

Geneeskundige Dagen van Antwerpen – 2017

Wel en wee van vaccins?

Heidi Theeten

Elke Leuridan

Alex Vorsters

Benson Ogunjimi



VAXINFECTIO
Vaccine & Infectious Disease Institute
University of Antwerp

Pneumokokken vaccinatie bij kinderen en ouderen

Prof Dr Heidi Theeten
Centrum voor de evaluatie van Vaccinaties
Vaccin en Infectieziekten Instituut
Fac Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
heidi.theeten@uantwerpen.be



VAXINFECTIO
Vaccine & Infectious Disease Institute
University of Antwerp

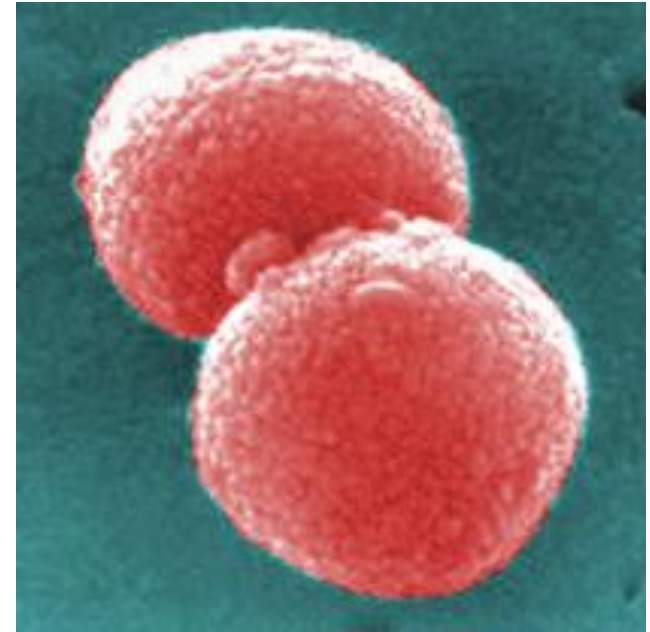
Pneumokokkenvaccins:

Wie vaccineren?

Rationale?

Schema?

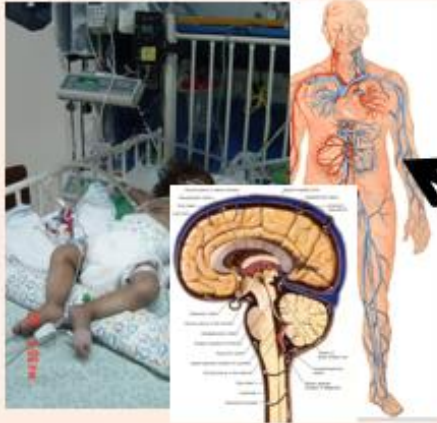
Extra?





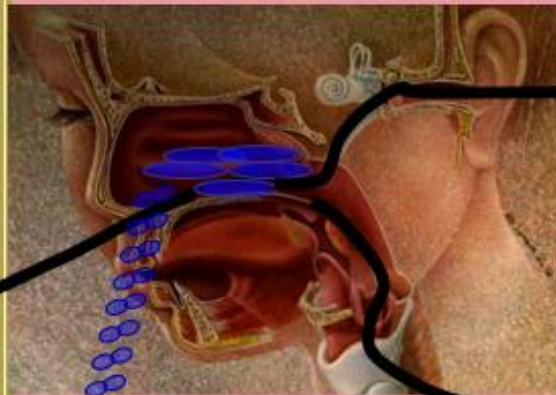
Pneumococcal Disease Endpoints

IPD



Invasive infections

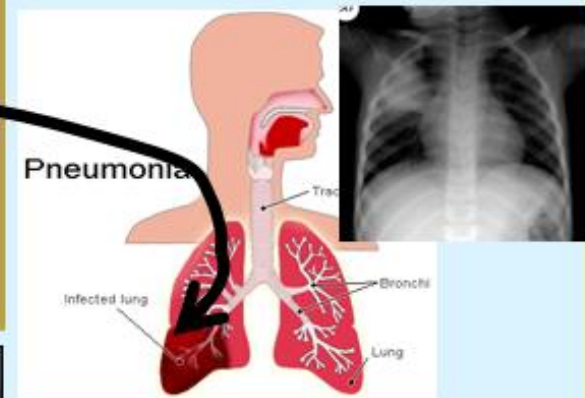
- sepsis
- meningitis
- Bacteremic pneumonia
- Osteomyelitis
- Septic arthritis
- Cellulitis
- Brain abscess
- Pericarditis, endocarditis



1. Port of entry
2. Source for spread

Mucosal infections

Otitis media and its complications



Mucosal infections

- otitis media
- sinusitis
- conjunctivitis
- pneumonia

Courtesy to Ron Dagan

S pneumoniae and pneumococcal vaccines



>90
serotypes

PCV7 (PREVENAR)*

- Capsular PS 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 6B

PCV10 (SYNFLORIX)

- capsular PS **1**, **5**, 6B, **7F**, 9V, 14, 23F, 4, 18C, 19F

PCV 13 (PREVENAR 13)

- capsular PS: 1, **3**, 4, 5, **6A**, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, **19A**, 19F, 23F

PPV23 (PNEUMOVAX)

Impact of PCV on IPD in children in Europe

Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SplDnet countries: an observational multicentre study

Savulescu et al, The Lancet, March 2017

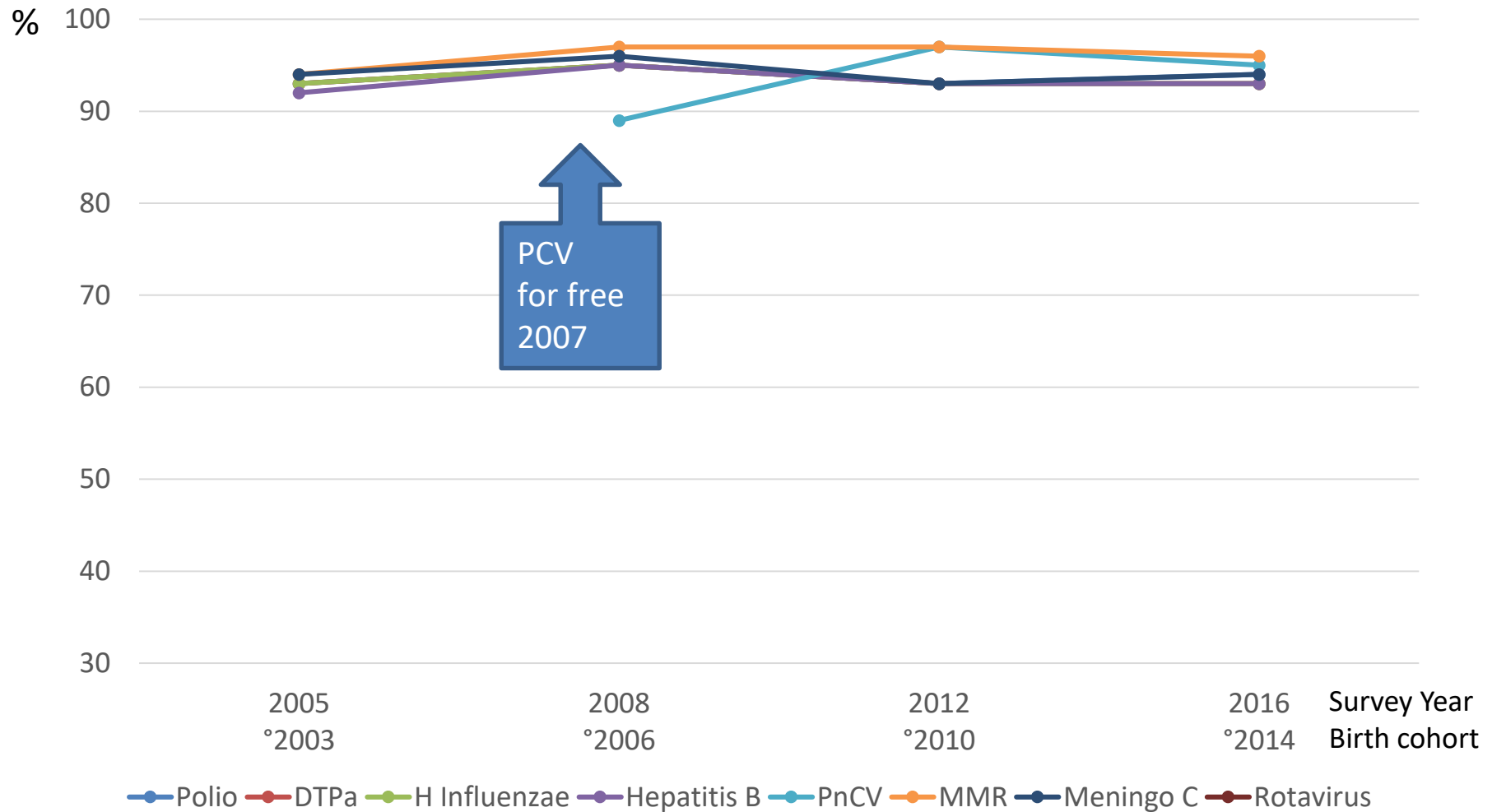
IPD surveillance in 9 sites in 7 EU countries, pooled
(Pre-)PCV7 vs 4y after introduction of PCV13/10 (uptake 64-98%)

- Incidence of all serotype IPD decreased in all sites (variation)
- Pooled IRR for all serotype IPD in children <5 yrs=
PCV10-13/PCV7 period: **0.53 (95% CI 0.43–0.65)**
PCV10-13/pre PCV7 period : 0.45 (95% CI 0.39–0.51)

Figuur 1 | Incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 16 jaar volgens leeftijdsgroep en jaar van diagnose, België (Bron: 2002-2003: Vergison et al (6) - vanaf 2006: PediSurv (WIV-ISP))



