



Hepatitis A

Impact van universele vaccinatie

Vaccinatie tegen hepatitis A werd aanvankelijk alleen aanbevolen voor risicogroepen. In navolging van aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en van de Centers for Disease Control and Prevention zijn sinds 1997-1999 in verschillende landen en streken met een matige endemiciteit algemene vaccinatieprogramma's gestart.

Dat is o.m. het geval in Puglia (Italië), Catalonië (Spanje) en North Queensland (Australië). In al die gevallen leidde de vaccinatie tot een snelle daling van de incidentie van hepatitis A.

■ Verenigde Staten

Sinds 1999 bestaat er in de Verenigde Staten een aanbeveling van het *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) om systematisch alle kinderen tegen hepatitis A te vaccineren in staten met een jaarlijkse HAV-incidentie ≥ 20 gevallen per 100.000 (in de periode 1987-1997). In staten met een incidentie ≥ 10 gevallen (maar < 20) dient de vaccinatie in overweging te worden genomen. In uitvoering van deze aanbeveling worden in 17 staten kinderen tussen 2 en 18 jaar (met de focus op kinderen tussen 2 en 5 jaar) gevaccineerd.

Een recente studie (1) toont aan dat deze strategie heeft geleid tot een sterke daling van de HAV-incidentie met gemiddeld 76% (tot 2,6/100.000). De daling was het sterkst in de 17 staten waar gevaccineerd wordt (88%,

Inhoud	Inhoud
Hepatitis A p. 1 - 2 ▶	Impact van universele vaccinatie
Epidemie p. 2 - 4 ▶	Bof-outbreak in een school
Rotavirus vaccin p. 5 - 6 ▶	Europa bestudeert toelating
Humaan papillomavirus p. 6 - 8 ▶	Vaccinatie : waar gaan we naar toe ?
Vragen/antwoorden p. 8 ▶	Influenza en vogelgriep

tegenover 53% in de staten waar niet gevaccineerd wordt), ondanks de vrij lage vaccinatiegraad (25-50%). De grootste daling werd gezien bij kinderen tussen 2 en 9 jaar, maar was significant in alle leeftijdsgroepen.

■ Israël

Een tweede recente studie geeft de resultaten van een universele hepatitis A vaccinatie in Israël, waar een andere strategie gekozen werd (2). Daar worden sinds juli 1999 alle zuigelingen ($< 3\%$ van de bevolking) gevaccineerd op 18 maanden. De jaarlijkse HAV-incidentie blijkt hierdoor gedaald van 50,4/100.000 in de periode 1993-1998 tot 2,2-2,5/100.000 in de periode 2002-2004. Dit betekent een daling met 95%. Deze daling deed zich niet alleen voor in de groep van de gevaccineerde zuigelingen (85-90% vaccinatiegraad), maar ook in alle andere niet-geviseerde leeftijdsgroepen. Het succes van dit programma illustreert de doeltreffendheid van de hepatitis A vaccinatie én toont aan dat op korte termijn een groepsimmunitet kan ontstaan.

■ Discussie

Alhoewel de vaccinatie in beide gevallen zeker en vast in hoge mate heeft bijgedragen tot de sterke daling van de HAV-incidentie, kunnen ook

andere factoren hebben meegespeeld: een betere hygiëne, natuurlijke schommelingen in de HAV-epidemiologie, enz.

De ervaring in Israël suggereert dat een catch-up vaccinatie van oudere leeftijdsgroepen niet nodig is gezien de groepsimmunitet. Dit kan te maken hebben met de zeer hoge vaccinatiegraad in de groep van de zuigelingen, de voornaamste bron van transmissie. Maar men moet ook rekening houden met het feit dat een belangrijk deel van de Israëliische jongeren en volwassenen nog anti-HAV antilichamen hebben ten gevolge van vroegere blootstelling aan de ziekte. In hoeverre dit bijdraagt tot de groepsbescherming, zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

Opdat een veralgemeend vaccinatieprogramma van zuigelingen of kinderen effectief zou zijn, is niet alleen een voldoende hoge vaccinatiegraad nodig, maar moet het hepatitis A vaccin bovendien ook bescherming op lange termijn bieden, liefst zonder dat een booster nodig is. Anders bestaat het risico dat de infectie op latere leeftijd optreedt en dat een aanvankelijk asymptomatische kinderziekte op latere leeftijd zou veranderen in een symptomatische ziekte.

Dit is echter zeer onwaarschijnlijk gezien de aanwezigheid van beschermende antilichamen meer dan 10 en wellicht meer dan 25 jaar na vaccinatie (op basis van mathematische projecties), en het ontstaan van een immuungeheugen waardoor de bescherming behouden blijft, ook in afwezigheid van meetbare antilichamen. Op basis van de huidige kennis is een booster bij gezonde personen evenmin vereist.

Gezien het hepatitis A vaccin samen met andere vaccins kan toegediend worden en als de kostprijs aanvaardbaar is, dan moet een veralgemeende vaccinatie van zuigelingen of kinderen ernstig overwogen worden in landen waar de endemiciteit verschuift van hoog naar matig, een scenario dat zich de komende jaren wereldwijd in toenemende mate zal afspelen.

