



HPV

Doeltreffendheid en veiligheid van de bi- en quadrivalente vaccins

De veralgemeende vaccinatie van jonge meisjes tegen het humaan papillomavirus (HPV) is de voorbije jaren in heel wat landen ingevoerd, waaronder België. Er zijn recent een groot aantal studies verschenen over de werking, doeltreffendheid en veiligheid van de HPV-vaccins.

■ Epidemiologie¹

Bij vrouwen wordt de prevalentie van HPV in normale cytologische stalen van de baarmoeder hals wereldwijd op ongeveer 12 % geschat. De prevalentie varieert echter sterk van land tot land, van 1,6 tot 41,9%.

Genotype 16 komt wereldwijd het meest voor, gevolgd door 18 en andere oncogene genotypes 31, 39, 51, 52, 56, 58 en 59.

Ook bij mannen bestaat er een grote variatie in de prevalentie van DNA van genitale HPV in Europa en de Verenigde Staten, volgens de regio's. De prevalentie ligt opvallend hoger bij mannen die seks hebben met mannen en HIV-positieve mannen.

Inhoud

HPV p. 1 - 4 ▶

HPV p. 5 - 6 ▶

HPV p. 7 ▶

Pneumokokken p. 8 - 10 ▶

Rotavirus p. 10 - 11 ▶

Inhoud

Doeltreffendheid en veiligheid van de bi- en quadrivalente vaccins

Een 9-valent vaccin

Vaccinatie van mannen ?

Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

Ano-genitale infecties kunnen zowel bij mannen als vrouwen benigne (zoals genitale wratten) en maligne cutane en mucosale tumoren veroorzaken.

Het risico op een epidermoïde tumor bij vrouwen ligt 400 keer hoger na een infectie met HPV genotype 16 en 250 keer hoger na een infectie met genotype 18, in vergelijking met niet-besmette vrouwen. De genotypes 16, 18, 45, 31, 33, 52 en 58 zijn verantwoordelijk voor ± 90 % van de met HPV gelieerde epidermoïde kankers.

Infectie met oncogene HPV genotypes is ook verantwoordelijk voor andere kankers in vagina, schaamlippen, anus, aan de penis, in de mondholte, in een gedeelte van de keel en in de slokdarm. De incidentie hiervan is echter veel lager dan voor baarmoederhalskanker.

De HPV genotypes 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor 90 % van de genitale wratten. De globale mediane incidentie (mannen en vrouwen) hiervan wordt geschat op 194,5 per 100.000.

Natuurlijke geschiedenis van een HPV-infectie bij vrouwen

Bij de meeste vrouwen die besmet worden met een oncogeen HPV-type, wordt

het virus binnen de twee jaar geklaard. Slechts een klein deel van de besmette vrouwen heeft een persisterende infectie, die bij een deel daarvan evolueert naar een precancereuze laesie, en bij nog een kleiner deel naar een invasieve kanker.

Door de georganiseerde screening op baarmoederhalskanker wordt de overgrote meerderheid van die tumoren vroegtijdig opgespoord, en kan het aangetaste weefsel verwijderd worden.

HPV-infecties blijven beperkt tot de cervicale intra-epitheliale laag. Dat verklaart de beperkte natuurlijke immunitaire reactie. Tussen het tijdstip van infectie en de ontwikkeling van serum-antilichamen ligt gemiddeld 8 à 12 maanden. Deze antilichamen worden slechts bij 70 à 80 % van de geïnfecteerde vrouwen gezien en de concentratie blijft relatief laag. Een eerdere infectie beschermt slechts in beperkte mate tegen herinfectie met hetzelfde HPV-type en beschermt niet tegen andere HPV-types.

Een lokale infectie neemt af dank zij een cellulair gemedieerde immuunreactie. Wanneer deze reactie onvoldoende sterk is, kan de infectie persisteren en evolueren naar cytologische afwijkingen (CIN 2/3).

De prevalentie van baarmoederhalskanker ligt hoger in de minst ontwikkelde landen ook wegens het ontbreken van vroegtijdige opsporing.

■ Doeltreffendheid van het vaccin

De HPV-vaccins zijn gebaseerd op virusachtige partikels (VLP) van de mucosale hoogrisico HPV-types (hrHPV). Die VLP's bevatten geen viraal DNA-genoom en kunnen daardoor geen infectie veroorzaken. De vaccins bevatten geen antibiotica of bewaarmiddelen.

Het quadrivalente vaccin bevat VLP's afkomstig van de subtypes 6, 11, 16 en 18. Het bevat aluminium als adjuvans. Het is geïndiceerd voor de vaccinatie van meisjes en jongens vanaf de leeftijd van 9 jaar.

Het bivalente vaccin bevat VLP's tegen de subtypes 16 en 18 en bevat aluminium en ASO4 als adjuvans. Het is geïndiceerd voor de vaccinatie van meisjes vanaf de leeftijd van 9 jaar.

Na vaccinatie ontstaat 4 weken na de derde dosis, een antistoffenpiek gevolgd door een progressieve daling die zich stabiliseert na 1 jaar. Vaccinatie induceert een veel hogere concentratie antilichamen dan na natuurlijke infectie. De beschermende werking van de vaccins wordt toegeschreven aan de actieve transudatie van IgG-antistoffen in het slijmvlies van de vrouwelijke geslachtsorganen en de passieve exsudatie ter hoogte van de laesies.

Vaccinatie stimuleert eveneens het immunologisch geheugen na 4 tot 6 maanden. Dat verantwoordt het interval tussen de eerste en de laatste rappeldosis die de B-cellen moet reactiveren en de differentiatie tot antistof-producerende plasmacellen moet uitlokken.

In een rapport uit 2012² besloot het *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) dat de beide HPV-vaccins bij jonge meisjes veilig

zijn, goed worden verdragen en zeer doeltreffend zijn voor de preventie van persisterende infecties, baarmoederhalskanker en andere precancereuze en canceeruze laesies die gelieerd zijn aan de hrHPV-genotypes die zijn opgenomen in de vaccins.

Dat wordt bevestigd door meerdere recente overzichtsartikelen van klinische studies van fase 1 tot 3 met beide vaccins en door tal van andere recente studies.

Immunogeniciteit

Beide vaccins zijn zeer immunogeen: het gehalte antilichamen is het hoogst bij meisjes van 9 tot 15 jaar in vergelijking met oudere meisjes en jonge vrouwen (tot 26 jaar).