Coverage infants 18-24 months, Flanders

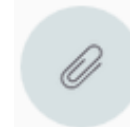


Basis schema bij kinderen

	Prik 1 (merknaam vaccin)	Prik 2 (merknaam vaccin)
8 weken	IPV-DTPa-Hib-HBV (Hexyon)	Pnc-10 (Synflorix)
12 weken	IPV-DTPa-Hib-HBV (Hexyon)	
16 weken	IPV-DTPa-Hib-HBV (Hexyon)	Pnc-10 (Synflorix)
12 maanden	MBR (MMR VAX Pro)	Pnc-10 (Synflorix)

CAVE: prematuren

Op de leeftijd van 12 weken wordt een extra dosis van het geconjugerd pneumokokkenvaccin toegediend



Vaccinatie van prematuren -
kinderen en adolescenten -
herziening 2013.pdf
PDF document - 352.61 KB

Avis 8803 - Vaccination du prématuré -
enfants (fiche)

CAVE: inhalen tot leeftijd 2 jaar

Hoge Gezondheidsraad vaccinatiefiche HGR 9111

Inhaalvaccinatie

INHAALVACCINATIE

herziening

13

MentC	Een dosis vanaf de leeftijd van 10 maanden
PnCV ^a	Als dosis 1 vóór de leeftijd van 10 maanden is toegediend, dan dosis 2 met een interval van 8 weken en dosis 3 vanaf 12 maanden en minstens 8 weken na de tweede dosis
	Als dosis 1 op de leeftijd van 10 of 11 maanden is toegediend, dan dosis 2 vanaf leeftijd 12 maanden en minstens 8 weken na de eerste dosis
	Als dosis 1 op leeftijd 12-24 maanden toegediend of als het kind ouder is dan 24 maanden ⁴ , dan geen bijkomende dosis
	Ook bij late start (bij voorkeur vóór 18 weken) met de laatste

CAVE: herhalen soms

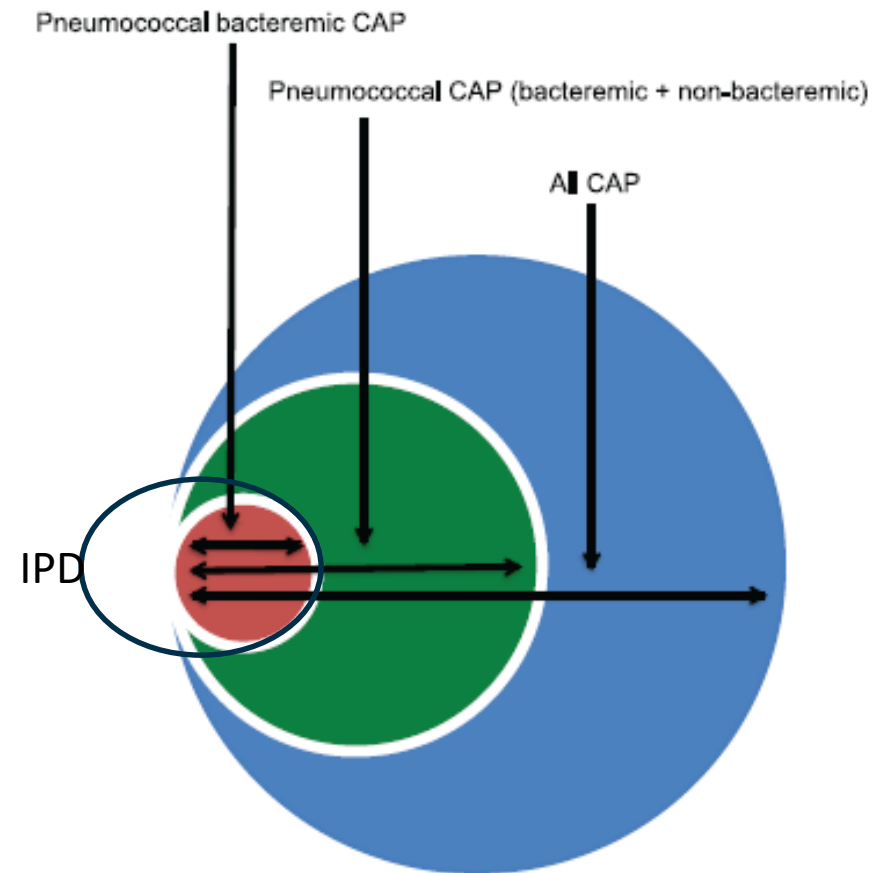
VACCINATIE VAN IMMUNOGECOMPROMITTEERDE EN CHRONISCH ZIEKE KINDEREN EN VOLWASSENEN

HGR NR. 8561

2.	VACCINATIES BIJ IMMUNOGECOMPROMITTEERDE PERSONEN	8
2.1.	Kinderen < 16 jaar	8
2.2.	Voetnoten kinderen < 16 jaar	10
2.3.	Volwassenen en adolescenten $\geq$ 16 jaar.....	14
2.4.	Voetnoten volwassenen en adolescenten $\geq$ 16 jaar	15
3.	VACCINATIES BIJ PERSONEN MET EEN CHRONISCHE AANDOENING DIE GEPAARD KAN GAAN MET EEN BEPERKTE IMMUNOSUPPRESSIE	21
3.1.	Kinderen < 16 jaar	22
3.2.	Volwassenen en adolescenten $\geq$ 16 jaar.....	22
4.	LIJST VAN (MOGELIJK) IMMUNOSUPPRESSIEVE MEDICATIE.....	25

Pneumokokkenvaccins voor volwassenen

- 2 vaccins:
 - 23-valent polysaccharide
 - 13 valent geconjugueerd
- Doel: preventie IPD+PncCAP



Said et al, PLOS 2013

Figure 1. The relationships between CAP¹, non-bacteremic pneumococcal pneumonia, and bacteremic pneumococcal pneumonia.
doi:10.1371/journal.pone.0060273.g001

Ziektelast bij volwassenen, België

Table 1 – Incidence of pneumococcal disease per 100 000 inhabitants estimated in Belgium in 2015, by outcome^a

Age group	Inpatient IPD [#]	Inpatient non-invasive pneumococcal CAP ^{##}	Total inpatient pneumococcal CAP	Outpatient pneumococcal CAP [#]
50-64 years	14.9	59.4	71.8	62.9
65-74 years	25.5	105.9	128.0	70.6
75-84 years	36.8	152.7	184.7	105.9
≥ 85 years	80.2	332.8	402.5	158.0

*CAP: Community acquired pneumonia; IPD: Invasive pneumococcal disease, including invasive pneumonia; NRC: National Reference Centre; #: NRC data, corrected for under-reporting; **: by assuming that 82.7% of all hospitalised pneumococcal CAP are non-invasive; £: based on Intego 2013 database, code R81.*

The current annual disease burden of pneumococcal disease in adults over 50 years is important, with about **5800 hospitalisations** and 3600 additional patients treated in ambulatory care, as well as at about **430 deaths**, and 4150 QALYs lost. The associated health care costs for treatment amount to about €33 million.

Aanbeveling HGR vaccinatie Volwassenen:

Wie	Wat	Bijkomende aanbevelingen
19-85 jaar + verhoogd risico	• Primovaccinatie: PCV13 • Na min. 8 weken: PPV23 • Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaar	Fiche HGR 8757 (verhoogd risico) HGR 8561 (immunogecompr.)
50-85 jaar + comorbiditeit 65-85 jaar + gezond	• Primovaccinatie: PCV13 • Na min. 8 weken: PPV23 • Reeds PPV23 in verleden: enkel PCV13 • Booster: te beoordelen in functie van epidemiologie/bijkende gegevens over 5 jaar	
≥ 85 jaar	Afweging van individuele klinische kenmerken: zie schema 2 hierboven	Weinig evidentie effectiviteit ≥ 85 jaar

Pneumokken bij volwassen personen

Vlaanderen / UZ Leuven	Vaccinatiegraad	95% CI
Gezonde 65+ (n=100)	17,0 %	(10,5 – 26,1%)
Diabetes (n=250)	11,6 %	(8,0 – 16,4%)
COPD (n=187)	43,9 %	(36,7 – 51,3%)
Hartfalen (n=209)	22,0 %	(16,6 – 28,5 %)
HIV (n=201)	85,1 %	(79,2 – 89,6%)

Prof. Dr. Corinne Vandermeulen, LUVAC - KU Leuven
Valentijnsymposium 2017

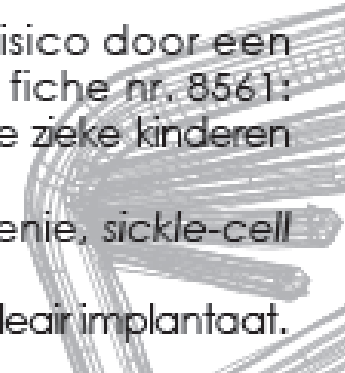
Ref: Masterthesissen Studenten Verpleegkunde en Pharmacie

Risico groepen (HGR 9210)

1. Doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen

1. Volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- Volwassenen met een stoornis van de immuniteit.
Voor de oplistng van personen met een verhoogd risico door een stoornis van de immuniteit verwijzen we naar de HGR fiche nr. 8561: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en volwassenen".
- Volwassenen met anatomische en/of functionele asplenie, sickle-cell disease of een hemoglobinopathie.
- Volwassenen met lek van cerebrospinaal vocht of een cochleair implantaat.