*Prof. Pierre Van Damme
& Dr. Koen Van Herck
Vakgroep epidemiologie
Universiteit Antwerpen*

Voor de praktijk

In België bestaat er geen aanbeveling voor een universeel hepatitis A vaccinatieprogramma.

Het hepatitis A vaccin wordt door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen

– voor een aantal risicogroepen:

- Reizigers naar endemische gebieden
- Homoseksuele en biseksuele mannen
- Lever-transplantatie kandidaten
- Patiënten met chronisch leverlijden (w.o. patiënten met hepatitis C)
- Hemofiliepatiënten
- Contactpersonen van een hepatitis A patiënt
- Personeel en residenten van instellingen voor mentaal gehandicapten
- Jonge kinderen van migranten (www.health.fgov.be/CSH_HGH)

– voor een aantal beroepsgroepen waar terugbetaling via het Fonds voor de Beroepsziekten voorzien is.

Referenties :

- Wasley A, Samandari T, Bell B. Hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA, 2005
- Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. National universal hepatitis A immunization program of toddlers in an endemic Country. JAMA 2005
- Van Damme P, Van Herck K. Hepatitis A vaccination programs matched to the national epidemiology: two country experiences. JAMA 2005.

Epidemie

Bof-outbreak in een school

Een onderzoek naar aanleiding van een bof-outbreak in een Brusselse school bood de gelegenheid om de doeltreffendheid van het vaccin na te gaan. Tevens onderstreept dit onderzoek de noodzaak van een betere vaccinatiegraad voor het MBR-vaccin.

Het bof-vaccin werd in 1980 in België geïntroduceerd. Sinds 1985 is de vaccinatie algemeen door het systematisch gebruik van het trivalente mazelen-bof-rubella -vaccin tussen 12 en 15 maanden. Sinds 1995 geldt ook de aanbeveling voor een MBR-herhalingsinenting bij zowel jongens en meisjes op het einde van het basisonderwijs (5de leerjaar in Vlaanderen). De vaccinatiegraad voor één dosis van het vaccin schommelt rond 83% in Vlaanderen en Wallonië, maar bedraagt slechts 75% in Brussel (1) (zie Vax Info 42). Dit is lager dan de 90-95 % die minimaal nodig is om de ziekte onder controle te houden. Kleine lokale epidemieën van bof blijven zich dan ook regelmatig voordoen.

Het feit dat hierbij ook gevaccineerden besmet worden, zou bij ouders en leerkrachten twijfels kunnen zaaien over de doeltreffendheid van het

vaccin. Naar aanleiding van een lokale epidemie in een Brusselse school, werd de doeltreffendheid van de Bof-component in het MBR-vaccin onderzocht.

■ Methode

Dat gebeurde aan de hand van een retrospectieve cohortstudie in de school waar in september, oktober en november 2003 meerdere gevallen van bof vastgesteld werden door de *Service de Promotion de la Santé à l'École* (PSE) en gesignaleerd werden aan de Gezondheidsinspectie van de Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie (GGC) van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest.

De diagnose van de ziektegevallen was gebaseerd op klinische gegevens. De dienst PSE verzamelde retrospectief gegevens in over de ziektegevallen bij alle leerkrachten. Deze gegevens werden in de mate van het mogelijke getoetst bij de behandelende geneesheren, aan de hand van een vragenlijst met epidemiologische en klinische data. Artsen die de vragenlijst niet hadden ingevuld, werden tot twee maal toe gecontacteerd.

Ook de kinderen die in de betrokken periode minstens één dag afwezig waren geweest, kregen een vragenlijst die moest worden ingevuld door hun behandelend geneesheer, of, bij gebreke daaraan, door hun ouders. Op die manier wilde men niet gekende gevallen opsporen.

De diagnose van bof werd gesteld aan de hand van volgende criteria: een pijnlijke, uni- of bilaterale zwelling van de parotisklier of andere speekselklieren, gedurende minstens twee dagen, zonder andere gekende oorzaak. De vaccinatiestatus van alle kinderen werd gecontroleerd aan de hand van hun vaccinatiekaart of informatie in het medisch dossier van de dienst PSE. Het type MBR-vaccin was niet altijd vermeld op de vaccinatiekaart.

De vaccinatie-doeltreffendheid (VE)

werd bepaald op basis van de standaardformule:

$VE (\%) = ((ARU - ARV)/ARU) \times 100$
 ARU ("attack rate unvaccinated") staat voor het aantal niet-gevaccineerde die besmet werden, ARV ("attack rate vaccinated") voor de gevaccineerden. Er werd geen rekening gehouden met de leerlingen waarvan de vaccinatiestatus niet bekend was. Het betrouwbaarheidsinterval (CI) werd berekend met Epi-Info 6.

■ Resultaten

Van september tot eind november 2003 werden 22 verdachte gevallen gerapporteerd aan de dienst PSE. 11 vragenlijsten werden teruggestuurd, waarvan 10 door de behandelende geneesheren en 1 door de ouders. In 4 gevallen (34,4%) beantwoordden de klinische gegevens op de vragenlijst niet aan de definitie van bof. Waarschijnlijk ging het om een otitis of een tandontsteking. De 11 gevallen waarvoor geen vragenlijst werd teruggestuurd, werden als Bof-gevallen beschouwd (zie discussie).