De titers in het bloed blijven hoog:

- tot 9,4 jaar⁵ na primovaccinatie met het bivalente vaccin, met een seropositiviteit van 100 % tegen de twee HPV-types;
- tot 8 jaar na primovaccinatie met het quadrivalente vaccin, met een IgG seropositiviteit van 94,3 % voor het type 6, 89,4 % voor type 11, 99,5 % voor type 16 en 88,8 % voor type 18.

Studies hebben intussen ook aangetoond dat twee vaccindosissen met een interval van 6 maanden bij meisjes van 9 tot 14 jaar even immunogeen zijn als drie dosissen.

De immunogeniciteit van beide vaccins werd ook vergeleken^{6,7,8} - 7 maanden na de eerste dosis van het bivalente vaccin ligt het gehalte neutraliserende antilichamen tegen het serotype 16 3,7 keer en tegen serotype 18 7,3 keer hoger dan met het quadrivalente vaccin.

- Dit blijft het geval na 48 en 60 maanden.

Na 60 maanden is

- 100 % van diegenen die het bivalente vaccin kregen seropositief tegen het genotype 16, tegenover 95,7 à 97,5 % na toediening van het quadrivalente vaccin;

- 98,1 à 100 % van diegenen die het bivalente vaccin kregen, waren seropositief tegen het genotype 18, tegenover 61,1 en 76,9 na toediening van het quadrivalente vaccin.

De klinische relevantie van deze vaststelling is echter moeilijk te evalueren omdat de correlatie tussen klinische bescherming en antilichaamconcentraties niet gekend is.

Bescherming tegen persisterende infecties, CIN 2/3 laesies en adenocarcinoma in situ

Meerdere recente studies uitgevoerd sinds de introductie van de vaccins bevestigen dat vaccinatie met het quadrivalente^{9,10,11} en bivalente^{12,13} vaccin leidt tot een daling van persisterende infecties, CIN 2/3 laesies en adenocarcinoma in situ bij meisjes en vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie nog niet geïnfecteerd waren met het type dat de laesie veroorzaakte.

Bescherming tegen condylomata en precancereuze anale laesies

Studies tonen eveneens een daling van genitale wratten (*Condylomata acuminata*) bij gevaccineerde vrouwen¹⁴ en mannen¹⁵. Het **quadrivalente vaccin** biedt bij niet eerder geïnfecteerde mannen en vrouwen een hoge bescherming (bijna 100 %) tegen genitale wratten gelieerd aan de genotypes 6 en 11. Tegen genitale wratten door alle genotypes bedraagt de bescherming ± 83 %. Op basis van de huidige opvolging van 8 jaar, kan men besluiten dat de bescherming minstens 8 jaar duurt.

Volgens een gerandomiseerde studie bij homomannen van 16 tot 26 jaar daalt ook de frequentie van intra-epitheliale anale neoplasiën na vaccinatie¹⁶. In meerdere landen, waaronder Australië, Denemarken, Verenigde Staten en Zweden is het totale aantal genitale wratten, bij vrouwen en heteroseksuele mannen minder dan 30 jaar oud, gedaald na introductie van vaccinatie met het quadrivalente vaccin.

Het bivalente vaccin biedt eveneens een beperkte bescherming tegen genitale wratten (veroorzaakt door types 6 of 11), waarschijnlijk door kruisbescherming. Deze bescherming is evenwel minder groot dan bij het quadrivalente vaccin¹⁷.

Kruisbescherming

Het **bivalente vaccin** induceert de productie van neutraliserende antilichamen tegen de HPV-types 31, 33, 45 en 52 en een significante kruisbescherming tegen persisterende infecties (>6 maanden) en CIN2-laesies door HPV 31, 33 en 45. Het quadrivalente vaccin induceert de productie van antilichamen tegen de types 31, 33 en 52. De concentratie antilichamen ligt hoger bij het bivalente vaccin.

Daling van de prevalentie van vaccingelerelateerde HPV-types

Een **Amerikaanse studie**¹⁸ analyseerde cervicale uitstrijkjes van vrouwen tussen 20-29 jaar uit 2007, 2012 en 2013. Op deze stalen werd een HPV-genotypering uitgevoerd en de prevalenties van HPV-dragerschap over de verschillende jaren werd vergeleken. In 2012-2013 was 31,9 % van de 4.181 vrouwen gestart met HPV-vaccinatie (**quadrivalent vaccin**). De prevalentie van HPV-types in het vaccin (6, 11, 16 en 18) daalde van 10,6 % in 2007 naar 6,2 % ($p < 0,001$) in 2012-2013. Er was geen verhoging van de prevalentie van de andere hrHPV-types. De prevalentie van HPV-types aanwezig in het vaccin lag in 2012-2013 ook lager bij meisjes die voor de leeftijd van 19 waren gestart met vaccinatie, maar hoger ingeval van infectie met chlamydia of HIV.

Een gelijkaardige studie in **Engeland**¹⁹ op 4.178 vulvo-vaginale stalen toonde bij meisjes van 16 tot 18 jaar een daling van 19,1 % naar 6,5 % van de prevalentie van HPV 16 en 18 na de introductie van het **bivalente HPV-vaccin**. De vaccinatiegraad werd geschat op 65 %.

Een studie in **Schotland**²⁰ op 4.679 cervicale stalen van vrouwen van 20 jaar toonde een vergelijkbaar resultaat: de prevalentie van HPV 16 en 18 daalde van 28,8 % in de prevaccinale periode naar 16,7 % na introductie van vaccinatie met het **bivalente vaccin**. Deze studie suggereert ook een kruisbescherming tegen de types 31, 33 en 45.

Veiligheid van de HPV-vaccins^{21,22}

Het Raadgevend Comité voor de Vaccinatieveiligheid van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) onderzoekt geregeld de gegevens over de veiligheid van de HPV-vaccins, op basis van gepubliceerde studies en surveillancegegevens uit de verschillende landen. Volgens een rapport van maart 2014 hebben de vaccins een 'uitstekend veiligheidsprofiel'.

Lokale bijwerkingen worden geregeld vastgesteld. Ongeveer 80 % van de gevaccineerden signaleert pijn op de injectieplaats, bij ongeveer 6 % gaat het om intense pijn. Erytheem en zwelling op de injectieplaats komt voor bij ongeveer één op vier gevaccineerden. Deze bijwerkingen zijn meestal van korte duur en verdwijnen spontaan.

Systemische reacties zijn koorts (± 10 %), vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierpijn en gastro-intestinale symptomen (zoals misselijkheid, abdominale pijn).

Deze reacties komen bij beide vaccins voor, met uitzondering van vermoeidheid dat meer gesignaleerd wordt met het bivalente vaccin.

