtergrondkenmerken van meisjes die deel namen aan de inhaalcampagne, bleek dat niet gevaccineerde meisjes relatief vaker ouders hebben die niet in Nederland geboren zijn dan gevaccineerde meisjes. Niet gevaccineerde meisjes wonen relatief vaker in een grote stad, in een gebied met een lage sociaal-economische status (SES) en in een gemeente waar 5% of meer van de mensen op de SGP of de Christen Unie stemt.



Figuur 1 Vaccinatiegraadpercentages (3 doses) per gemeente voor cohort 1997, bepaald op 14-jarige leeftijd.

Relatie tussen vaccinatiestatus dochter en screeningsgedrag moeder

Naast het HPV-vaccinatieprogramma heeft Nederland een baarmoederhalskankerscreeningsprogramma voor vrouwen van 30 jaar en ouder. Dit programma blijft belangrijk omdat niet alle typen HPV die kanker kunnen veroorzaken door vaccinatie ondervangen worden. Het duurt nog ongeveer 15 jaar voordat de eerste gevaccineerde meisjes de leeftijd bereiken om aan het screeningsprogramma mee te doen. Er is daarom naar een proxy (maat) gezocht om te kijken in hoeverre meisjes die zich niet hebben laten vaccineren, later ook niet aan het baarmoederhalskankerscreeningsprogramma deelnemen. Als het screeningsgedrag van de moeder als maat wordt gezien voor het toekomstige screeningsgedrag van de dochter, zien we dat de verwachting is dat een groot deel van de degenen die in de toekomst niet aan de screening deelnemen, wel gevaccineerd is. Naar verwachting zal 13% aan geen van beide preventieprogramma's deelnemen in vergelijking tot 23% bij alleen screening. De licht positieve associatie tussen opkomst voor vaccinatie en deelname aan screening heeft een zeer beperkte invloed op de te verwachten reductie in baarmoederhalskanker. Risicogroepen voor niet deelnemen aan zowel het screeningsprogramma als vaccinatie zijn niet-westerse vrouwen, vrouwen die in hoog stedelijke gebieden leven en vrouwen met een lage SES.⁽³⁾

Mogelijke bijwerkingen

In 2009 en 2010 heeft het RIVM intensief onderzoek uitgevoerd naar mogelijke bijwerkingen na HPV-vaccinatie.⁽⁴⁻⁶⁾ Incidenten tijdens de vaccinatiesessies, zoals onder andere (bijna) flauwvallen, werden door GGD-artsen gerapporteerd. Daarnaast konden professionals en particulieren tot 2011 (mogelijke) bijwerkingen melden aan het RIVM via het spontane meldsysteem. Tegenwoordig wordt gemeld aan Lareb. De meldingen werden aan de hand van internationale criteria door experts beoordeeld op causaliteit (tabel 1) en daarna gecontroleerd en herbeoordeeld door een collega expert. Bij gebrek aan overeenstemming en in geval van bijzondere casuïstiek, vond intercollegiaal overleg plaats. Daarnaast is een selectie van bijzondere – en van heftige bijwerkingen herbeoordeeld door een panel bestaande uit specialisten in kindergeneeskunde, neurologie, immunologie, vaccinologie, geneesmiddelenbewaking, microbiologie en epidemiologie.

Verder is een elektronisch vragenlijstonderzoek uitgevoerd onder een groep meisjes uit midden Nederland over de ziekteverschijnselen die optraden binnen 1 week na elke vaccinatie.

Incidenten op de vaccinatielocatie

In 2009 (na de inhaalcampagne) was er informatie beschikbaar over incidenten op de vaccinatielocatie (zoals bijvoorbeeld flauwvallen) voor 408.662 toegediende vaccinaties (73,2%). In totaal werden er 1107 incidenten op de vaccinatielocaties gerapporteerd. (Figuur 2) In 2010 was er informatie beschikbaar over 168.134 toegediende vaccinaties (70,8%) en werden 130 incidenten gerapporteerd op de vaccinatielocaties. (Figuur 2) Bij de interpretatie van de absolute aantallen moet in gedachten worden

Tabel 1 Criteria voor de causaliteitsbeoordeling van spontane meldingen.