2 Volwassenen met comorbiditeit

- Chronisch hartlijden
- Chronisch longlijden of rokers
- Chronisch leverlijden of ethylabusus
- Chronisch nierlijden



3. Gezonde personen van 65 jaar of ouder

5. Vaccinatie tegen pneumokokken

VACCINATIE
VAN
VOLWASSENEN

VERSIE 2014

Pneumokken bij volwassen personen

- Gezonde volwassenen: 65 tot 85 jaar
- Volwassenen met verhoogd risico op pneumokokkeninfectie
 - 19-85 jaar
 - Immuunstoornissen
 - Anatomische/functionele asplenie, sikkelcel-anemie of hemoglobinopathie
 - Lek cerebrospinaal vocht
 - Cochleair implantaat
 - 50-85 jaar
 - Chronisch hartlijders
 - Longlijders en/of Rokers
 - Leverlijden en/of alcoholabusus
 - Nierlijden

Werkzaamheid PPV23: proven but limited

- ≥ 17 meta-analyses: **aantoonbare VE tegen IPD** bij gezonde volwassenen, maar weinig of niet bij kwetsbare ouderen en populaties met verhoogd risico
- Geen VE tegen niet-bacteremische pneumonie
- Vnl retrospectieve studies (case-control of indirect cohort)
- Cave verschillen in valentie, leeftijd, risicostatus, outcome
 - 2013 Cochrane review (Moberly): *IPD* strong evidence (OR 0.48 in non-RCT, 0.26 in RCT)
 - 2009 WHO review (Huss): *all pneumonia* no evidence
 - Recente Observationele studies in Westerse landen:
 - 24-77% VE against *vaccine type IPD*
 - 44-66% VE against *bacteremic Pnc CAP*

PCV13: Superior Immunogenicity (OPA)

- Antistoffentiters na 13-valent vergelijkbaar tot significant hoger dan na 23-valent (> 50+ en patiënten)
- Reeds 23-valent gehad: beter resultaat bij re-vaccinatie met 13-valent dan 23-valent.
- Reeds 13-valent gehad: revaccinatie met 13-valent of 23-valent geeft hogere antistoffentiters dan bij primovaccinatie met 13-valent (boostereffect)

PCV13: werkzaamheid

RCT Nederland (CAPITA, Bonten, NEJM 2015):

- 84,496 volwassenen, 65+ (3,5% >85), 2008-2013
- Outcome:
 - Vaccine-type specific community acquired pneumonia (CAP)
 - IPD
- Vaccine **Efficacy** in per protocol cohorte (vaccine vs placebo)
 - 75% (41.4-90.8) tg **IPD**
 - 45.6% (21.8-62.5) tg vaccine-type CAP (eerste episode)
 - 45.0% (14.2-65.3) tg vaccine-type **non-invasive CAP**
 - 30.6% (9.8-46.7) tg all-type Pneumococcal CAP

CAVE: geen onstabiele comorbide, geen immuundepressie, geen rusthuis

Infant PCV10 program

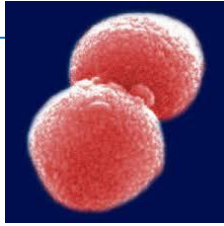
lage incidentie van IPD en CAP ($\pm$ 80% vaccinatie influenza)

Was de aanbeveling niet pneumo23 én prevenar met 2 maanden tussen beide vaccins?

Advies pneumoloog: minstens 1 jaar tussen beide vaccins???

Prevenar is toch éénmalig, pneumo23 om de 5 jaar?

Pneumokokken: PCV13 en PPV23



Aanbeveling HGR voor gezonde personen 65 tot 85 jaar +
personen 50+ en co-morbiditeiten

Eerste vaccinatie

- 1x vaccinatie met 13-valent geconjugeerd Pneumokokken-vaccin (Prevenar-13)

+

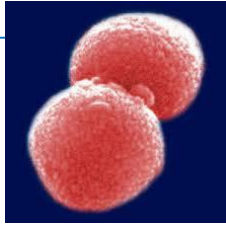
na minstens 8 weken

1x vaccinatie met 23-valent polysaccharide vaccin
(Pneumovax23)

Indien reeds gevaccineerd met 23-valent PPV: **na 1 jaar**

- 1x vaccinatie met 13-valent geconjugeerd Pneumokokken-vaccin (Prevenar-13)

Pneumokokken: PCV13 en PPV23



Herhalingsinenting?

- Gezonde volwassenen: 65 tot 85 jaar

Na 5 jaar: momenteel geen aanbeveling over welk vaccin

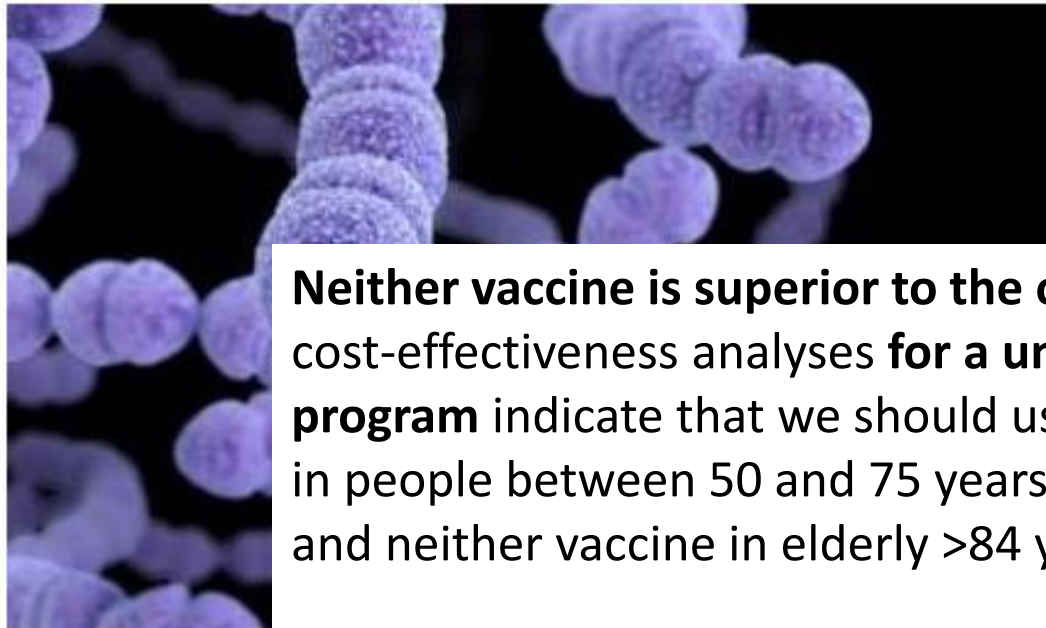
➔ wachten op bijkomende wetenschappelijke informatie over epidemiologie en herhalingsinenting met PCV13

- Volwassenen met verhoogd risico op pneumokokkeninfectie

Om de 5 jaar: PPV23

SHORT REPORT

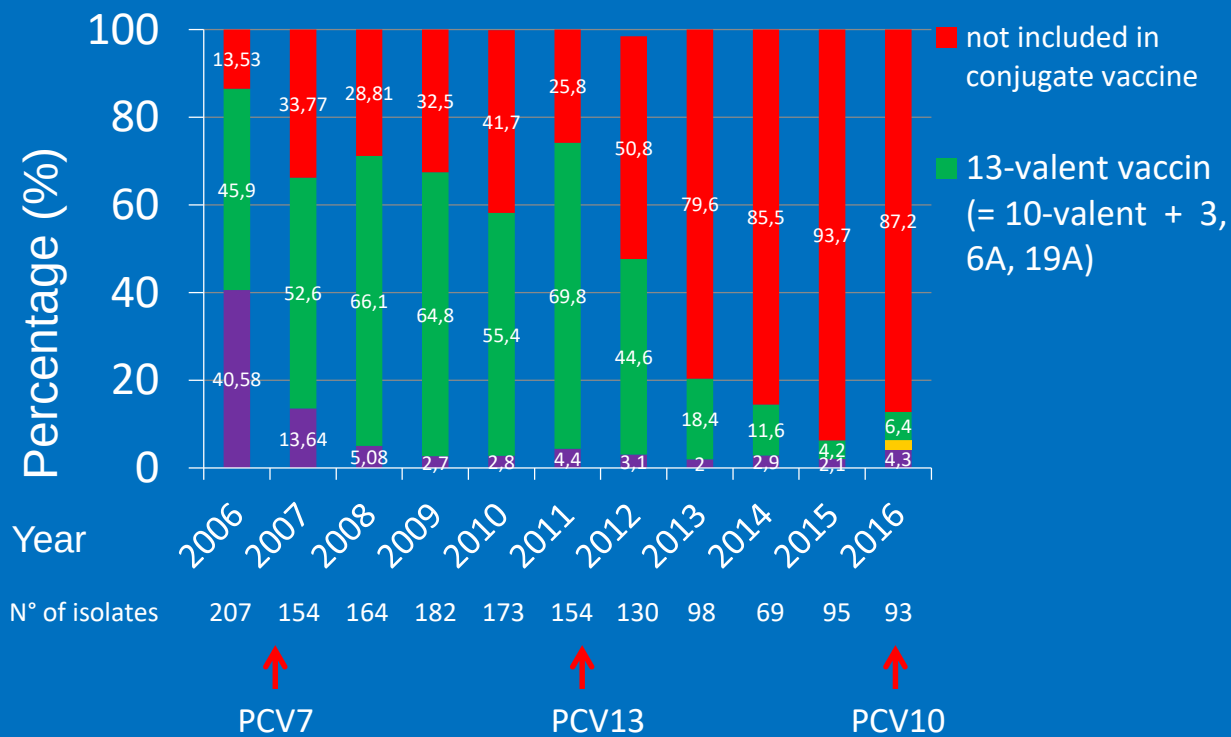
USE OF PNEUMOCOCCAL VACCINES IN THE ELDERLY: AN ECONOMIC EVALUATION



Neither vaccine is superior to the other cost-effectiveness analyses **for a universal program** indicate that we should use PPV23 in people between 50 and 75 years of age, and neither vaccine in elderly >84 years.