Ook worden postvaccinale syncopes gesignaleerd, zoals bij alle vaccins.

In 2015 verscheen een meta-analyse²³ van meer dan 15 studies die betrekking hadden op meer dan 1 miljoen kinderen, jongeren en volwassenen uit verschillende landen.

De meeste studies over het quadrivalente vaccin betroffen de algemene bevolking, sommige betroffen speci-

fieke groepen zoals zwangere vrouwen en HIV-positieve personen. Syncope en cutane infecties waren de enige vaccingelerelateerde systemische bijwerkingen. Er werd systematisch gezocht naar andere bijwerkingen, maar er werd geen verhoogde frequentie van zwangerschapscomplicaties, auto-immuunziekten (inbegrepen het syndroom van Guillain-Barré en Multiple Sclerose), anafylaxie, veineuse trombose, embolie, enzovoorts vastgesteld.

Studies met het bivalente vaccin^{24,25} zijn eveneens geruststellend wat met name auto-immuunziekten betreft (zoals paralyse van Bell en het syndroom van Guillain-Barré).

Een nieuwe studie van het Franse ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en de Assurance Maladie²⁶, bij een cohorte van 2,2 miljoen meisjes van 13 tot 16 jaar, toont eveneens dat geen van beide vaccins leidt tot een verhoogd risico op auto-immuunaandoeningen, met uitzondering evenwel van het syndroom van Guillain-Barré (1 tot 2 gevallen per 100.000 gevaccineerde meisjes). Dit is de enige studie tot nu toe die een dergelijk verband laat zien. De studie toont evenwel niet dat het om een oorzakelijk verband gaat.

Het HPV-vaccin is contra-geïndiceerd bij zwangerschap. Tijdens Fase III-studies waarbij zwangere vrouwen accidenteel gevaccineerd werden, werden weliswaar geen problemen vastgesteld tijdens de zwangerschap of voor de ontwikkeling van de foetus.

Veiligheidsonderzoek EMA

Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft recent de veiligheidsgegevens van de HPV-vaccins onderzocht naar aanleiding van meldingen van zeldzame bijwerkingen²⁷. Het gaat om het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS, een aandoening van chronische pijn die de ledematen treft) en het Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), een aandoening waarbij de hartslag heel snel omhoog-

gaat als iemand gaat staan, zonder dat de bloeddruk daalt. Dit kan leiden tot duizeligheid, flauwvallen, hoofdpijn, pijn in de borst en zwakte. Meldingen van deze aandoeningen bij jonge vrouwen die een HPV-vaccin toegediend kregen, werden reeds eerder onderzocht door het EMA. Een oorzakelijk verband tussen de aandoeningen en de vaccins kon ook nu niet worden vastgesteld. Beide aandoeningen kunnen ook optreden bij personen die niet werden gevaccineerd.

Bronnen :

- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. ECDC Guidance. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10:8, 2147-2162, DOI:10.4161/hv.29532. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.29532>
- Einstein, M.H.; Baron, M.; Levin, M.J et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. *Hum Vaccin.* 2011 Dec; 7(12): 1343-1358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338932/>
- Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2012;119S3:S334. [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(12\)60641-9/abstract](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(12)60641-9/abstract)
- Einstein M, Takacs P, Chatterjee A et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014 ; 10 (12), 3435-3445, DOI: 10.4161/hv.36121. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.36121>
- Brotheron J.M, Fridman M, May C.L et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia : an ecological study. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)60551-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)60551-5.pdf)
- Crowe, E.; Pandeya, N.; Brotherton, J.M et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine or the prevention of cervical abnormalities: A case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014, 348. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1458>
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Lehtinen M, Paaononen J, Wheeler C 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>.
- Pollock K, Kananagh K, Potts A et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer.* 2014 ; 111 (9): 1824-1830. doi: 10.1038/bjc.2014.479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180766>.
- Herweijer, E.; Leval, A.; Ploner, A et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA* 2014, 311, 597-603. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1829685>
- Giuliano, A.R.; Palefsky, J.M.; Goldstone et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 401-411. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0909537#t=articleResults>
- Palefsky, J.M.; Giuliano, A.R.; Goldstone, S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 1576-1585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>
- Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *JID.* 2013 ; 208 : 1397- 1403. doi: 10.1093/infdis/jit361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092908>
- Dunne EF, Naleway A, Smith N et al. Reduction in Human Papillomavirus Vaccine Type Prevalence Among Young Women Screened for Cervical Cancer in an Integrated US Healthcare Delivery System in 2007 and 2012-2013. *J Infect Dis.* 2015 Jun 29. pii: jiv342. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123561>
- Meshor D, Soldan K, Howell-Jones R et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine.* 2014 ; 32 : 26-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211166>
- Kavanagh K, Pollock K, Potts A et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer.* 2014 ; 110 (111) : 2804-2811. doi: 10.1038/bjc.2014.198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736582>.
- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety - 2006 to 2015. 2015 ; 34 (9) : 983-991. http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/09000/An_Overview_of_Quadrivalent_Human_Papillomavirus.17.aspx
- Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 456-465. DOI: 10.1002/pds.3593. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3593/abstract>
- Angelo MG, David MP, Zima J et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 466-479. DOI: 10.1002/pds.3554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644063>
- ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0611bc63c4bdadd763749f13e4126377.pdf
- Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS. November 2015 EMA/714950/2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196352.pdf

HPV

Een 9-valent vaccin

Sinds kort is in sommige landen een nieuw 9-valent HPV-vaccin (Gardasil™) beschikbaar. Het bevat, naast de HPV-types 6, 11, 16 en 18 uit het quadrivalente vaccin, ook de types 31, 33, 45, 52 en 58. Wat is het belang van dit nieuwe vaccin, en wat is bekend over de doeltreffendheid en de veiligheid ervan?

Epidemiologische gegevens

Volgens een studie van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in samenwerking met de Kankerregisters is in de Verenigde Staten ongeveer 64 % van de invasieve met HPV gelieerde kankers toe te schrijven aan de HPV-types 16 en 18 en 10 % aan de types 31, 33, 45, 52 en 58 (die in het 9-valente vaccin zijn opgenomen)^{1,2}. Voor deze studie werd voor meer dan 2.600 gevallen van kanker, representatief qua leeftijd en geslacht, in de periode 1993 tot 2005 (voor introductie van het vaccin), het HPV-type bepaald. Het DNA van HPV werd in veel gevallen teruggevonden in een variabele frequentie (zie tabel 1).