In totaal werden in dezelfde periode 64 gevallen van afwezigheid wegens ziekte vastgesteld. Voor 22 van deze kinderen werd een vragenlijst teruggestuurd. In 2 gevallen beantwoordden de klinische gegevens aan de definitie van Bof (zie tabel 1).

In totaal werden dus 20 Bof-gevallen weerhouden. Slechts in één geval werd

dit serologisch bevestigd. De ouderdom van de kinderen lag tussen 5 en 13 jaar, met een mediaan van 9 jaar. De school telde 313 leerlingen, wat dus betekent dat 6,4% van de leerlingen besmet raakten.

Voor 251 kinderen (80,2%) kon de vaccinatiestatus worden nagegaan. 94,8% van de kinderen met een vaccinatiekaart waren één keer gevaccineerd. Wanneer men ervan uitgaat dat de kinderen die geen vaccinatiekaart hadden, niet gevaccineerd waren, dan bedroeg de vaccinatiegraad 76,0%.

Voor de oudere kinderen is de vaccinatiegraad beter gedocumenteerd (figuur 1).

Van de 20 kinderen die bof hadden, waren er 13 (65%) gevaccineerd en 7 (35%) niet gevaccineerd. Het aantal bofgevallen bij de gevaccineerden neemt toe naarmate er meer tijd is verstreken sinds de toediening van het vaccin (figuur 2). De vaccinatie-doeltreffendheid wordt geschat op 89,9% (CI 95% 79,0-95,1). Alhoewel statistisch niet significant, vermindert de doeltreffendheid met de leeftijd.

■ Discussie

De berekening van de vaccinatie-doeltreffendheid hangt vooral af van de zorgvuldigheid waarmee de vaccinatiestatus werd gecontroleerd en de betrouwbaarheid van de diagnose.

In tegenstelling tot wat meestal wordt aangenomen, was de vaccinatiestatus van de oudere kinderen beter bekend dan die van de pas gevaccineerde kinderen. Dat is wellicht te verklaren door het feit dat de dienst PSE voor deze kinderen, die al geruime tijd naar dezelfde school gaan, meer tijd had om de ouders ervan te overtuigen om de vaccinatiekaart van hun kinderen mee te brengen.

De klinische diagnose van bof is vrij gemakkelijk. De betrouwbaarheid is meestal groter in het geval van een epidemie. In deze studie kan de retrospectieve inzameling van gegevens door niet-medisch personeel, mogelijk een vertekening meebrengen. De 11 gevallen waarvoor geen bijkomende gegevens bekomen werden, werden als bofgevallen beschouwd. Vergissingen zijn hierbij dus niet uitgesloten. Maar indien sommige gevallen ten onrechte als bof werden beschouwd, dan heeft dit een afvlakkend effect op de besmettingsgraad, zowel in de groep van gevaccineerden als niet-gevaccineerden.

Gezien de vrij hoge besmettingsgraad, gaan we ervan uit dat gevaccineerden en niet-gevaccineerden in dezelfde mate blootgesteld werden aan de infectie. Indien we ervan uitgaan dat de kans dat gevaccineerde kinderen vaker worden gezien door een arts groter is dan bij niet-gevaccineerde zieke kinderen, dan kunnen we de VE als overschat beschouwen. Deze vertekening werd gedeeltelijk ondervangen door het versturen van een vragenlijst naar de ouders van kinderen die tijdens de epidemie afwezig waren en die geen arts raadpleegden.

Een vaccinale doeltreffendheidsgraad van 90% zoals die in deze studie werd gemeten, ligt hoger dan de 64% die in een recente studie in Brugge werd gemeten (2,3) (zie Vax Info nr 38). De Brugse studie toonde, net zoals deze studie, een daling van de vaccinale doeltreffendheidsgraad naarmate er meer tijd is verstreken tussen de vaccinatie en de blootstelling. Dit zou

Tabel 1: Informatie over klinische gegevens van de gesignaleerde bof-gevallen en van de kinderen die afwezig bleven wegens ziekte in de periode september-november 2003

	Klinische gevallen van bof (%)	Andere ziekte (%)	Geen info (%)	Totaal
Gerapporteerde gevallen (PSE)	7 (32)	4 (18)	11 (50)	22
Afwezige kinderen	2 (3)	20 (31)	42 (66)	64

er kunnen op wijzen dat er eerder sprake is van een secundaire mislukking ten gevolge van een daling van de antilichamen, dan wel van een primair vaccinatiefalen door een gebrek aan respons op het vaccin. Diverse studies die werden uitgevoerd voor de registratie van het vaccin wijzen op een doeltreffendheid van 95%. Seroconversie is evenwel niet hetzelfde als seroprotectie, zoals duidelijk bleek uit de volledige inefficiëntie van de vaccinale Rubini-stam die in Zwitserland werd gebruikt (4).

De Brugse studie gaf een doeltreffendheid van 64%. Een recente studie in Londen bij kinderen tussen 1 en 18 jaar kwam uit op hetzelfde resultaat : 64% na de eerste dosis, 88 % na de tweede dosis MBR (5).