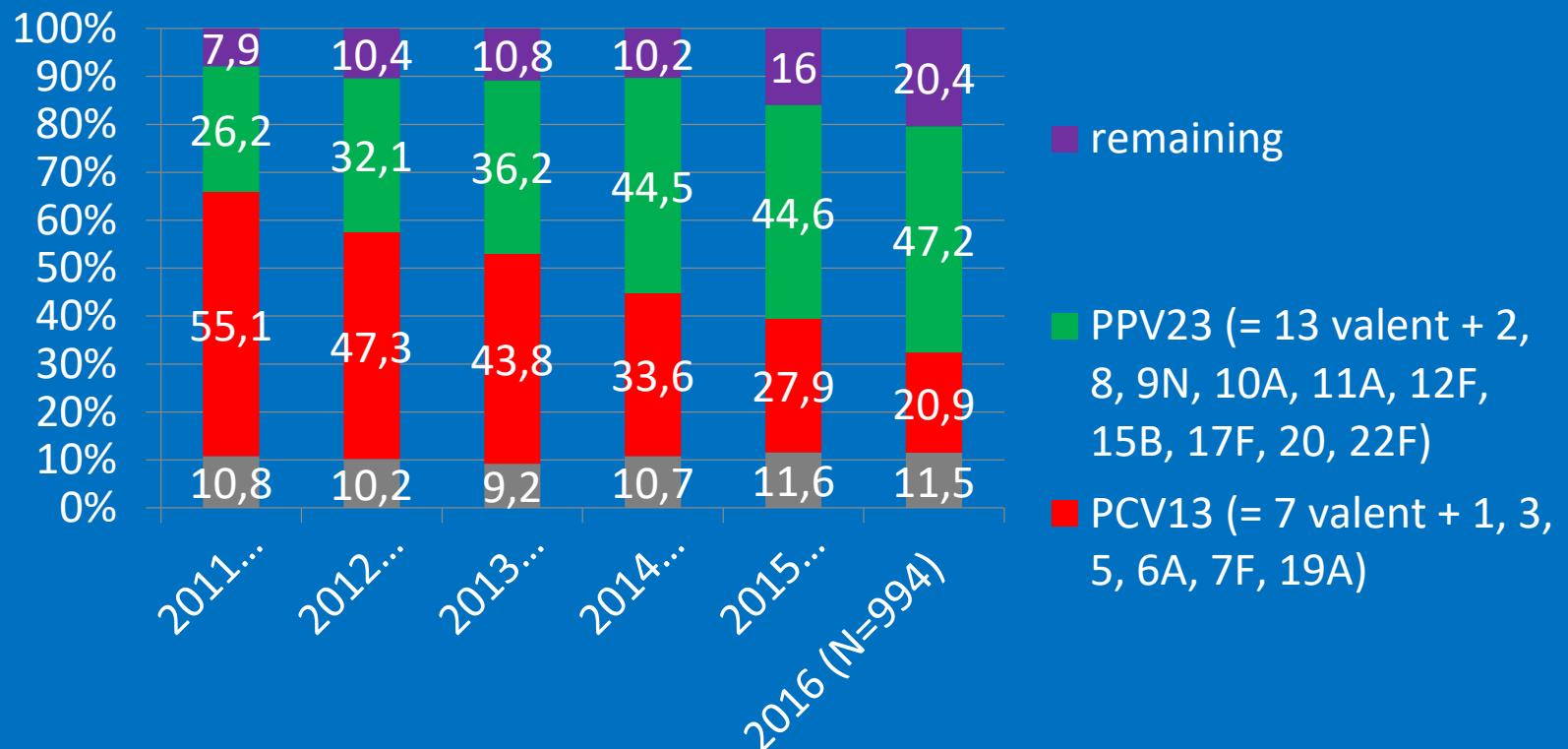
An increase of PPV23 uptake in the 75-84 year-olds would be the most cost-effective intervention

Percentage of capsular types included in the two different conjugate vaccines in **children <2 years** in Belgium (2006-2016)



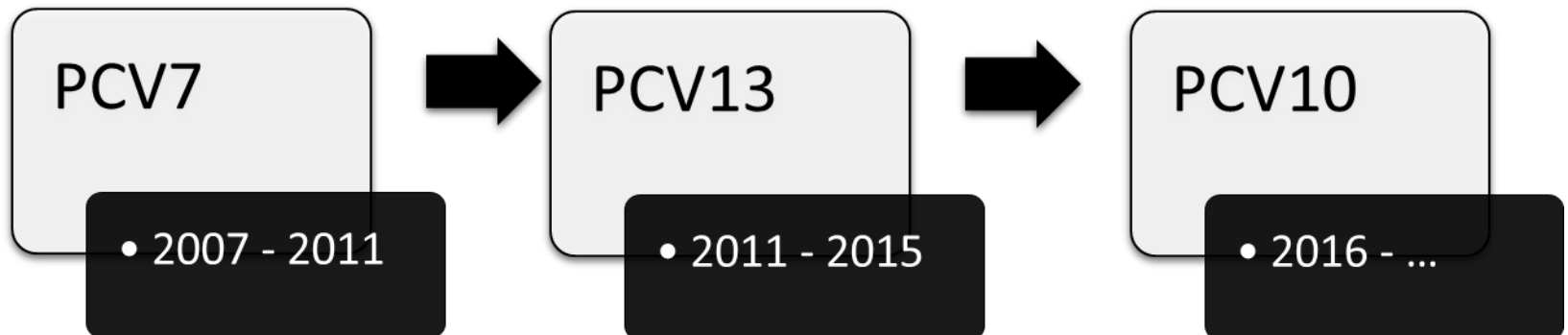
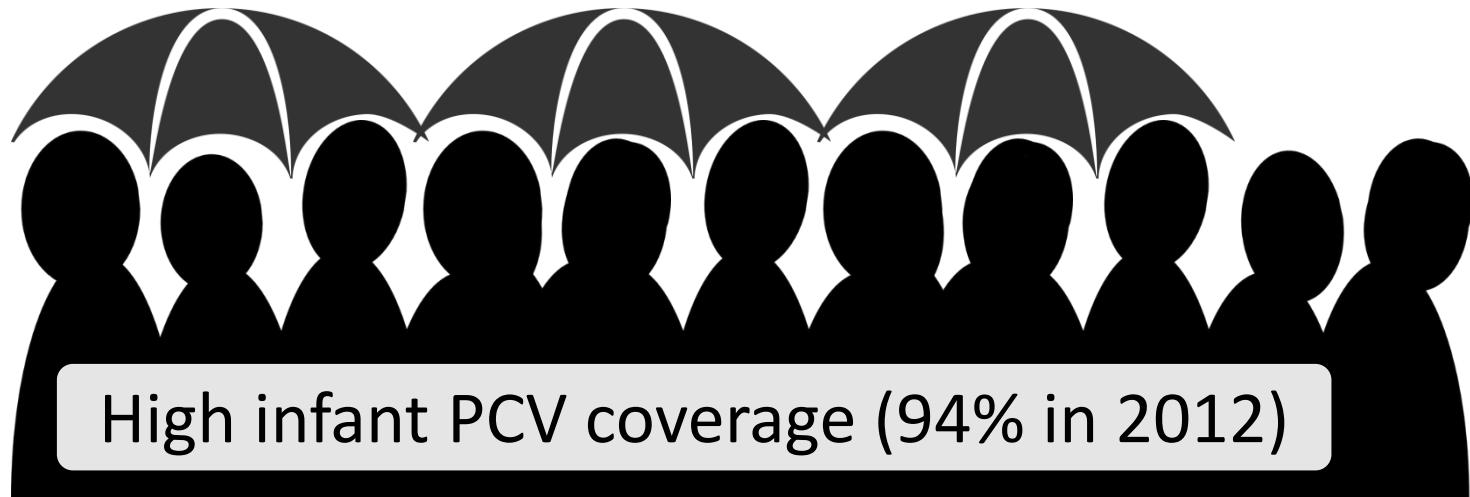
Courtesy to Prof Jan Verhaegen, pneumococcal reference laboratory, UZLeuven

percentage of capsular types included in PCV7, PCV13 and PPV23
(adults ≥ 50 years, 2011-2016)