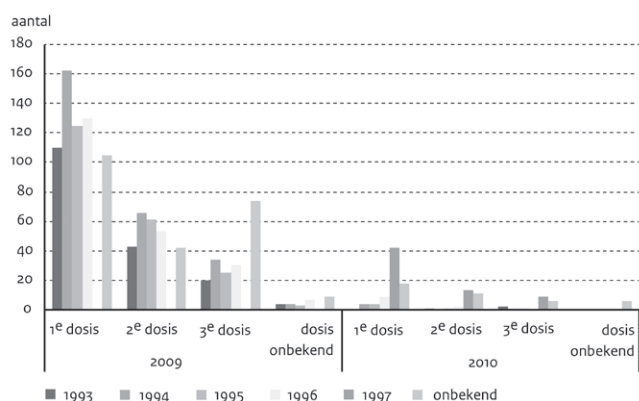
Causaliteit	Criteria
1 – zeker ¹	relatie met vaccin(atie) staat vast door laboratoriumbewijs of door monospecificiteit van het verschijnsel
2 – waarschijnlijk ¹	relatie met vaccin(atie) is aan te nemen, bij passend interval, biologische plausibiliteit en positieve aanwijzingen voor verband, naast afwezigheid andere oorzaken
3 – mogelijk ¹	relatie met vaccin(atie) kan bestaan, gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit, maar er zijn tevens aanwijzingen voor andere oorzaken
4 – onwaarschijnlijk ²	andere oorzaken zijn aangetoond of aannemelijk gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit
5 – niet te beoordelen	de beschikbare gegevens laten beoordeling niet toe

¹ Wordt beschouwd als bijwerking van vaccin.

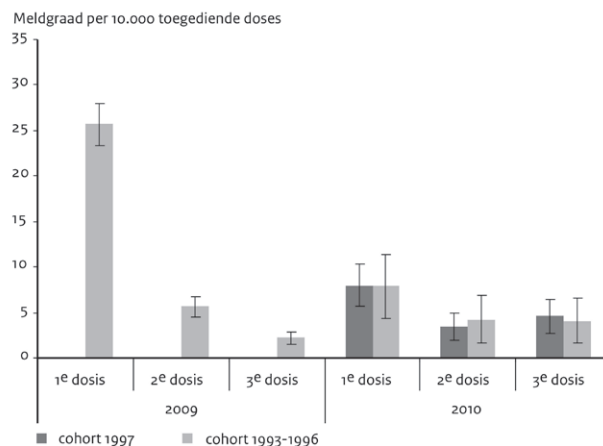
² Wordt beschouwd als een toevallige samenloop van omstandigheden, dus geen bijwerking.

Tabel 2 Voorkomen van incidenten op vaccinatielocaties per 10.000 toegediende vaccinaties.