Tabel 1
Frequentie van voorkomen van DNA van HPV (alle genotypes)

baarmoederhalskanker in situ	98,8 %
baarmoederhalskanker	90,6 %
anale kanker	91,1 %
vaginale kanker	75 %
keelkanker	70,1 %
vulvakanker	68,8 %
peniskanker	63,3 %
mondkanker	32 %
slokdarmkanker	20,9 %

Een vaccin gericht tegen de HPV-types 16 en 18 is werkzaam ter preventie van de meerderheid van baarmoederhalskanker, anuskanker, keelkanker en vaginale kanker, en van een groot deel van de peniskanker en vulvakanker. Een 9-valent vaccin dat ook gericht is tegen de types 31, 33, 45, 52 en 58 zou, naargelang het type kanker, bijkomend een klein deel van deze kankers kunnen voorkomen.

Een andere studie³ onderzocht de prevalentie en incidentie van 14 HPV-types in vaginale uitstrijkjes en het aandeel van deze types in het ontstaan van cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN) en van adenocarcinomen in situ (AIS). Hierbij werden gegevens verzameld van meer dan 10.000 vrouwen tussen 15 en 26 jaar en meer dan 1.800 vrouwen tussen 24 en 45 jaar. Ongeveer 2.500 laesies werden geklasserd als CIN of AIS.

De cumulatieve incidentie van persisterende infecties met 1 of meer van de 7 hoog-risico types (hrHPV) die in het 9-valente vaccin zijn opgenomen bedroeg 29% in de leeftijdsgroep van 15 tot 26 jaar, 12% tussen 24 en 34 jaar en 6% tussen 35 en 45 jaar. In de leeftijdsgroep van 15 tot 45 jaar kon 43 à 55% van de CIN 1, 70 à 78% van de CIN2, 85 à 91% van de CIN3 en 95 à 100% van de AIS worden toegeschreven aan een van de zeven hrHPV-types die in het vaccin zijn opgenomen.

Doeltreffendheid en veiligheid

Een internationale dubbelblinde, gerandomiseerde studie⁴ onderzocht de immunogeniciteit, doeltreffendheid en veiligheid van het 9-valente vaccin bij een groep vrouwen tussen 16 en 26 jaar. Een eerste groep van meer dan 1.200 vrouwen kreeg ofwel één of drie dosissen van het 9-valente vaccin, of het quadrivalente vaccin. Een tweede groep van bijna 13.600 vrouwen kreeg vervolgens ofwel het quadrivalente vaccin ofwel het 9-valente vaccin volgens een schema 0, 2 en 6 maanden. De inciden-

tie van de laesies ten gevolge van HPV 6, 11, 16 en 18 was in beide groepen vergelijkbaar.

- **Immunogeniciteit:** Bijna 100% van de deelnemers reageerde op het 9-valente vaccin (seroconversie voor de 9 vaccintypes). Bovendien waren de antistofniveaus voor de HPV-types 6, 11, 16, en 18 bereikt na vaccinatie met het 9-valente vaccin niet inferieur aan de antistofniveaus bereikt na vaccinatie met het 4-valente vaccin.

- **Doeltreffendheid:** de doeltreffendheid ter preventie van laesies \geq CIN2, van vulvaire neoplasieën en vaginale intra-epitheliale laesies van graad 2 of 3 veroorzaakt door de HPV-type 31, 33, 45, 52 of 58 bedroeg 96,3 % . Voor de preventie van persisterende infecties door dezelfde virustypes bedroeg de doeltreffendheid 96 %⁵.

- **Lokale nevenwerkingen** kwamen meer voor na toediening van het 9-valente vaccin dan na het 4-valente vaccin (90,7 % tegenover 84,9 %). Dit is te verwachten gezien de hogere hoeveelheid HPV VLP's en adjuvans. De reacties waren meestal mild tot matig en van korte duur. De algemene nevenwerkingen (hoofdpijn, koorts, nausea, duizeligheid, vermoeidheid...) waren vergelijkbaar bij beide vaccins.

Een tweede gerandomiseerde studie (N=600)⁶ vergeleek twee groepen jongen meisjes van 9 tot 15 jaar die ofwel het quadrivalente ofwel het 9-valente vaccin kregen volgens een schema in drie dosissen (0, 2 en 6 maanden). Het serumgehalte antilichamen tegen de HPV-types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 werd gemeten op dag 1 en na 7 maanden. Het immuunantwoord op de types aanwezig in beide vaccins was vergelijkbaar. Bij alle deelnemers die het 9-valente vaccin hadden gekregen werd een immuunreactie vastgesteld tegen de vaccintypes 31, 33, 45, 52 en 58 (met uitzondering van één deelnemer voor het type 45). De bijwerkingen waren in beide groepen vergelijkbaar, met evenwel een iets hogere incidentie van zwelling van de injectieplaats voor het 9-valente vaccin.

Een derde studie⁷ vergeleek de immunogeniciteit en de veiligheid van het 9-valente vaccin bij jongens en meisjes van 11 tot 15 jaar, ofwel alleen toegediend, ofwel toegediend samen met twee andere vaccins die in de Verenigde Staten worden aanbevolen (het geconjugeerde meningokokkenvaccin A/C/Y/W&135-MCV4- en dTpa). Voor het HPV-vaccin werd een schema in drie dosissen (0, 2 en 6 maanden) toegepast.

De helft van de deelnemers (N=620) kregen het MCV4 en dTpa vaccin 1 maand na de eerste dosis van het HPV-vaccin. Een tweede groep (N=621) kreeg beide vaccins samen met de eerste dosis van het HPV-vaccin. Het immuunantwoord voor de drie vaccins was in beide groepen vergelijkbaar en de vaccinatie werd meestal goed verdragen.

Een vierde studie⁸ evalueerde eveneens bij jongens en meisjes van 11 tot 15 jaar de immunogeniciteit en de veiligheid van het 9-valente vaccin, al dan niet toegediend samen met het vaccin dTpa-IPV (Repevax™). Aan deze gerandomiseerde studie namen 1.054 personen deel, waarvan de helft (N=526) dTpa-IPV kregen samen met de eerste dosis 9-valent HPV-vaccin. De andere helft (N=528) kreeg het dTpa-IPV één maand na de eerste HPV-dosis. De seroconversiegraad voor het HPV-vaccin bedroeg na 7 maanden meer dan 99 % in beide groepen. Het immuunantwoord op het vaccin dTpa-IPV was voor beide groepen vergelijkbaar. De gelijktijdige toediening van beide vaccins werd goed verdragen.

Er bestaan momenteel nog geen studies over een vaccinatieschema met twee dosissen.