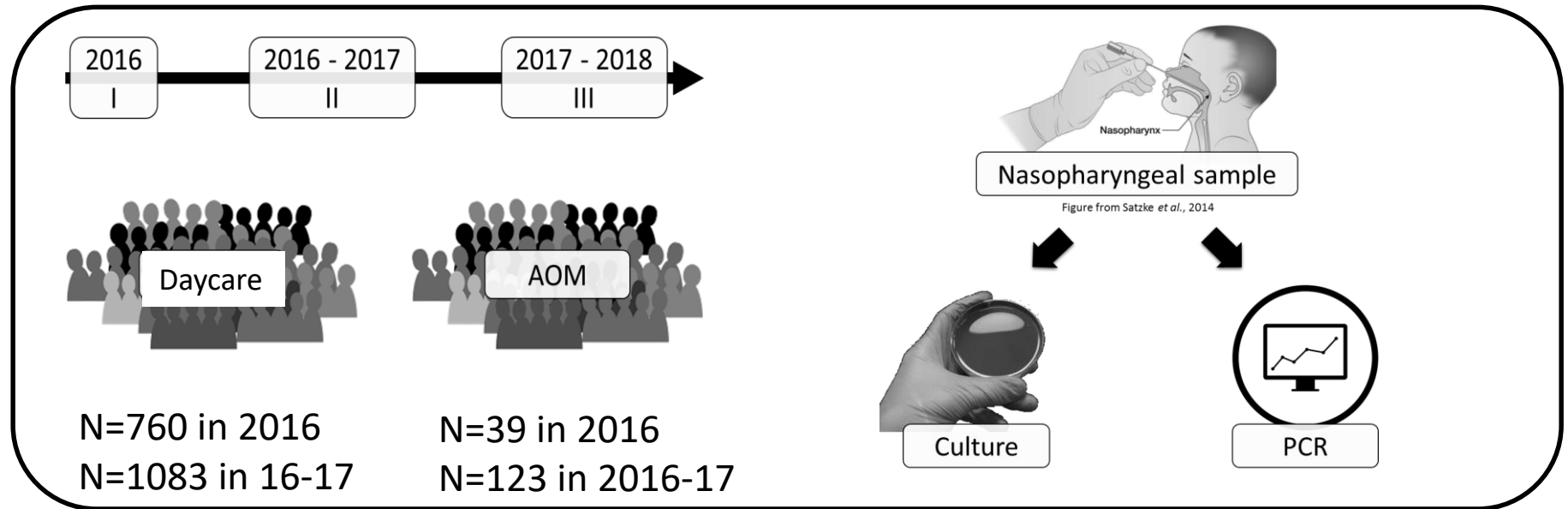


Courtesy to Prof Jan Verhaegen, pneumococcal reference laboratory, UZLeuven

History of PCV use in Belgium

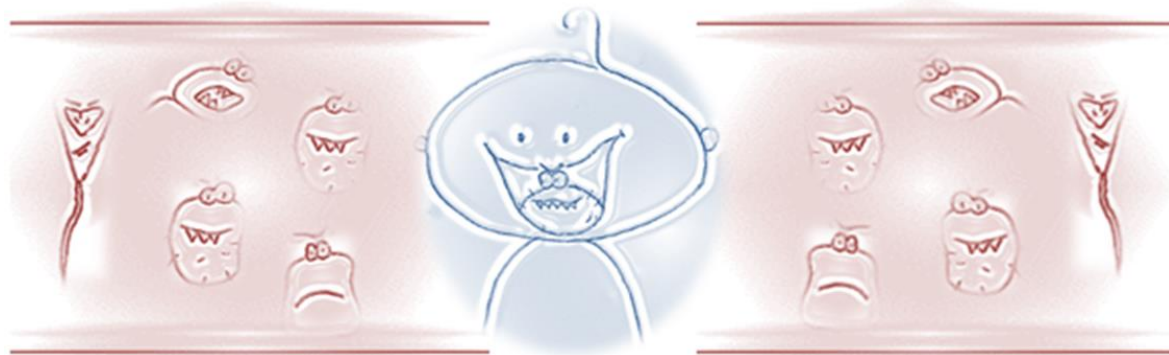


Nasopharyngeal carriage study in Belgium in infants 6-30 months of age



PCV13 ST prevalence in 2016: 5,4% among healthy carriers (in daycare) (most 19F)

PCV13non10 ST prevalence in 2016 <1%



Contact



H. Theeten	heidi.theeten@uantwerpen.be	03 265 28 61
I. Wouters	ine.wouters@uantwerpen.be	03 265 29 44
Abbas Rahman	abbas.rahman@uantwerpen.be	03 265 28 61

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties - Vaccin- en Infectieziekten Instituut
Universiteit Antwerpen, Campus Drie Eiken, Gebouw R, 2^{de} verdieping
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

ECSOR monitoring + support

Cristine Magos

cristine.magos@ecsor.com Tel: TBA

Patricia Goosens

patricia.goosens@ecsor.com



Kinkhoest- en griepvaccinatie tijdens de zwangerschap

Prof Dr Elke Leuridan

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

Vaccin- en Infectieziekten Instituut



Belangen vermenging

- Lid van de Hoge Gezondheidsraad van België, werkgroep vaccinaties
- (part time) Huisarts, ik schrijf vaccins voor en dien ze toe
- Advisory board GSK lente 2016: presentatie van eigen gepubliceerde data

Geen renumneratie voor de geleverde diensten

Overzicht

1. Algemeen
2. Kinkhoest
3. Griep

1. Algemeen

Geen nieuw concept!

1879: Maternal immunisation with vaccinia virus

1938: Maternal immunisation with whole cell pertussis vaccine

1961: Maternal immunisation with tetanus toxoid in new Guinea





- **Risico op infectie:** epidemiologisch of individueel

- **Risico van vaccinatie:** theoretisch of reëel?

De voordelen overtreffen de potentiële nadelen
Iedere vrouw begint best aan een ZS in de beste
omstandigheden: pre-conceptioneel consult

(voeding, foliumzuur, vaccinaties, serologie, irreguliere
antistoffen...)

Vaccins met **geïnactiveerd** materiaal: onschadelijk voor foetus en zwangere vrouw

Levend afgezwakte vaccins zijn gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen: 1 maand contraceptie, MAAR geruststelling bij blootstelling



Wie heeft baat bij de strategie?

	Vrouw	Kind
Influenza	+	+
Tetanus	+	+
Meningokok	+	
Pneumokok	+	+
Pertussis	+	+
RSV		+
GBS	+	+
CMV		+
Zika		+

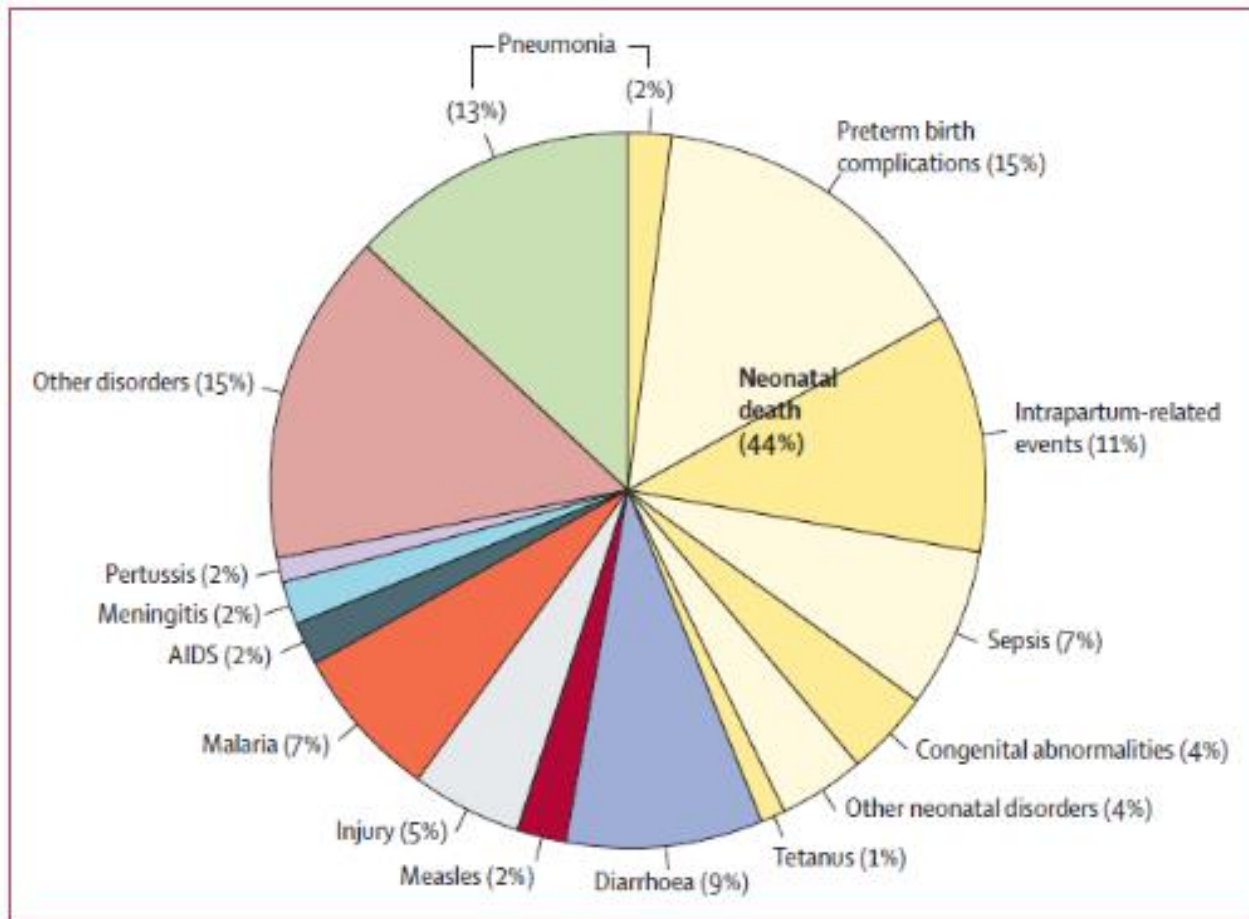
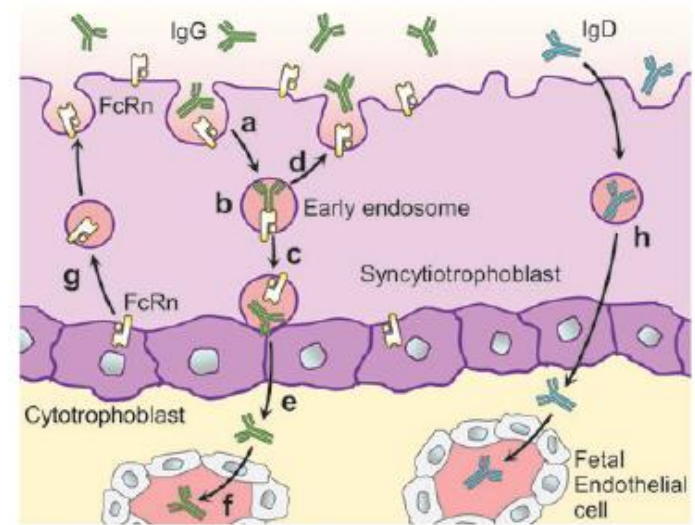
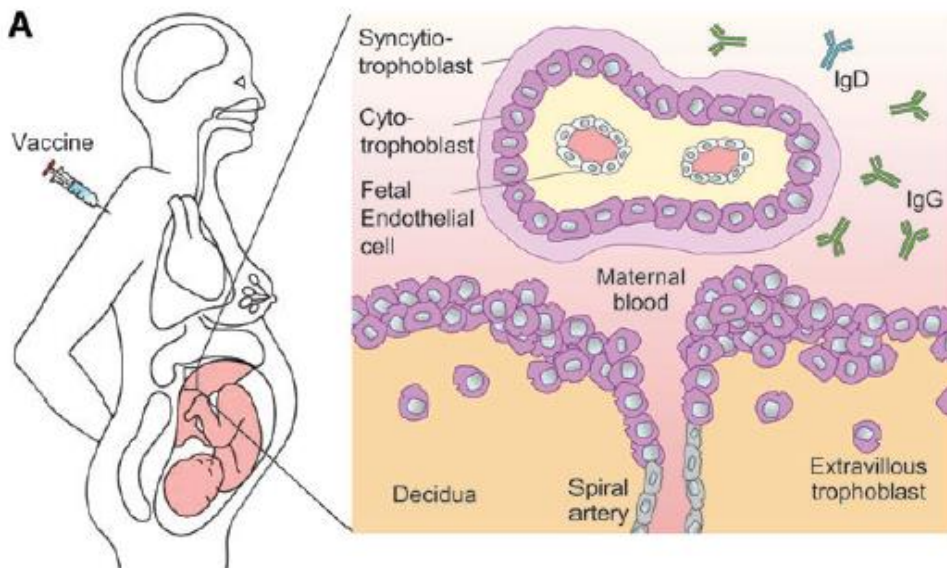