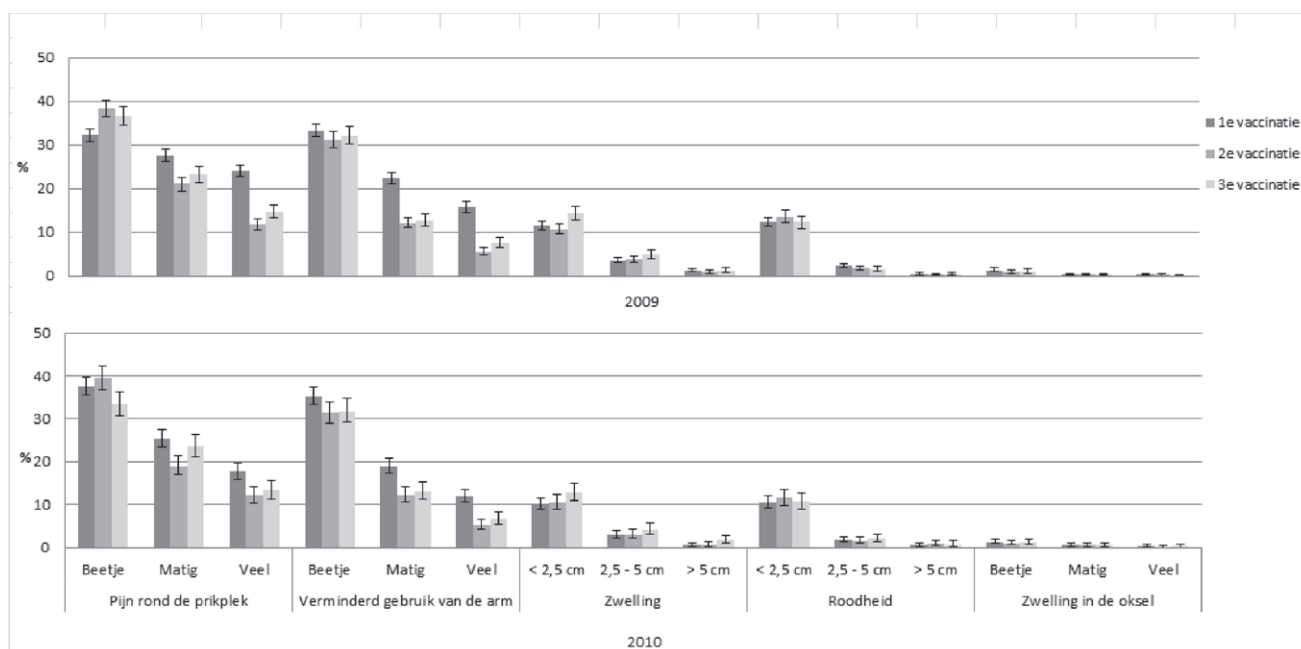
Incident	Incidentie per 10.000 toegediende vaccinaties (95% BI)	
	2009	2010
(Bijna) flauwvallen	16,8 (15,6-18,2)	5,8 (4,6-6,9)
Andere vasomotorische verschijnselen	7,9 (7,1-8,8)	2,0 (1,3-2,6)
Convulsies	1,3 (1,0-1,7)	0,3 (0,0-0,6)
Kortademigheid	1,3 (1,0-1,7)	0,2 (0,0-0,4)
Overgeven	0,6 (0,4-0,9)	0,1 (0,0-0,3)
Huidverschijnselen	0,3 (0,2-0,6)	0,1 (0,0-0,3)
Totaal	27,1 (25,5-28,7)	7,7 (6,4-9,1)



Figuur 2 Absoluut aantal incidenten op vaccinatielocaties per cohort per dosis.



Figuur 3 Aantal spontane meldingen per dosis.



Figuur 4 Percentage lokale reacties gerapporteerd binnen een week na de vaccinatie.

gehouden dat in 2010 69,2% van de uitgenodigde meisjes was geboren in 1997 (reguliere programma) en 30,8% in 1993-1996 (inhaalcampagne).

In tabel 2 wordt tevens het voorkomen van de incidenten per 10.000 toegediende vaccinaties a in 2009 en 2010 weergegeven. (Bijna) flauwvallen was het meest voorkomende incident op vaccinatielocaties. Zowel in 2009 als in 2010 werd geen anafylactische shock gemeld.

Verwonding werd 28 keer gerapporteerd in 2009 en 10 keer in 2010, meestal door (bijna) flauwvallen. In 2009 gingen 9 meisjes hiervoor naar de huisarts en in 2010 waren dat er 3 (beide 0,2 per 10.000 toegediende vaccinaties). Het ambulancepersoneel dat standaard aanwezig was op de vaccinatielocaties verleende hulp aan 12 meisjes in 2009 en 2 in 2010 (0,3 en 0,1 per 10.000 toegediende vaccinaties).