■ Besluit

Ondanks de beperkingen van deze studie tonen de resultaten dat, bij gebrek aan een voldoende hoge vaccinatiegraad, in ons land geen groepsimmunitet tegen bof bestaat. Het wilde virus blijft circuleren. Door de geleidelijke daling van de immuniteit ontstaan lokale epidemieën vooral bij kinderen op het einde van de basisschool, en zullen ze in de toekomst ook optreden bij jongeren en jongvolwassenen die sinds 15 à 20 jaar zijn gevaccineerd.

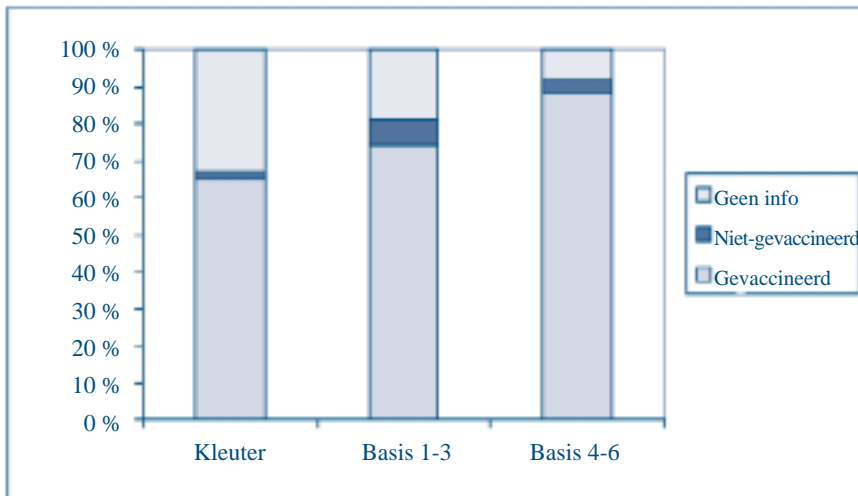
*Dr Tinne Lernout
Wetenschappelijk Instituut
Volksgesondheid
Afdeling Epidemiologie*

Met dank aan Prof Jacques Senterre, Dr Henry en Mevr. Walraevens van de dienst PSE van het Centre Hélicopt in Brussel voor hun bijdrage.

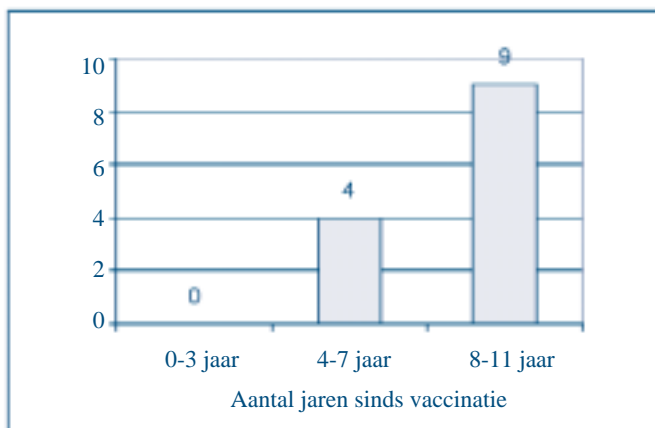
Voor de praktijk

Het is absoluut noodzakelijk om een hogere vaccinatiegraad na te streven, zowel voor de eerste als voor de tweede dosis van het MBR-vaccin. Bovendien moet elke gelegenheid te baat genomen worden om de vaccinatiestatus van kinderen te controleren en, zo nodig, een inhaalvaccinatie toe te dienen, zowel van de eerste als de tweede dosis. Op die manier kan men een groepsimmunitet bereiken die de circulatie van het wilde virus zal beletten.

Figuur 1: Vaccinatiestatus van de 313 leerlingen (één dosis MBR) in de kleuterklassen en het basisonderwijs



Figuur 2: Aantal bofgevallen in functie van het aantal jaren sinds de toediening van het vaccin



Referenties:

1. Swennen B, Robert E. Couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Wallonie. Vax Info 42 (2005) :1-4.
2. Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Rosseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? Vaccine 22 (2004):2713-2716.
3. Vandermeulen C, Rosseeuw K, Vermoere M, Roelants M, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Vax Info 38 (2004):6-8.
4. Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. Estimation of the efficacy of the three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in the Geneva canton. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 46 (1998):100-107.
5. Harling R, White JM, Ramsey ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine : a case control study. Vaccine 23 (2005) : 4070-4074.

Rotavirus vaccin

Europa bestudeert toelating

Vaccinatie wordt beschouwd als het ideale middel om RV-infecties onder controle te houden en mortaliteit ten gevolge van RV-infecties wereldwijd terug te dringen.

Momenteel maken twee vaccins het voorwerp uit van een procedure tot goedkeuring in Europa.