Figure 2: Global causes of child deaths in 2013

Li Liu et al Lancet 2015;358:430-40



1. Maternale titer

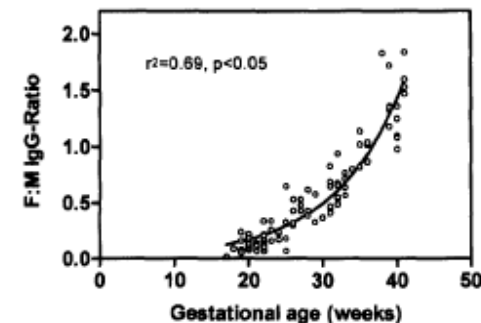
- Tijd sinds contact met het vaccin/pathogeen
- Vaccinatie vs ziekte
- Dilutie van het bloedvolume tijdens de zws
- Pariteit

2. Placenta: FcRn Receptor

- Zwangerschapsduur (>32 weken)
- Aandoeningen van de placenta

3. Zwangerschapsduur

- Zwangerschapsduur (>32 weken)
- Aandoeningen van de placenta



Faucette A N et al. Hum. Reprod. Update

Malek 1996

Effect van maternale antistoffen in de zuigelingen

- Passieve bescherming: tijdelijk
- Interferentie met de zuigelingen vaccinaties (levend afgezwakte vaccins- wP vaccin...)

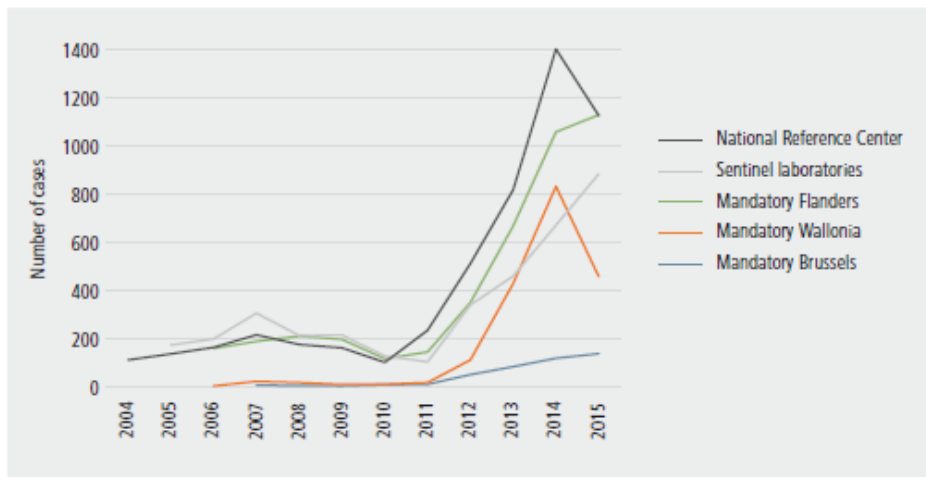
→ Timing van de eerste dosis



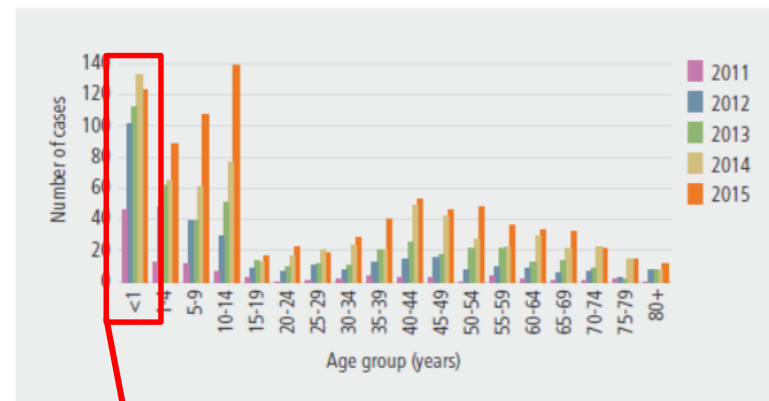
2. Kinkhoest



Figuur 1 | Aantal gevallen van kinkhoest volgens gegevensbron, België, 2004-2015 (Peillaboratoria (WIV-ISP), Verplichte melding, Nationaal referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*)

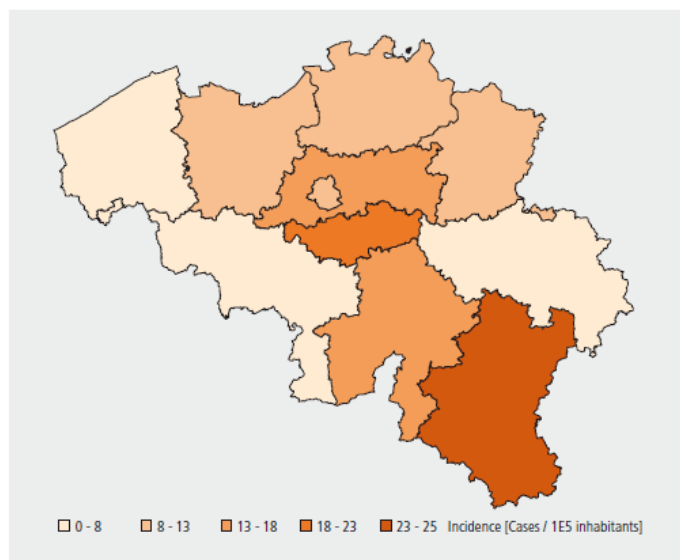


Figuur 4 | Leeftijdverdeling van de gevallen van kinkhoest, 2011-2015, België (Peillaboratoria (WIV-ISP))

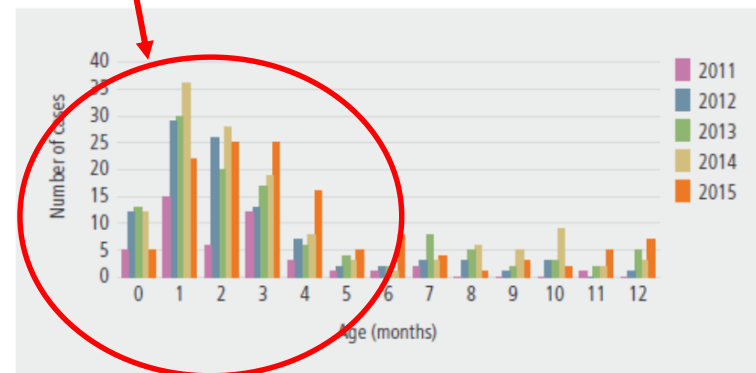


National Reference Laboratory for Pertussis

Figuur 3 | Incidentie van gerapporteerde gevallen van kinkhoest per 100.000 inwoners volgens provincie, 2015, België (Nationaal referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*)



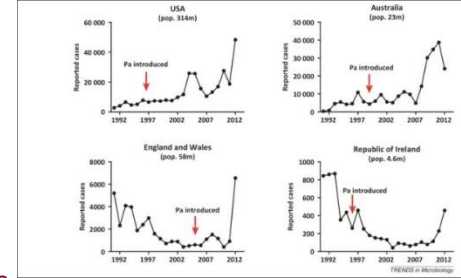
Figuur 5 | Aantal gevallen van kinkhoest bij kinderen jonger dan 1 jaar, per levensmaand, 2011-2015, België (Nationaal referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*)



Source: https://www.wiv-isp.be/pedisurv/AnnualReports/CurrentReport/jaarverslag_nl.pdf

Oorzaak van de heropleving

- Vaccin switch: wP naar aP
 - Sneller verlies van antistoffen (Wearing & Rohani, 2009; Wendelboe 2005)
 - Minder impact op infectie en transmissie (Baboon data, Warfel 2014)
 - Invloed op CMI (Sheridan 2014)
- Heropleving in landen die wP gebruiken: lage couverture/ minder kwaliteit van de vaccins
- Stam verandering! Prn negatieve stammen
- Surveillance en diagnostische methoden / kennis en waakzaamheid
- Samenstelling van de bevolking (leeftijd distributie, vaccinatie geschiedenis)
 - Achtergrond immuniteit (lage couverture, beschikbaarheid vaccins, ...)
 - Gebruikte type vaccin:
 - Schema, couverture, type (aP, wP), booster(s), start van de aanbevelingen, ...
 - Couverture over de jaren heen (Cherry J. Expert Rev Vaccines 2014)



Het vaccin

Acellulair kinkhoest vaccin

Antigenisch actieve producten

- pertussis toxine
- filamenteus haemagglutinine
- adenylaat cyclase
- pertactine
- tracheaal cytotoxine
- fimbriae