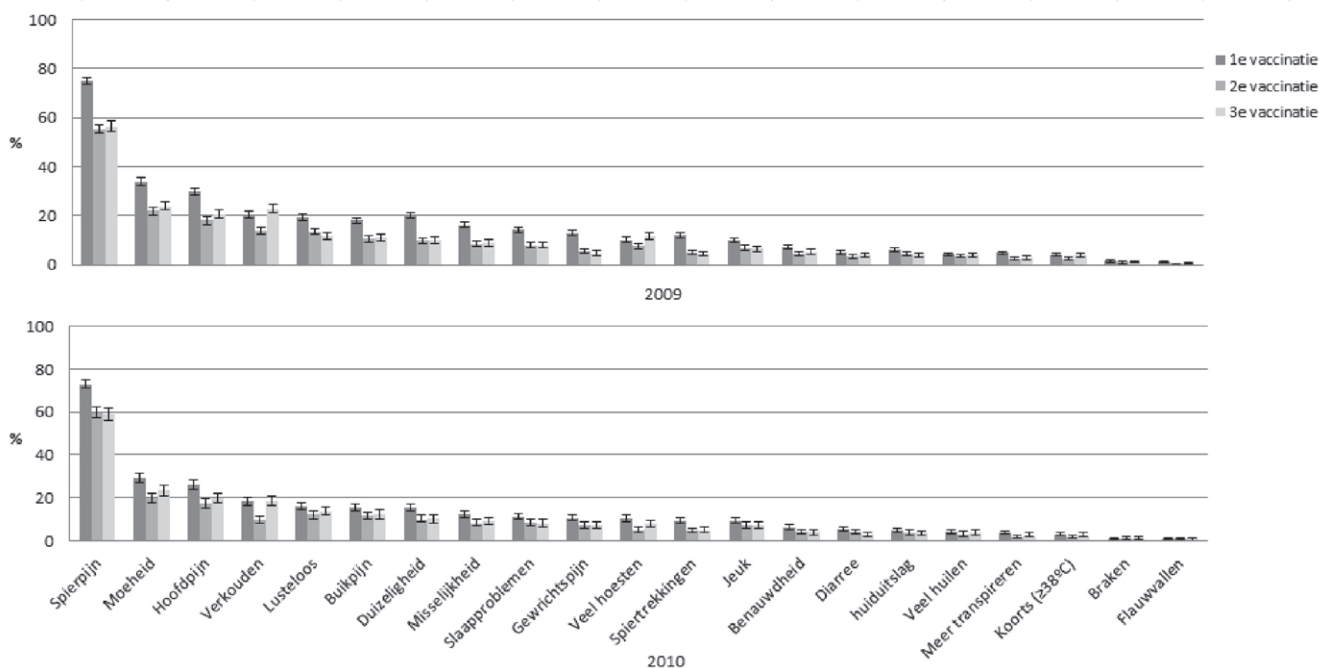
Spontane meldingen

In 2009 was de meldgraad van spontane meldingen 11,6 per 10.000 toegediende doses. De meldgraad in 2010 was 5,4 per 10.000 toegediende doses en was ongeveer gelijk voor meisjes geboren in 1997 en meisjes geboren in 1993-1996. De meeste meldingen werden na de 1ste dosis gedaan. (Figuur 3)

Alle meldingen zijn beoordeeld op causaliteit en gecategoriseerd als mild of ernstig. In 2009 werd 13,4% geassocieerd als ernstig en 86,6% als mild. Van de ernstige meldingen werd 75,6% beschouwd als bijwerking en van de milde meldingen 60,0%. In 2010 werd 23,3% en 76,7% geassocieerd als respectievelijk ernstig en mild. Van de ernstige meldingen werd 80,0% beschouwd als bijwerking en van de milde meldingen was dit 63,6%. In tabel 3 wordt de causaliteitsbeoordeling weergegeven voor de verschillende symptomen.

Tabel 3 Causaliteit van spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen.

Gebeurtenis		Causaliteit									
		2009					2010				
		Zeker, waarschijnlijk of mogelijk	Onwaarschijnlijk	Niet te beoordelen	Totaal	% Bijwerking	Zeker, waarschijnlijk of mogelijk	Onwaarschijnlijk	Niet te beoordelen	Totaal	% Bijwerking
Lokale reactie		105	0	0	105	100,0	19	0	0	19	100,0
Ziek algemeen	Mild	211	178	2	391	54,0	44	31	0	75	58,7
	Ernstig	0	13	0	13	0,0	2	3	0	5	40,0
Huidverschijnselen		23	50	1	74	31,1	2	5	0	7	28,6
Flauwvallen		51	5	0	56	91,1	17	1	0	18	94,4
Convulsies		0	4	0	4	0,0	0	2	0	2	0,0
Verkleurde armen		4	0	0	4	100,0	3	0	0	3	100,0
Anafylactische shock		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Encefalopathie / encefalitis		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Overlijden		0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Total		394	250	3	647	61,2	87	42	0	129	67,4



Figuur 5 Percentage systemische reacties gerapporteerd binnen een week na de vaccinatie.