Diarree is wereldwijd één van de belangrijkste oorzaken van kindersterfte, na perinatale aandoeningen en lage luchtweginfecties. Men schat dat wereldwijd meer dan 1,5 miljoen kinderen jaarlijks overlijden ten gevolge van diarree, vooral in Derde Wereldlanden. Ongeveer de helft hiervan zijn een gevolg van Rotavirus-infecties. Diarree ten gevolge van Rotavirus (RV) wordt ook verantwoordelijk geacht voor 25 miljoen artsbezoeken en 2 miljoen hospitalisaties van zuigelingen en jonge kinderen per jaar. RV-infecties veroorzaken vooral bij kinderen beneden 1 jaar ernstige diarree en dehydratie.

■ Vaccinatie

Vaccinatie wordt beschouwd als het ideale middel om RV-infecties onder controle te houden en mortaliteit ten gevolge van RV-infecties wereldwijd terug te dringen. De *Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)*, het *Rotavirus Vaccine Program* en de Wereldgezondheidsorganisatie hebben van de ontwikkeling van een RV-vaccin een prioriteit gemaakt. Een dergelijk vaccin moet natuurlijk veilig en doeltreffend zijn, en met name bescherming bieden zonder dat het Rotavirus gastroenteritis (RVGE) of darminvaginatie (intussusceptie of IS) veroorzaakt. Het

moet bovendien bescherming bieden tegen ernstige infecties veroorzaakt door circulerende RV-stammen en nieuwe serotypes, zoals het G9 serotype.

De voorbije jaren zijn diverse vaccins ontwikkeld. Het eerste vaccin, RotaShield™, op basis van het Rhesus Rotavirus, werd in 1999 van de markt gehaald omwille van de (weliswaar zeldzame) associatie met darminvaginatie.

Twee nieuwe vaccins, Rotateq™ (Merck & Co.) en Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium), maken momenteel in diverse landen het voorwerp uit van een procedure tot goedkeuring. Rotateq™ is een voor humaan gebruik gewijzigd dierlijk vaccin dat in 3 dosissen moet toegediend worden.

Rotarix™ is gebaseerd op een humane stam en wordt in 2 dosissen toegediend. Dit vaccin bevat de RIX 4414-stam, een via cloning bekomen afgezwakte vorm van de G1P[8] humane Rotavirus-stam 89-12. G1P[8] is wereldwijd de meest voorkomende RV-stam.

Er werd gekozen voor één enkele humane RV-stam omdat aangetoond is dat natuurlijke RV-infecties niet geassocieerd zijn met darminvaginatie, en dat deze stam een langdurige bescherming biedt tegen ernstige ziekte bij opeenvolgende infecties, ongeacht de circulerende stammen. Het principe van de kruisbescherming wordt ondersteund door het feit dat de eerste blootstelling aan RV tegelijk een homotypische immuniteit tegenover de infecterende stam uitlokt en een heterotypische immuniteit tegenover de meeste andere RV-types.

■ Studies

Bij de ontwikkeling van Rotarix™ werd een grootschalig programma opgezet met meer dan 100.000 zuigelingen om de veiligheid en doeltreffendheid van het vaccin te testen.

Het vaccin werd in eerste instantie (Fase I/II studies) getest bij 9400 zuigelingen (2 dosissen) in het kader van bestaande vaccinatieprogramma's in Europa, Azië, Latijns-Amerika en Afrika. Hieruit bleek dat het vaccin zeer goed verdragen wordt en een reactogeniciteit heeft die vergelijkbaar is met placebo. Het vaccin is ook zeer immunogeen (70-100% specifiek anti-Rotavirus IgA). Er was geen negatief effect op de beschermingsgraad van de vaccins die tegelijk toegediend werden. Het vaccinale virus werd aangetroffen in de stoelgang, maar veroorzaakte geen diarree noch braken. De bescherming in de verschillende landen bedroeg tot 90% tegen ernstige en 73% tegen alle RV gastroenteritis (RVGE) in het eerste en tweede jaar, ook tegen RVGE veroorzaakt door niet G1-virusstammen.

RIX 4414 werd vervolgens in Fase III studies in Latijns-Amerika, Azië en Europa getest op veiligheid en doeltreffendheid. Eén uitgebreide Fase III-studie betrof meer dan 63.000 zuigelingen om het risico op darminvaginatie of andere ernstige nevenwerkingen te evalueren. Dit grote aantal was nodig om overtuigend te kunnen aantonen dat het vaccin het risico op darminvaginatie in zuigelingen niet verhoogt. Hierbij werd een 1:1 randomisatie ratio (vaccin: placebo) gehanteerd om de veiligheid van het vaccin te kunnen aantonen in situaties waarin darminvaginatie incidentie (*background rate*) niet goed gedocumenteerd is.

De primaire evaluatie van de veiligheid was gebaseerd op de vergelijking van het aantal gevallen (met betrouwbaarheidsinterval) van darminvaginatie tijdens de eerste 30 dagen na vaccinatie, bij de gevaccineerde en de niet-gevaccineerde kinderen. Het is tijdens deze periode dat de vermenigvuldiging van het vaccinale virus en de immuunrespons maximaal is. Alle gerapporteerde IS-gevallen werden door onafhankelijke externe experts beoordeeld volgens de Brighton Collaboration case definition.