■ Aanbevelingen in de Verenigde Staten

Het *Advisory Committee on Immunization Practice* (ACIP) adviseert de veralgemeende vaccinatie van meisjes op de leeftijd van 11-12 jaar. Ook vac-

cinatie van vrouwen van 13 tot 26 jaar en van mannen van 13 tot 21 jaar die niet eerder of niet volledig gevaccineerd werden, wordt aanbevolen. Mannen van 22 tot 26 jaar kunnen zich laten vaccineren.

Voor vrouwen kunnen zowel het bivalente, het quadrivalente als het 9-valente vaccin worden gebruikt. Voor mannen wordt het quadrivalente of het 9-valente vaccin aangeraden⁹.

Het 9-valente vaccin is momenteel nog niet beschikbaar in Europa.

Bronnen:

1. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2015 ; 64 (11) : 300-304. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>
2. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD et al. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107 (6): djv086 doi: 10.1093/jnci/djv086 <http://jnci.oxfordjournals.org/content/107/6/djv086.abstract>
3. Joura EA, Ault KA, Bosch FX et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 ; 23(10):1997-2008. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274978>
4. Joura E, Giuliano A, Iversen O-E et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405044#t=articleTop>
5. Herweijer, E.; Leval, A.; Ploner, A et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA* 2014, 311, 597-603. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1829685>
6. Vesikari T, Brodski N, van Damme P et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26090572>
7. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M et al. Coadministration of 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics*. 2015. Published online August 3. doi: 10.1542/peds.2014-4199. <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/07/28/peds.2014-4199.abstract>
8. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T et al. An open-label, randomised study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):627-34. doi: 10.1097/INF.0000000000000694. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831420>
9. Idem V

HPV

Vaccinatie van mannen ?

De HPV-types 6 en 11 kunnen genitale wratten veroorzaken. De oncogene HPV-types, met name type 16, zijn verantwoordelijk voor onder meer anale kanker, peniskanker en mond- en keelkanker. 30 % van de HPV gerelateerde kankers treedt op bij mannen. Dit komt voor Europa neer op 17.000 gevallen per jaar, waarvan er 15.000 gelinkt zijn aan HPV 16¹. Bovendien bestaat er voor deze kankers (penis, anaal, oraal) geen georganiseerde screening. De ziekte lasten gevolge van genitale wratten is gelijkwaardig voor mannen en vrouwen. Verschillende gerandomiseerde studies met het quadrivalente HPV-vaccin hebben aangetoond dat dit vaccin efficiënt en veilig is ter preventie van genitale wratten en precancereuze anale letsels bij mannen.

Verschillende landen (waaronder USA, Canada, Australië, Zwitserland en Oostenrijk) bevelen de veralgemeende vaccinatie tegen HPV 6, 11, 16 en 18 aan, ongeacht het geslacht². In België wordt dit momenteel door de Hoge Gezondheidsraad onderzocht.

■ 9-valent vaccin bij mannen

Een eerste studie³ vergeleek de immunogeniciteit van het 9-valente HPV-vaccin bij jongens van 9 tot 15 jaar en bij meisjes en jonge vrouwen van 16 tot 26 jaar. De 3.066 deelnemers werden gevaccineerd volgens een schema in drie dosissen (0, 2 en 6 maanden). De antilichamenconcentratie werd gemeten op dag 1 en in maand 7 (4 weken na de laatste dosis). Na 7 maanden had meer dan 99% van de jongens, meisjes en vrouwen antilichamen tegen alle HPV-types opgenomen in het vaccin. De antilichamenconcentratie duurde minstens 2,5 jaar na de 3de dosis. Het vaccin werd over het algemeen goed verdragen. 72,8% van

de jongens, 81,9 % van de meisjes en 85,4 % van de jonge vrouwen signaleerden lichte tot milde lokale reacties op de injectieplaats

Een tweede studie⁴ onderzocht de immunogeniciteit van het 9-valente vaccin bij mannen en vrouwen. Aan de studie namen 1.106 heteroseksuele mannen en 1.101 niet-gevaccineerde vrouwen tussen 16 en 26 jaar deel. Het vaccin werd toegediend volgens een schema van drie dosissen (op 0, 2 en 6 maanden). Ongeveer 99,5 % van de deelnemers had na 7 maanden antilichamen tegen alle HPV-types opgenomen in het vaccin. Het gehalte antilichamen tegen de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen. Aan deze studie namen ook 313 homomannen deel: bij hen was het immuunantwoord zwakker dan bij de heteroseksuele mannen.

■ Kosten - baten

Een meta-analyse⁵ onderzocht de kosten en baten van vaccinatie van mannen. Daarbij werden 17 studies en 12 mathematische modellen geanalyseerd. De studie komt tot het besluit dat systematische vaccinatie van alle mannen die seks hebben met mannen de beste kosten-batenverhouding geeft.

Een dergelijke strategie stuit echter op praktische problemen vanwege de moeilijke identificatie van deze groep, zeker op jonge leeftijd. Hetzelfde probleem deed zich voor bij de introductie van het hepatitis B-vaccinatieprogramma. Vaccinatie van een leeftijdscohort zoals voor hepatitis B gebeurde, geeft de beste garantie op succes.

■ Aanvaardbaarheid

Een studie ondervroeg een representatieve steekproef (geografisch, leeftijd, grootte van de stad) van ouders van een jongen in vier Europese landen (Verenigd koninkrijk, Duitsland, Frankrijk en Italië)⁶. Ongeveer 3 op 4 Britse, Duitse en Italiaanse ouders stonden

positief tegenover de vaccinatie van hun zoon. In Frankrijk was slechts 49% voorstander van vaccinatie. Argumenten pro vaccinatie waren onder meer bescherming van het kind en gendergelijkheid.

Bronnen :

1. R. Marty, S. Roze, X. Bresse et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013, 13:10 doi:10.1186/1471-2407-13-10 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/10>
2. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):2109-11. doi: 10.4161/hv.29137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424825>
3. Van Damme P, Olsson SE, Block S et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics.* Published online June 22, 2015. (doi: 10.1542/peds.2014-3745). <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/06/16/peds.2014-3745.abstract>
4. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine.* 2015 Jul 2. pii: S0264-410X(15)00903-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144901>
5. Ben Hadj Yahia MB, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clin Drug Investig.* 2015;35(8): 471-85. doi: 10.1007/s40261-015-0308-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187455>
6. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2015 Jul 8;15:624. doi: 10.1186/s12889-015-1863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26152138>

Pneumokokken

Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft haar advies over de vaccinatie tegen pneumokokken van kinderen en jongeren geactualiseerd.