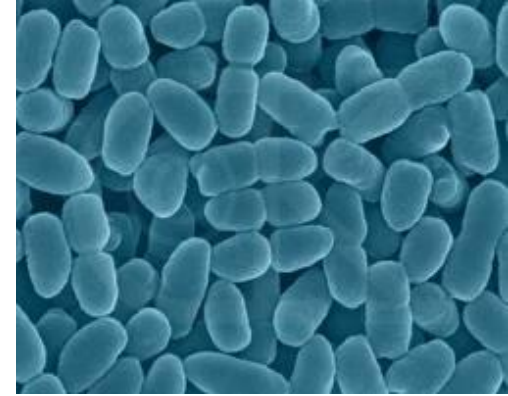
gebruikt in vaccins
in verschillende combinaties

Belgische markt volwassenen: Boostrix en Boostrix-IPV

Geen correlate of protection

Immuniteit

- na infectie: 4-20 jaar
- na vaccinatie: 4-12 jaar



Beleid



Zuigelingen: 3 dosissen op 8-12-16 weken + booster dosis op 15 mnd (aP)

Kinderen: 1 dosis op 4-6 jaar (2004) (aP)

Adolescenten: 1 dosis op 14-16 jaar (2009) (aP)

Volwassenen:

- 1 dosis dTpa
- Zwangere vrouwen tijdens elke ZS tussen 24-32 weken (**2013**)
- Volwassenen in contact met jonge kinderen (< 12 mnd) (2009)
 - Jonge & toekomstige ouders
 - Grootouders
 - Onthaalmoeders
 - Verzorgend personeel van pediatrische diensten/materniteiten/kinderdagverblijven





Veiligheid

UK:

- N= 17.560 vrouwen: FU tot 28 d post vaccinatie
- N= 6.185 vrouwen: FU tot 44 weeks post laatste menstruatie datum
- Risico inschatting: stillbirth, maternale or neonatale overlijden, (pre-) eclampsie, haemorrhagie, foetale nood, uterus ruptuur, placenta (vasa) praevia, keizersnede, laag geboorte gewicht, neonataal nierfalen, enz

Donegan BMJ 2014

This study found no evidence of an increased risk of any of the extensive predefined list of adverse events related to pregnancy. In particular, there was no evidence of an increased risk of stillbirth.

US, 2 California VSD sites:

Kharbanda Jama 2014

- N= 123.494 vrouwen; RR chorioamnionitis 1.19
- Geen associatie met premature geboorte en 50% kon niet geconfirmeerd worden

VAERS chorioamnionitis:

Datwani Vaccine 2015

Chorioamnionitis was zelden gerapporteerd, het betreft 1% (N=31) vd zwangerschapsrapporten aan de VAERS: onwaarschijnlijke relatie

Confirmatie in verschillende studies: Keller Stanlowski Vaccine 2014, Sukumaran JAMA 2015

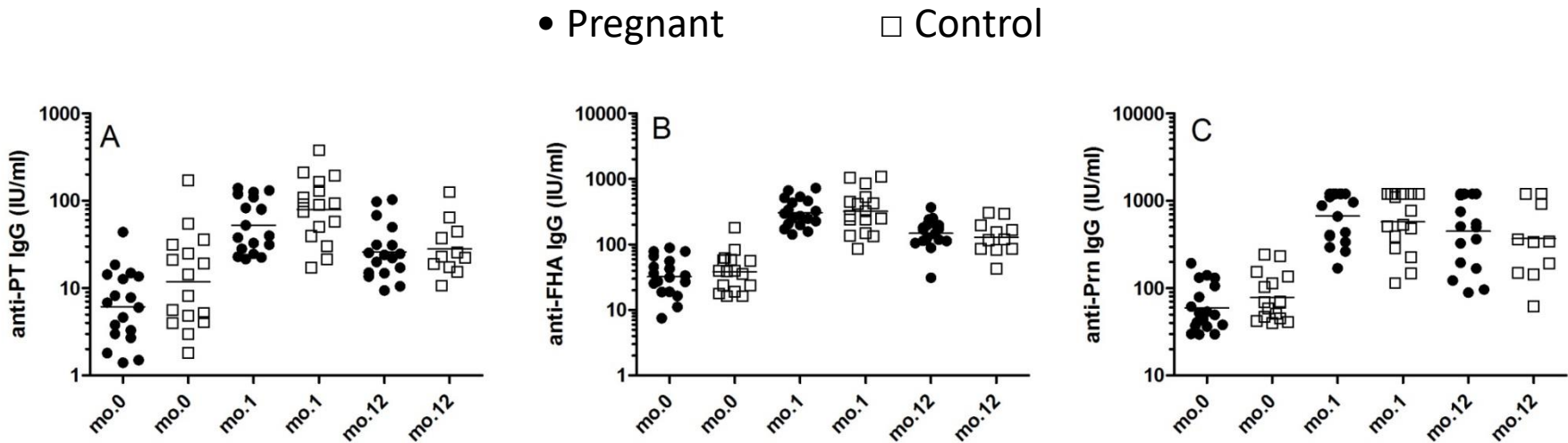
Verbetering van de gegenereerde gegevens (novel vaccines)

- Gestandaardiseerde en geharmoniseerde AEFI definities en rapportering
- Juiste terminologie en consistentie in taalgebruik: diagnostiek en gebruik bij grote groepen (LMIC)
- LMIC: meer comorbiditeit en adverse pregnancy outcomes: lokale/ regionale data zijn nodig
- CDC: verhoogde surveillance dmv VAERS, VSD, CISA en prospectieve studies



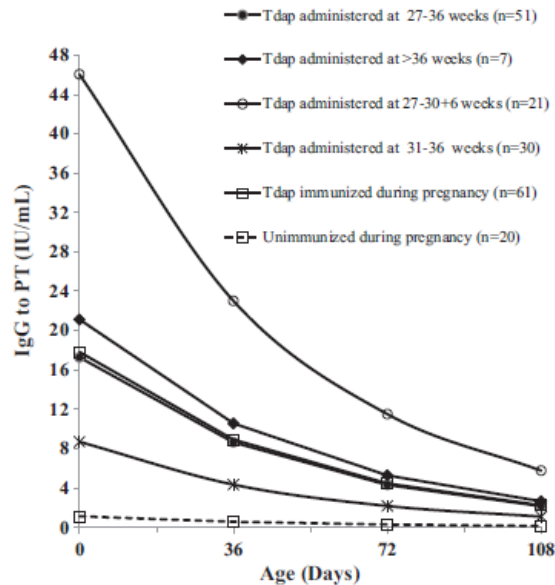
Immunogeniciteit

Humorale immuun antwoord op aP vaccins tijdens de zwangerschap is vergelijkbaar met niet- zwangeren (Gall et al Am J Obstet Gynecol 2011; Healy et al JID 2004, Muñoz et al Jama 2014; Abu Raya et al JID 2015...)

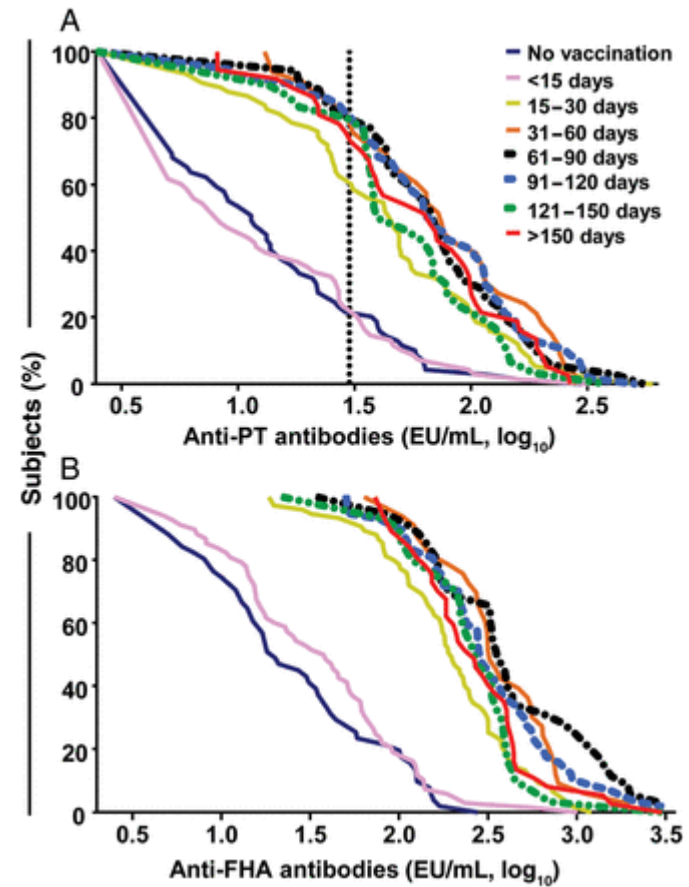


Huygen et al Vaccine 2015

Timing in de zwangerschap

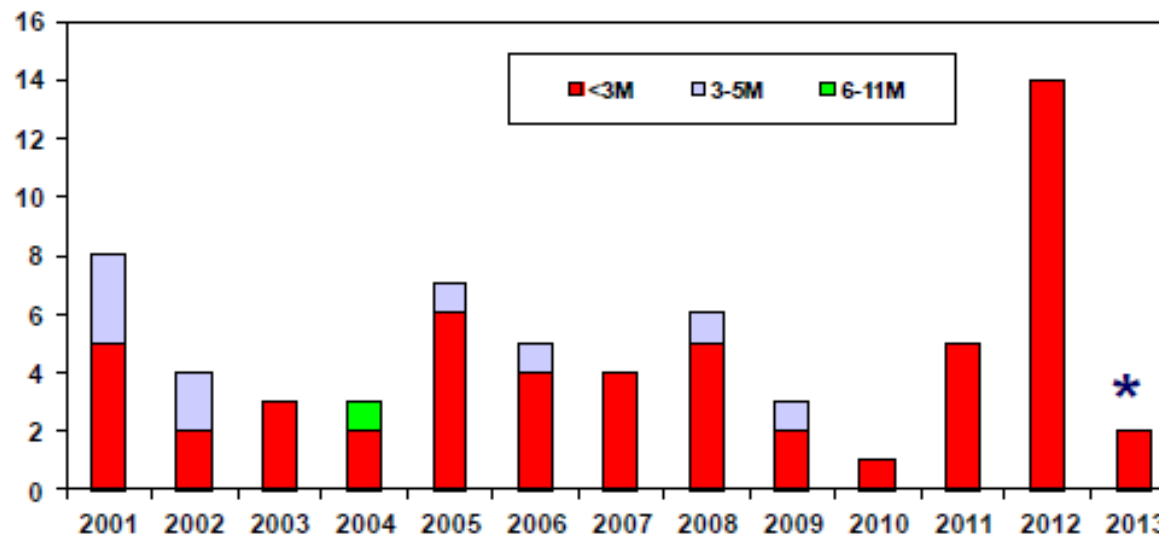


Abu Raya et al Vaccine 2014



Eberhardt et al CID 2016

Reconciled deaths from pertussis in infants, England only



Sources: lab confirmed cases, certified deaths, Hospital episode statistics, GP registration details