De resultaten van deze Fase III studie bij 63.225 kinderen in Latijns-Amerika en Finland bevestigde de veiligheid van RIX 4414 wat darminvaginatie betreft bij kinderen jonger dan 1 jaar. Er was geen verschil in darm-invaginatie tussen beide groepen. Men kan hieruit besluiten dat vaccinatie met RIX 4414 het risico op darminvaginatie niet verhoogt.

In deze studie, werd ook de vaccinatie-doeltreffendheid tegen ernstige RV gastro-enteritis onderzocht bij meer dan 20.000 van deze zuigelingen. Deze studie toonde aan dat RIX 4414 bij jonge kinderen 85% bescherming biedt tegen ernstige RVGE en 100% tegen de meest ernstige dehydratatie. De bescherming tegen ernstige infecties door de G1P[8] stam vergelijkbaar met die in het vaccin, bedroeg 92%. Ook was er een significante heterotypische bescherming tegen niet-G1-stammen van het P[8] type (91% tegen G9 en 86% tegen G3 types). Deze stammen maken de meerderheid van de circulerende stammen uit.

Een meta-analyse van drie studies toonde een heterotypische bescherming van 67% tegen G2. Bovendien werd niet alleen een significante daling van het aantal RVGE hospitalisaties (85%) vastgesteld. Ook het aantal ziekenhuis-opnames voor alle GE-gerelateerde aandoeningen daalde met meer dan 40%.

Parallel aan deze klinische studies werden in dezelfde landen ook een aantal prospectieve studies over Rotavirus stammen surveillance en darminvaginatie surveillance uitgevoerd, alsmede studies over de impact van GE-ziekenhuisopnames en de economische impact.

■ Besluit

Deze studies hebben de veiligheid en de doeltreffendheid van een afgezwakt humaan RV vaccin aangetoond. Ook vanuit economisch oogpunt vormt RV vaccinatie voortaan een waardevolle

strategie om wereldwijd zuigelingen en jonge kinderen te beschermen tegen RV infecties.

Tot nu toe is Rotarix™ in 22 landen uit Azië, Afrika en Latijns-Amerika goedgekeurd. Het registratie dossier is ook ingediend bij de Europese EMEA.

*Dr. B. De Vos, GlaxoSmithKline
Biologicals, Rixensart*

Referenties:

1. WHO Discussion Paper No 54: Global Burden of Disease in 2002, http://www3.who.int/whosis/discussion_papers
2. Parashar U et al. Emerging Infectious Diseases 2003, 9(5): 565-572
3. Linhares AC and Bresee JS Pan Am J Public Health, 2000; 8(5): 305-331
4. WHO position paper on rotavirus vaccines, <http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/RotaPP.shtml>
5. Murphy TV et al. New Engl. J Med, 2001; 344(8): 564-572.
6. Desselberger U Curr Opin Invest Drugs, 2005; 6(2): 199-208
7. De Vos B et al. Pediatr Infect Dis J, 2004; 23(10):S179-S182
8. Gentsch JR et al. J Infect Dis, 1996; 174: S30-S36
9. Chang EJ et al. Pediatr Infect Dis J, 2002; 21(2): 97-102
10. Velazquez FR et al. N Engl J Med, 1996; 335: 1022-1028
11. Vesikari T et al. Pediatr Infect Dis J, 2004; 23:937-943
12. Dennehy PH et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:481-488
13. Phua KB et al. J Infect Dis; 2005; 192(Suppl1): S6-S16
14. Salinas B et al. Pediatr Infect Dis J, 2005; 24(9): 807-816
15. Vesikari T et al Proc 23rd Annu Meet Eur Soc Paediatr Infect Dis (ESPID) Valencia 2005
16. O'Ryan M Proc 44th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother (ICAAC) Washington 2004: 15
17. De Vos B 9th Cong APPSPGHN Kuala Lumpur 2005
18. Velazquez FR et al Proc 23rd Annu Meet Eur Soc Paediatr Infect Dis (ESPID) Valencia 2005
19. Soriano-Gabarro M et al. Proc 4th World Cong World Soc Paediatr Infect Dis (WSPID) Warsaw 2005.

Standaard vaccinaties

In opdracht van de Vlaamse minister bevoegd voor het gezondheidsbeleid ontwikkelde de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (VWVJ) een richtlijn voor goede vaccinatiepraktijk (standaard vaccinaties genoemd) in de centra voor leerlingenbegeleiding (CLB).

In oktober 2005 werd deze standaard aan alle medewerkers van de CLB bekend gemaakt, en is sindsdien dé referentie voor hun vaccinatiebeleid. Deze richtlijn bevat ook nuttige informatie voor alle vaccinatoren in Vlaanderen. De volledige tekst is terug te vinden op www.vwvj.be, en kan vrij gedownload worden.

*Prof. K. Hoppenbrouwers, voorzitter
VWVJ; Dr. Anouk Vanlander en Dr.
Chris Stuyven, wetenschappelijk
medewerkers VWVJ*

Humaan papillomavirus

Vaccinatie: Waar gaan we naar toe ?

Humaan papillomavirus (HPV) is een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. Naast bestaande screeningprogramma's op basis van het uitstrijkje, zal het binnenkort mogelijk zijn om aan primaire preventie te doen, door te vaccineren tegen HPV, om zo HPV infecties te voorkomen en de ontwikkeling van HPV geassocieerde letsels tegen te gaan.