Epidemiologie

De *Streptococcus pneumoniae* ligt aan de oorsprong van meerdere **invasieve infecties** zoals meningitis, sepsis, pneumonie en oorontsteking met bacteriëmie of verborgen bacteriëmie. Een infectie is invasief wanneer *S. pneumoniae* wordt aangetroffen in lichaamsvocht dat normaal steriel is, zoals bloed, cerebrospinale vloeistof, pleuravocht, peritoneaal vocht en gewrichtsvocht.

In België is de epidemiologie van **invasieve pneumokokkeninfecties (IPI)** sterk gewijzigd onder invloed van de vaccinatie die in 2004 geïntroduceerd werd, en die vanaf 2007 veralgemeend werd met PCV7 en vanaf 2011 met PCV13. De incidentie van IPI bij kinderen jonger dan twee jaar is tussen 2002 en 2013 gedaald van 156/100.000 naar 56/100.000. Dit is een vermindering met 64 % door een duidelijke afname van de vaccinale serotypes. De daling met 22 % bij de leeftijdsgroep tussen 2 en 4 jaar was minder spectaculair (van 43/100.000 in 2002 naar 33/100.000 in 2013).

Op basis van kapseltypering onderscheidt men 93 serotypes (ST) van *S. pneumoniae*, maar hieronder zijn er slechts een beperkt aantal verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties (IPI).

In 2013 werden de volgende serotypes (ST) geïdentificeerd:

- in 95 op de 110 gerapporteerde gevallen van IPI bij kinderen jonger dan

2 jaar: in 14 % ging het om serotype opgenomen in het PCV13 - PCV10. Twee daarvan waren alleen in PVC13 opgenomen, twee andere waren zowel in PVC10 als 13 opgenomen.

- in 86 op de 101 gevallen in de leeftijdsgroep 2 - 4 jaar: in 66 % (57/86) van de gevallen betrof het de serotypes aanwezig in PCV13 - PCV10. Twee daarvan waren alleen in PVC13 opgenomen, drie waren zowel in PVC10 als 13 opgenomen.

De meest voorkomende serotypes bij IPI bij kinderen jonger dan 5 jaar waren: 1, 12F, 19A, 24F en 33F (54 %). Voor alle IPI samen, zijn vooral de gevallen van bacteriëmie en meningitis gedaald. Het aantal gevallen van meningitis is gedaald met 77 % (incidentie van 19/100.000 naar 4/100.000).

S. pneumoniae kan ook **niet-invasieve infecties** veroorzaken, zoals CAP (community acquired pneumonia), sinusitis en acute middenoorontsteking (OMA). Zo heeft een studie naar gehospitaliseerde CAP in België tussen 2008 en 2009 bij kinderen jonger dan 15 jaar aangetoond dat 73,9 % het gevolg was van een *S. pneumoniae*-infectie. Eveneens worden 80 % van de middenoorontstekingen (AOM) veroorzaakt door *S. pneumoniae* en/of *Haemophilus influenzae*. De jaarlijkse incidentie van AOM in België bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt op 223-228/1000 geraamd (in 2008-2010). Deze lokale infecties zijn verantwoordelijk voor een hoge medische en maatschappelijke kost.

Vaccins

Het heptavalente vaccin (Prevenar 7™) werd in oktober 2004 op de markt gebracht en in 2007 in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen opgenomen. In 2011 werd het vervangen door het 13-valente vaccin (Prevenar 13™) zonder een systematische inhaalvaccinatie voor de met PCV7 gevaccineerde personen. Het 10-valente vaccin (Synflorix™) is ook in België geregistreerd. Sinds dit jaar wordt Synflorix

in de Vlaamse Gemeenschap gratis ter beschikking gesteld in het kader van het Vaccinatieprogramma.

Voor het vaccin PCV10 zijn er 8 serotypes geconjugerd met een eiwit van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*. De serotypes 18C en 19F zijn geconjugerd met respectievelijk tetanustoxoïd en difterietoxoïd.

Voor PCV13 zijn, zoals bij PCV7, alle serotypes individueel geconjugerd met aangepast difterietoxoïd.

Zie voor de samenstelling van de drie vaccins tabel 1.

Volgens de Hoge Gezondheidsraad hebben zowel het 10- als het 13-valente vaccin een profiel dat aansluit op de huidige epidemiologie van pneumokokkeninfecties bij kinderen in België.

De immunogeniciteit bij kinderen van beide vaccins is zeer goed. De immunorespons (seroconversie met voldoende antilichamenconcentraties om te beschermen tegen invasieve infecties) en de vaccinale doeltreffendheid varieert naargelang de serotypes en de vaccins. Het advies van de HGR bespreekt in detail alle beschikbare studies terzake.

In België werd voor kinderen jonger dan 2 jaar, de impact van het vaccinatieprogramma met PCV7 op IPI in het algemeen en op IPI veroorzaakt door vaccinale serotypes geraamd op respectievelijk 46% (95 % BI 34-56 %) en 96 % (BI 95 % 93-98 %).

Sinds de introductie van de vaccins PCV13 en PCV10 in de vaccinatieprogramma's wijzen studies in andere landen op dezelfde tendensen als de werkzaamheidsgegevens. Ze hebben een impact op de IPI die verband houden met de aanvullende serotypes, behalve voor ST3. Verder zien we een daling van de incidentie van ST 19A, ook in de met PCV10 gevaccineerde cohorten.

Er is ook een daling van niet-invasieve ziekten zoals CAP en AOM geregistreerd.

Tabel 1: Samenstelling (serotypes) van de vaccins

7-valent												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
10-valent												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
13-valent												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

Na de introductie van de vaccinatie met PCV13 bij kinderen werden ook de **indirecte effecten op de incidentie van IPI bij niet-gevaccineerde volwassenen** opgevolgd. **Het is echter te vroeg om hieruit besluiten te trekken** omdat de studies elkaar tegenspreken. Zo tonen studies in Noorwegen, Denemarken, Frankrijk en Spanje een daling van de globale incidentie van IPI met ongeveer 20% bij 65-plussers. Studies in Nederland en Finland tonen echter geen indirect effect aan bij 65-plussers in de periode na de vaccinatie met PCV10. Anderzijds wordt na vier jaar gebruik van PCV bij kinderen in diverse Europese landen een stelselmatige toename van de niet-vaccinale serotypes en een tendens naar een toenemende globale incidentie bij volwassenen vastgesteld. Deze ligt opnieuw hoger dan op het ogenblik van de introductie van PCV13 bij kinderen. Het is niet duidelijk wat de klinische relevantie hiervan is.