In 2009 en 2010 werd er in respectievelijk 28,4% en 17,1% van de gevallen geen medische hulp gezocht na het optreden van een mogelijke bijwerking. In 2009 nam 30,6% van de meisjes van wie bijwerkingen waren gemeld contact op met een huisarts (3,5 per 10.000 toegediende doses) en 6,6% ging naar een ziekenhuis (0,8 per 10.000 toegediende doses). In 2010 nam 27,9% van de meisjes contact op met een huisarts (1,5 per 10.000 toegediende doses) en 9,3% ging naar een ziekenhuis. (0,5 per 10.000 toegediende doses).

Verdraagbaarheid

In 2009 en 2010 is een vragenlijstonderzoek gedaan onder de doelgroep naar de verdraagbaarheid van het vaccin. In 2009 retourneerden 4.248 meisjes (73,9%) 1 of meer ingevulde vragenlijsten; in 2010 waren dit 2.308 meisjes (65,0%). Van de respondenten in 2010 was 67,4% geboren in 1997 en 32,6% in 1993-1996.

In 2009 rapporteerde 84% van de respondenten een lokale reactie, in 2010 was dit 82,4%. Pijn in de arm en een verminderd

gebruik van de arm waren de meest voorkomende lokale reacties. (Figuur 4) In 2009 rapporteerde 82,9% van de respondenten een systemische reactie binnen 1 week na de vaccinatie, in vergelijking met 78,8% in 2010. De meest voorkomende systemische reacties waren spierpijn, vermoeidheid en hoofdpijn. (Figuur 5)

Het percentage meisjes dat een lokale of systemische reactie rapporteerde was het hoogst na de eerste dosis en steeg met de leeftijd. Meisjes met een lokale reactie rapporteerden vaker (ook een systemische reactie, dan meisjes zonder lokale reactie. Ook meisjes met een onderliggende ziekte rapporteerden vaker een systemische reactie. Meisjes die (tevorens) last hadden van hoofdpijn, verkoudheid of griep rapporteerden vaker lokale of systemische reacties na de vaccinatie dan meisjes zonder deze klachten.

In 2009 werd door 1,2% van de meisjes medische hulp ingeschakeld: in 2010 was dit 0,7%. Het was vooral in vorm van telefonisch contact met of een bezoek aan de huisarts. In zowel 2009 als 2010 zijn geen meisjes in het ziekenhuis opgenomen binnen een week na de vaccinatie.

Belangrijkste conclusies

- Tijdens de inhaalcampagne is 52,3% van de meisjes geboren in 1993-1996 volledig gevaccineerd.
- De vaccinatiegraad voor het eerste geboortecohort 1997 in het reguliere programma is 56,0%.
- De verwachting is dat door vaccinatie een groot deel van de vrouwen die niet aan bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker zal deelnemen wordt bereikt.
- Risicogroepen voor niet deelnemen aan zowel het screeningsprogramma als vaccinatie zijn niet-westerse vrouwen, vrouwen die in hoog stedelijke gebieden leven en vrouwen met een lage SES.
- In 2009 was er op de vaccinatielocaties regelmatig sprake van incidenten, vooral (bijna) flauwvallen. In 2010 gebeurde dit minder vaak.
- In 2010 werden er veel minder spontane meldingen van mogelijke bijwerkingen ontvangen vergeleken met 2009. De meeste meldingen waren van milde aard en ruim 60% werd beschouwd als bijwerking van de vaccinatie.
- Meisjes rapporteerden veelvuldig een lokale of een systemische reactie binnen 1 week na de vaccinatie, dit aantal steeg met de leeftijd.

Discussie

Het aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen na HPV-vaccinatie was in 2010 lager dan in 2009. Het grotere aantal meldingen in 2009 werd mogelijk veroorzaakt door extra oplettendheid omdat het om een nieuw vaccin ging en door de sterke media-aandacht die vooral gericht was op de veiligheid van het vaccin.