Baarmoederhalskanker is wereldwijd één van de meest voorkomende kankers bij vrouwen. In België komt

deze kanker bij vrouwen op de derde plaats. Jaarlijks worden wereldwijd ongeveer 0,5 miljoen nieuwe gevallen van invasieve baarmoederhalscarcinomen gediagnosticeerd. Ongeveer 4/5 van deze tumoren ontstaan in landen van de Derde Wereld.

■ Humaan papillomavirus

Het wetenschappelijk onderzoek over het humaan papillomavirus en baarmoederhalskankerpreventie is de laatste jaren in een stroomversnelling gekomen. Een kwart eeuw geleden werd voor het eerst de hypothese geformuleerd dat er een verband bestaat tussen baarmoederhalskanker en het humaan papillomavirus (HPV). Vandaag weten we dat het HPV een uitlokkende factor is in het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. HPV infecties worden gevonden in bijna alle pre-invasieve letsels, de zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasieën en in praktisch alle invasieve carcinomen.

Er zijn meer dan 100 genotypen van HPV bekend, waarvan er ongeveer 40 anogenitale infecties kunnen veroorzaken (of anogenitaal gelokaliseerd zijn). Op zijn minst 15 hiervan behoren tot de zg. "hoog risico types". De twee meest voorkomende hoog risico types zijn HPV 16 en 18. Samen worden ze in meer dan 70% van de baarmoederhalskankers gevonden. Andere hoogrisico types zijn 45, 31 en 33. Deze top 5 types worden in verband gebracht met ongeveer 83 % van alle baarmoederhalskankers.

Naast de oncogene of hoog-risico HPV-types, zijn er "niet-oncogene" types, zoals HPV type 6 en 11. Dit zijn "laag risico types" welke externe genitale wratten kunnen veroorzaken.

Al deze HPV types worden seksueel overgedragen (ook overdracht mogelijk via niet-penetrerende seks). Gezien hun stijgend aantal worden ze beschouwd als de meest prevalentie seksueel overdraagbare infectie wereldwijd.

Ongeveer 80 % van de vrouwen (ook in België) zal ooit worden blootgesteld aan zo'n HPV infectie.

De piekprevalentie van genitale HPV infectie situeert zich kort na het begin van de seksuele activiteit.

De overgrote meerderheid van de infecties met HPV verloopt asymptomatisch en verdwijnt binnen 6 tot 18 maanden door immunologische klaring. Iets minder dan 1 % van de infecties zal leiden tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker.

Om baarmoederhalskanker te kunnen ontwikkelen moet er sprake zijn van een persisterende HPV infectie. Het tijdsinterval tussen de initiële infectie en de uiteindelijke invasieve kanker bedraagt minstens 10 tot 15 jaar.

■ HPV-testing

De reductie in mortaliteit en morbiditeit van baarmoederhalskanker in de geïndustrialiseerde wereld is te danken aan de baarmoederhalskanker screeningsprogramma's ('het uitstrijkje'). Door het uitstrijkje kunnen asymptomatische pre-cancereuze letsels opgespoord worden. Het uitstrijkje werd geïntroduceerd in de jaren '40. Sindsdien heeft door opportunistische en door georganiseerde screening een reductie van alle invasieve baarmoederhalskanker plaatsgevonden in de geïndustrialiseerde wereld. Met het uitstrijkje riskeert men echter een deel van de letsels te missen (5 à 40%, afhankelijk van de afnametechniek). Het toevoegen van HPV screeningstests bij de afname van een uitstrijkje zal dit risico op gemiste letsels sterk verminderen, maar nooit tot nul kunnen herleiden. Cytologische screening, al dan niet gecombineerd met HPV tests, is bovendien minder succesvol voor adenocarcinomen.

■ HPV-vaccin

Het zal binnenkort (2006-2007) ook

mogelijk zijn om aan primaire preventie te doen, namelijk door te vaccineren tegen HPV, om zo HPV infecties te voorkomen en de ontwikkeling van HPV geassocieerde letsels tegen te gaan.

De afgelopen drie jaar zijn er meerdere prospectieve gerandomiseerde studies gepubliceerd over deze profylactische vaccins. De gebruikte vaccins waren ofwel monovalent (HPV 16), ofwel bivalent (HPV 16 en 18), ofwel tetravalent (HPV 16, 18, 6 en 11). Al deze studies toonden een substantiële reductie (90 %) van HPV infecties en HPV-geassocieerde letsels. Door een combinatie van hoog risico en laag risico HPV vaccin te gebruiken, wil men enerzijds kanker en zijn precancereuze letsels voorkomen, en anderszijds de genitale wratten.

Voordat een HPV vaccinatieprogramma succesvol kan zijn en geïmplementeerd kan worden, zal men nog met een aantal elementen rekening moeten houden.

De algemene kennis bij artsen en algemeen publiek over HPV en HPV transmissie ligt zeer laag; indien ooit een universeel vaccinatieprogramma overwogen wordt, zal hier zeker moeten aan gesleuteld worden.