Voor de praktijk

Pneumokokkenvaccinatie wordt aanbevolen voor alle zuigelingen. Voor de 10- en 13-valentvaccins omvat het vaccinatieschema 3 dosissen van het conjugaatvaccin (2+1) op de leeftijd van 8, 16 weken en 12 maanden (volledige primovaccinatie). Voor prematuren (< 37 weken) wordt een schema met 4 dosissen aanbevolen (3+1) op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 12 maanden.

Wat doen ingeval van laattijdige vaccinatie?

- Indien de eerste dosis voor de leeftijd van 10 maanden wordt toegediend,

wordt de tweede dosis 8 weken later toegediend en de derde dosis op 12 maanden (minstens 8 weken na de tweede dosis).

- Indien de eerste dosis op de leeftijd van 10 of 11 maanden wordt toegediend, volgt de tweede dosis op de leeftijd van 12 maanden (minstens 8 weken na de eerste dosis).
- Indien de eerste dosis tussen 12 en 24 maanden wordt gegeven, is geen bijkomende dosis geïndiceerd.
- Na de leeftijd van 24 maanden wordt het vaccin niet meer toegediend, tenzij het kind een verhoogd risico op IPI loopt.

Wat doen bij verhoogd risico op IPI?

Deze kinderen (zie tabel 2) moeten een aangepast schema van pneumokokkenvaccinatie krijgen.

- **Kinderen van 2 tot 12 maanden** krijgen de 3 eerste dosissen van het 10- of 13-valente vaccin met een interval van 6 à 8 weken tussen elke dosis, en een rappel met hetzelfde vaccin op de leeftijd van 12 maanden. Na de tweede verjaardag wordt één dosis van het 23-valent polysaccharide vaccin toegediend.

• Kinderen tussen 12 maanden en 5 jaar

- **Indien volledig gevaccineerd** (2 dosissen primovaccinatie en een rappel met het 7-valente vaccin of 2 dosissen primovaccinatie met het 10- of 13-valente vaccin voor de leeftijd van 12 maanden): een rappel met één dosis van het 10- of 13-valente vaccin, plus na de tweede verjaardag één dosis van het 23-valente polysaccharide vaccin (met minstens 8 weken interval).
- **Indien niet of onvolledig gevaccineerd:** toediening van twee dosissen 10- of 13-valent vaccin met 8 weken interval, plus na de tweede verjaardag (met minstens 8 weken interval) één dosis van het 23-valente polysaccharide vaccin.

Indien niet of onvolledig gevaccineerd: toediening van twee dosissen 10- of 13-valent vaccin met 8 weken interval, plus na de tweede verjaardag (met minstens 8 weken interval) één dosis van het 23-valente polysaccharide vaccin.

- **Kinderen ouder dan 5 jaar:** één dosis 13-valent vaccin, gevolgd na een interval van minstens 8 weken één dosis van het 23-valente polysaccharide vaccin.

Tabel 2. Verhoogd risico op IPI

Drie groepen van patiënten vertonen een verhoogd risico op IPZ.

1. Immunocompetente kinderen met de volgende risicofactoren:

- Cochleair implantaat
- Chronische hartziekte (vooral congenitale cyanogene hartziekte, hartfalen, hypertensie met hartcomplicaties)
- Chronische longaandoening (bronchiectasie, mucoviscidose, bronchopulmonale dysplasie, interstitiële longfibrose, neuromusculaire aandoening met gevaar van aspiratie, ernstig astma dat moet worden behandeld met systemische steroïden)
- Andere stofwisselingsziekten
- Lekkage van hersenvocht (na trauma of zware schedeloperatie).

2. Functionele asplenie, mildysfunctie (zoals homozygote sikkelcelziekte), of splenectomie

3. Kinderen met immuuncompromiterende aandoeningen:

- Primaire immuunstoornis.
- Immunosuppressieve therapie en andere verworven immuunsuppressieve aandoeningen met inbegrip van leukemie, neoplasma, lymfoom, transplantatie van een vast orgaan, beenmergtransplantatie en HIV-infectie

- Chronische nierziekte (nefrotisch syndroom, chronisch nierfalen)
- Onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus

Het vaccin PCV10 is enkel aangewezen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 5 jaar. Het vaccin PCV13 kan voor dezelfde indicaties ook bij oudere kinderen (tot 17 jaar) -en bij volwassenen- worden gebruikt.

De conjugaatvaccins worden doorgaans goed verdragen. De meest gemelde ongewenste effecten zijn: koorts; prikkelbaarheid; roodheid, verharding/zwelling of pijn/gevoeligheid op de injectieplaats; slaperigheid; slechte slaapkwaliteit. Roodheid of verharding/zwelling op de injectieplaats van 2,5 - 7,0 cm komt vaker voor na de booster-dosis en bij oudere kinderen (van 2 tot 5 jaar).

Bronnen:

- Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen pneumokokken. Advies n° 8813. Hoge Gezondheidsraad. 2015. <http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/hgrpneumokind2015.pdf>
- Fiche 10. Kinderen met verhoogd risico op invasieve pneumokokken infecties. Herziening 2013. http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/hgr_8757pneumokindrisico2013.pdf

Rotavirus

Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

De Franse Haut Conseil de Santé Publique raadt de rotavirusvaccinatie af naar aanleiding van twee sterfgevallen die zouden kunnen worden toegeschreven aan een bijwerking van het vaccin (invaginatie). Naar aanleiding daarvan heeft de Hoge Gezondheidsraad de internationale wetenschappelijke literatuur geanalyseerd en een advies uitgebracht over de voor- en nadelen van het vaccin tegen rotavirus.

Het vaccin tegen rotavirus maakt sinds meerdere jaren deel uit van het aanbevolen vaccinatieschema voor zuigelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Er bestaan twee vaccins:

- Rotarix™ dat wordt toegediend in twee dosissen op 8 en 12 weken
- Rota Teq™ dat wordt toegediend in drie dosissen op 8, 12 en 16 weken.

Vaccinatie tegen rotavirus en invaginatie

Het mogelijke verband tussen acute intestinale-invaginatie en vaccinatie tegen rotavirus kwam in 1999 aan het licht in de Verenigde Staten waar toen het vaccin Rotashield™ werd gebruikt. Op basis van een geschat risico van meer dan 10 invaginaties op 100.000 vaccindosissen, werd Rotashield van de markt gehaald. In Europa is het nooit gebruikt.