Het aantal meldingen van incidenten op de vaccinatielocaties en mogelijke bijwerkingen in 2009 (38,7 per 10.000 toegediende doses) was hoger dan in het Verenigd Koninkrijk, waar het bivalente vaccin in september 2008 was geïntroduceerd. Daar was het aantal meldingen, in de eerste 2 jaar na introductie

ongeveer 10 per 10.000 toegediende doses.⁽⁷⁾ De meldgraad van gebeurtenissen op de vaccinatielocatie in 2009 was vergelijkbaar met die, gevonden tijdens de Meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002. De meldgraad van de spontane meldingen in 2009 was echter hoger dan die van de Meningokokken C-campagne.^(4, 8)

In internationale studies naar de verdraagbaarheid van het bivalente vaccin waren meldingen van pijn in de arm het meest voorkomend (61,7-88,4%) In onze studie werden vergelijkbare proporties pijn in de arm gerapporteerd. Wel werd in deze studies minder vaak spierpijn gemeld (16,2-26,2%) dan in onze studie. Het voorkomen van andere veel gerapporteerde systemische reacties, zoals hoofdpijn en moeheid, was vergelijkbaar in de internationale literatuur.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Toekomst

Op 24 mei 2011 bracht de GR het advies Screening op baarmoederhalskanker uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (<http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/screening-op-baarmoederhalskanker>). De GR adviseert hierin om de huidige cytologie test die gebruikt wordt als primaire screeningsmethode voor het beoordelen van de uitstrijkjes, te vervangen door de hrHPV-test. Met deze test kan het genetisch materiaal van hoogrisico HPV-typen worden opgespoord. Deze methode is aanzienlijk gevoeliger en spoort voorstadia van baarmoederhalskanker eerder op. Op termijn kan door inzicht in vaccinatiestatus, eventuele HPV-type en mogelijke (pre) kankerlaesies de impact van vaccinatie gemonitord worden.

Auteurs

T.M. van 't Klooster, M. Mollers, A. Steens, C.C.H. Wielders, A. van Lier, N.A.T. van der Maas, H.E. de Melker, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

T.M. van 't Klooster | tessa.van.t.klooster@rivm.nl

Literatuur

1. van Lier EA, Oomen PJ, Zwakhals SLN, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM, de Melker HE. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland: Verslagjaar 2011. RIVM rapport nr. 210021014. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
2. van Lier EA, Oomen PJ, Giesbers H, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM, de Melker HE. Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland: Verslagjaar 2012. RIVM rapport nr. 201001001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012.
3. Steens A, Wielders C, Bogaards J, Boshuizen H, de Greeff S, de Melker H. Association between HPV vaccine uptake and cervical cancer screening in the Netherlands; implications for future impact on prevention. *Int J Cancer*. 2012 Jun 12. [Epub ahead of print]
4. van 't Klooster TM, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Oostvogels B, Phaff TAJ, de Melker HE, van der Maas NAT. Human papillomavirus vaccination catch-up campaign in 2009 for girls born in 1993 to 1996 in the Netherlands: Results of the post-marketing safety surveillance.

- RIVM rapport nr. 210012001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
5. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011 Jun 20;29(28):4601-7.
 6. van 't Klooster TM, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Oostvogels B, Phaff T, de Melker HE, van der Maas NAT. Adverse events following vaccination against human papillomavirus: Results of the 2010 campaign in the Netherlands. RIVM rapport nr. 210012002. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.
 7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Cervarix (HPV vaccine): Update on UK safety covering the first two years of the HPV immunisation programme. MHRA public assessment report, October 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con096797.pdf>
 8. Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, van der Maas NAT, Wesselo C, Phaff TAJ. Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige Meningokokken C vaccinatie-campagne in 2002: Meldingen bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking. RIVM rapport nr. 240082001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
 9. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04- adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):e49-55.
 10. Gasparini R, Bonanni P, Levi M, Bechini A, Boccalini S, Tiscione et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin*. 2011 Jan-Feb;7 Suppl:136-46. Epub 2011 Jan 1.