Vermits het om een seksueel overdraagbare infectie gaat, dient men best voor de start van de seksuele activiteit met een vaccinatieprogramma te starten. Ook dit zal met de nodige informatiecampagnes gepaard moeten gaan.

Met de komst van enerzijds HPV vaccins gericht op preventie van baarmoederhalskanker en, anderzijds, HPV vaccins gericht op preventie van zowel baarmoederhalskanker als genitale wratten, zal eventueel ook de vaccinatie van adolescentie jongens overwogen moeten worden.

De komst van HPV vaccins betekent niet dat de baarmoederhalskanker screeningsprogramma's overbodig zouden zijn. Integendeel zelfs. Een potentiële impact van de HPV-vaccinatie op niveau van volks-

gezondheid zal zich in het beste geval pas na 10 of 15 jaar laten voelen. Ook de lange termijnbescherming van HPV-vaccins zal hierbij een belangrijke rol spelen.

Deze enkele elementen illustreren nu reeds dat beslissingen rond de introductie van HPV-vaccins in industrielanden met de nodige discussies zullen gepaard gaan.

*Wiebren Tjalma
Dienst gynecologie, Universitair
Ziekenhuis Antwerpen
Pierre Van Damme
Vakgroep epidemiologie,
Universiteit Antwerpen*

Vragen/antwoorden

Influenza en vogelgriep

Er circuleren de laatste maanden alle mogelijke, soms tegenstrijdige berichten in verband met de griep en een mogelijke pandemie. Ook over de vraag wie nu al dan niet moet gevaccineerd worden, bestaat heel wat verwarring.

Eind oktober heeft de federale regering een interministerieel Commissaris voor de preventie en de strijd tegen Influenza aangeduid. Deze Commissaris is ook verantwoordelijk voor alle maatregelen in verband met het vogelgriepvirus en in verband met een eventuele griepdemonie. De Commissaris wordt bijgestaan door een Wetenschappelijk Comité en een begeleidingscomité met vertegenwoordigers van de verschillende overheidsdiensten, zowel federaal als van de Franse en de Vlaamse Gemeenschap. Sinds 2004 bestaat in ons land een noodplan voor een griepdemonie. Dit plan wordt momenteel aangepast. Werkgroepen hebben procedures vastgelegd in verband met de surveillance, en aanbevelingen geformuleerd in verband met de

aanpak van een verdacht geval voor vogelgriep en de opvang en behandeling van patiënten die eventueel besmet zijn met het vogelgriepvirus of met een ander nieuw virus.

Alle informatie over griep en vogelgriep, zowel ten behoeve van professionelen als ten behoeve van het grote publiek, zal gecentraliseerd worden bij het Commissariaat.

Ten slotte is een speciale internetsite geopend (www.influenza.be) en is een gratis telefonische informatiedesk beschikbaar (0800 99 777).

Dit alles zal ertoe bijdragen dat de informatieverstrekking de komende maanden veel vlotter zal verlopen.

Ook al ontvangt u deze aflevering van Vax Info pas in december, toch willen we u herinneren aan de meest recente aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. De Hoge Gezondheidsraad is van oordeel dat men, voor de griepvaccinatie tijdens dit winterseizoen 2005, absoluut de volgende chronologie in acht moet nemen:

- Tot half november moet de voorrang gegeven worden aan de vaccinatie van de volgende naar belang gerangschikte doelgroepen:
 - de doelgroepen van personen met complicatierisico, namelijk:
 - alle personen ouder dan 65 jaar
 - personen die in een instelling opgenomen zijn
 - alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook gestabiliseerd, van de longen, het hart, de lever, de nieren, het metabolisme of die lijden aan immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)
 - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.
 - Het verzorgingspersoneel dat in rechtstreeks contact is met risicopersonen
 - Uitzonderlijk dit jaar:
 - beroepsfokkers van gevogelte en varkens alsook hun familieleden die onder hetzelfde dak wonen

OPZET VAX INFO

Vax Info wil de artsen praktische en concrete informatie over vaccinatie geven. Bovendien houdt het de arts op de hoogte over de standpunten van specialisten betreffende de nieuwste ontwikkelingen in verband met de vaccinatiepolitiek in België en op wereldvlak.

Alle gepubliceerde artikelen worden besproken door de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie. Auteurs noch experts worden voor hun medewerking vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen maar deze laatsten.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

Verantwoordelijke uitgever : P. Trefois,
65 Sans Soucistraat - 1050 Brussel.

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat,
Sans Soucistraat 65, 1050 Brussel.
Fax : 02/512 54 36.

De vragen worden dan in een volgend nummer beantwoord door een lid van de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties».

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

- personen die door hun beroep met levend gevogelte en levende varkens in contact komen
- Personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, want er is één kans op drie dat ze ten minste één complicatierisico vertonen, vooral personen die roken, veel drinken en zwaarlijvig zijn
- Zwangere vrouwen die voorbij de eerste drie maanden van hun zwangerschap zijn tijdens het winterseizoen
- Slechts vanaf half november mag de uitbreiding van de vaccinatie tot alle personen die niet tot de bovenvermelde categorieën behoren en die de ziekte wensen te vermijden, beginnen.

De Redactie