Gelet op die voorgeschiedenis werden de twee huidige vaccins (RotaTeq™ en Rotarix™) uitgebreid getest bij zuigelingen (elk bij meer dan 60.000 per test), om het potentieel risico op invaginatie te kunnen inschatten. Deze studies toonden geen verhoogd risico in de 30 tot 45 dagen na vaccinatie met twee dosissen Rotarix™ of drie dosissen Rota Teq™.

Op basis daarvan wordt vaccinatie tegen rotavirus aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), op voorwaarde dat de incidentie van invaginatie wordt opgevolgd. Het kon namelijk niet uitgesloten worden dat de klinische studies onvoldoende statistische kracht hadden om ongewenste effecten te detecteren die bij minder dan 1 op 60.000 dosissen kunnen voorkomen.

Opvolging sinds het gebruik van de vaccins

Er zijn veel studies uitgevoerd, zowel in geïndustrialiseerde als in de derde wereldlanden.

Een studie in Mexico toonde een licht verhoogde kans op invaginatie na een eerste dosis Rotarix™ (1/51.000 gevaccineerde kinderen); het risico is kleiner na de tweede dosis.

In Brazilië werd slechts een zeer kleiner risico vastgesteld (1 per 68.000 gevaccineerde kinderen) na de tweede dosis Rotarix™. Het verschil tussen beide landen kan mogelijk verklaard worden doordat de eerste dosis Rotarix™ in Brazilië samen met het orale poliovaccin wordt gegeven. Het is bekend dat dit de virale replicatie van het vaccin tegen rotavirus vermindert.

Gegevens uit Australië tonen een verhoogd risico op invaginatie in de drie weken na toediening van de eerste dosis Rotarix™ of Rota Teq™ (maal 6,8 voor Rotarix™ en maal 9,9 voor Rota Teq™ in de eerste week) en, in mindere mate, in de twee weken na toediening van de tweede dosis.

In de Verenigde Staten werden recent twee onafhankelijke studies uitgevoerd die een licht verhoogde kans op invaginatie aantonen.

Volgens de PRISM-studie, gebaseerd op surveillancegegevens van ziekenhuizen, van ambulante spoeddiensten en van drie verzekeringsmaatschappijen, bedraagt de meerkans ongeveer 1,5 gevallen per 100.000 gevaccineerde kinderen

(8 gevallen op \pm 500.000 gevaccineerden) na de eerste dosis Rota Teq™. Er was geen extra risico na de tweede en derde dosis.

De VSD-studie van de CDC, gebaseerd op een cohorte kinderen, toonde geen verhoogd risico in de zeven dagen na de eerste dosis Rota Teq™ (4 gevallen op 493.000 gevaccineerden). Er was wel een verhoogd risico (5,3 per 100.000 gevaccineerde zuigelingen) in de zeven dagen na toediening van de eerste en tweede dosis Rotarix™ (6 gevallen op \pm 200.000 toegediende dosissen).

Een andere studie raamt de kosten/baten voor overlijden op 71 op 1 en voor hospitalisatie op 1093 op 1, wat erop wijst dat de voordelen duidelijk groter zijn dan de risico's.

Een studie in Singapore schat dat het risico op invaginatie acht keer hoger ligt in de eerste zeven dagen na toediening van de eerste dosis Rotarix™ (1 extra geval per 65.000 gevaccineerde kinderen).

Volgens een Britse studie staan tegenover elke ziekenhuisopname wegens invaginatie na vaccinatie 375 vermeden ziekenhuisopnames wegens ernstige gastroenteritis door rotavirus dankzij de vaccinatie. Tegenover elk potentieel overlijden door invaginatie staan 88 vermeden overlijdens ten gevolge van ernstige gastroenteritis.

In België werden in de periode voor vaccinatie elk jaar ongeveer 46/100.000 zuigelingen opgenomen in het ziekenhuis met ernstige gastroenteritis door rotavirus. Sinds de invoering van de vaccinatie is dat cijfer gedaald naar 12,3/100.000. Het aantal overlijdens is gedaald van 0,7/100.000 (tussen 1987 en 2005) naar 0,2/100.000 (tussen 2008 en 2010).

■ Frankrijk

Het Franse Comité Technique de Pharmacovigilance schat het aantal gemelde extra-gevallen van invaginatie in de zeven dagen na vaccinatie tussen 2006 en oktober 2014, op 6 per 100.000 gevaccineerde zuigelingen. Postvaccinale invaginatie zou ook ernstiger zijn dan spontane gevallen van invaginatie: in 8,5 % van de gevallen (4 gevallen op 47) was er sprake van letale of levensbedreigende complicaties.

Het Comité stelt dan ook vragen bij de veralgemeende vaccinatie tegen rotavirus in Frankrijk. Op basis hiervan heeft de *Haut Conseil de la santé publique* voorgesteld om die veralgemeende vaccinatie op te schorten.

■ Bespreking

Uit de hoger geciteerde studies blijkt een reëel risico op invaginatie na vaccinatie met RotaTeq™ en Rotarix™. Dat risico is echter klein: ongeveer 1 à 5 per 100.000 gevaccineerde zuigelingen. Alleen de Franse gegevens liggen iets hoger.

Op basis hiervan besluit de Hoge Gezondheidsraad: " Afgezien van de Franse gegevens, zijn de risico's verbonden aan de vaccinatie zeer laag: 1 tot 5/100 000 gevaccineerde zuigelingen. Om deze reden en omdat deze vaccinatie een zeer duidelijk positief effect heeft op het aantal ziekenhuisopnames, het aantal contacten met de dienst spoedgevallen en in bepaalde gevallen, het aantal overlijdens in verband met een rotavirusinfectie bij ongevaccineerde kinderen, is de HGR van oordeel dat de voordelen van de rotavirusvaccinatie nog steeds duidelijk zwaarder wegen dan de risico's verbonden aan invaginatie (darminstulping)."

De HGR stipt ook aan dat ongepubliceerde gegevens voor België vertrouwen geven in de manier waarop invaginatiegevallen in ons medisch systeem worden aangepakt. Dit betreft zowel spontane gevallen als door vaccinatie

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. Experts worden voor hun medewerking niet vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen deze laatsten.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat, via www.vaxinfo.org

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

geïnduceerde gevallen. Invaginatie kan, indien tijdig herkend, adequaat behandeld worden.

Bron:

Analyse du risque bénéfique de la vaccination contre le rotavirus en Belgique. Avis n° 9295 et 8863 du CSS. 2015.

Voorlopig alleen beschikbaar in het Frans. <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/19103886?backNode=9744#.Vfp0brT8-Uo>