* Both with unvaccinated mothers



Effectiviteit van de strategie (kinkhoest) voor hospitalisatie bij jonge kinderen

	Percentage of cases vaccinated	Average matched coverage*†	Vaccine effectiveness‡
Infants <3 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (12/82)§	62%	91% (84 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (12/82)§	49%	84% (71 to 93)
Infants <3 months of age by timing of maternal immunisation			
Vaccination at least 28 days before birth	14% (10/69)¶	63%	91% (83 to 95)
Vaccination 7–27 days before birth	3% (2/72)	19%	91% (70 to 96)
Vaccination 0–6 days before or 1–13 days after birth	3% (2/68)**	5%	38% (–95 to 80)
Infants <2 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (11/71)	61%	90% (82 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (11/71)	49%	82% (67 to 90)

Amirthalingam et al Lancet 2015



Effectiveness of Tdap in pregnancy on hospitalisation of infants of vaccinated women, due to pertussis disease

Table 4. Prenatal Tdap Vaccine Effectiveness Estimates in Preventing Hospitalization Among Infants <63 Days of Age With Pertussis

Timing of Maternal Tdap Vaccination	Mothers Vaccinated, No.	Unadjusted VE (95% CI), %	Adjusted VE (95% CI), % ^a
Any point in pregnancy ^b	49	72.3 (49.0–85.0)	58.3 (14.9–79.6)
3rd trimester only ^c	35	75.4 (49.8–88.0)	52.1 (–1.6 to 80.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; Tdap, tetanus, diphtheria, and acellular pertussis; VE, vaccine effectiveness.

^a Adjusted for infant's chronological age, gestational age, and receipt of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine.

^b Calculations based on 420 (unadjusted) and 344 (adjusted) infants.

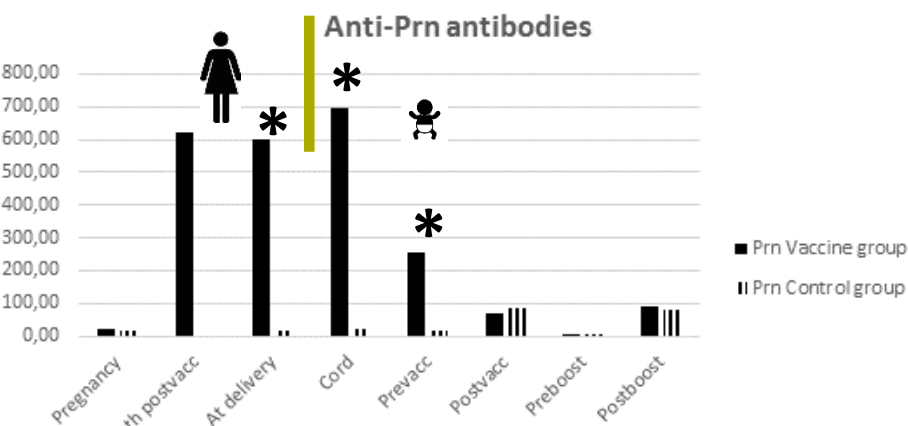
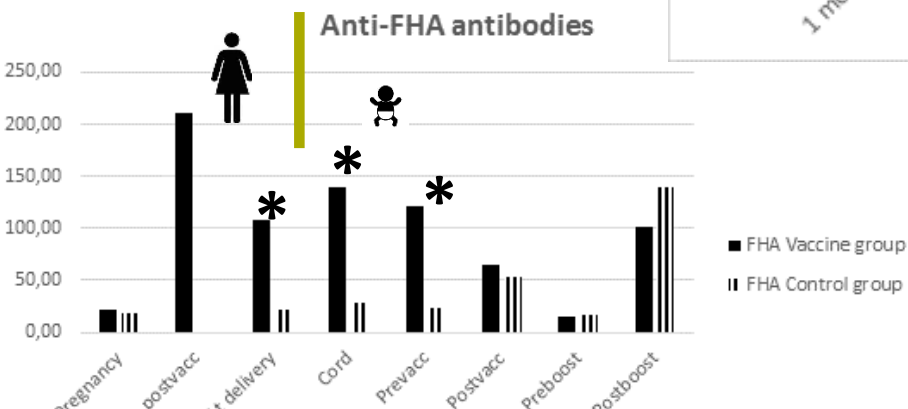
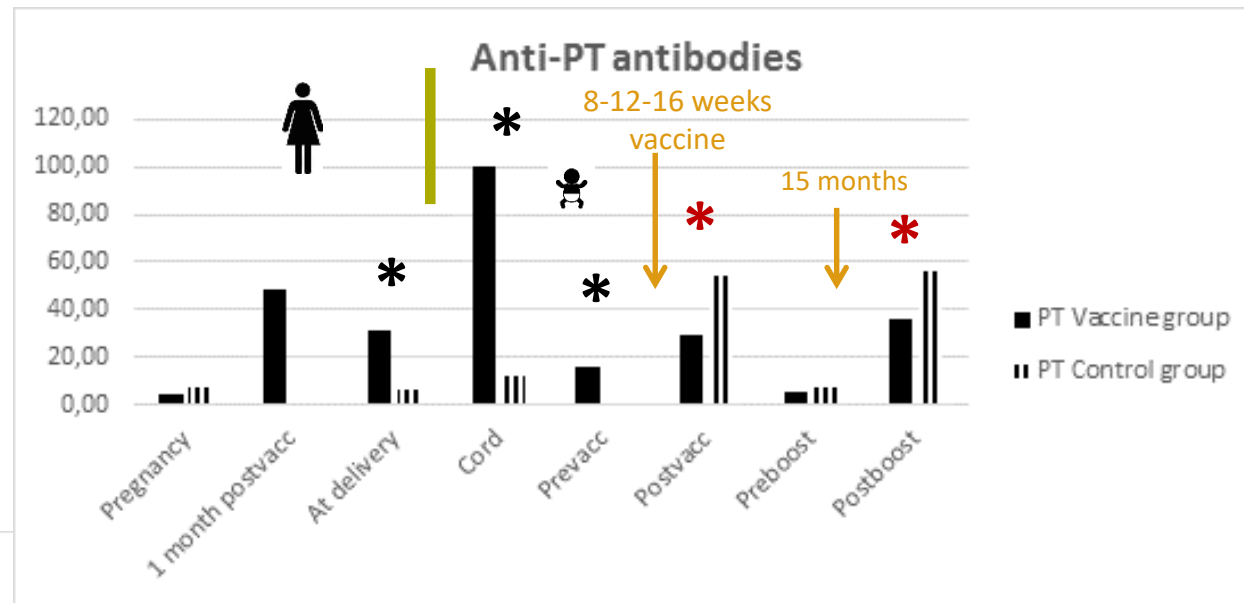
^c Calculations based on 406 (unadjusted) and 330 (adjusted) infants.

Indien toch doorbraak infectie na Tdap in de zwangerschap:
minder ernstige gevallen en minder lange duur van
hospitalisatie

Winter et al CID 2016



Interferentie door maternale antistoffen



Prospectieve studie België:

Vaccin groep (Boostrix): N= 57 vrouwen, 55 zuigelingen

Controle groep (geen vaccin): N=42 vrouwen, 26 zuigelingen

Zuigelingen kregen Infanrix hexa

* Significant verschil

Maertens et al Vaccine (Jan and June) 2016



Opvolging van de aanbeveling

Maertens et al Vaccine 2016

Vaccinatiegraadstudie 2016

Kinkhoest

2014-2015:

64% gevaccineerd:

- 87.9% op aanraden gynaecoloog, 5.9% HA en 2% vroedvrouw
- 82% uitgevoerd door de HA, 10.4% gynaecoloog, 5% vroedvrouw

36% niet gevaccineerd: 50% niet aangeboden; 7.8 % afgeraden

62.6% van de partners werd gevaccineerd binnen cocoon bij huidige of vorige ZS

Risicofactoren: multipariteit, ziekenhuis, immigratie (2^e generatie)

2016:

69,2% gevaccineerd

- 81% op aanraden gynaecoloog, 10% HA en 2,7% de vroedvrouw
- 72% uitgevoerd door de HA, 18% gynaecoloog, 4% vroedvrouw

31% niet gevaccineerd: 21% niet aangeboden; 20 % afgeraden

61,7% van de partners werd gevaccineerd binnen cocoon bij huidige of vorige ZS

Risicofactoren: multipariteit, ziekenhuis grootte, gezinsinkomen

Griep

2014-2015: 45% gevaccineerd

- 64% op aanraden gynaecoloog, 14.7% arbeidsgnh, 13.2% HA
- 68.1% uitgevoerd door HA, 21.9% arbeidsgnh, 4.6% gynaecoloog

55% niet gevaccineerd:

40% niet aangeboden, 6.8% wordt afgeraden

Risicofactoren: opleiding, herkomst, pariteit

2016: 47, 2% gevaccineerd

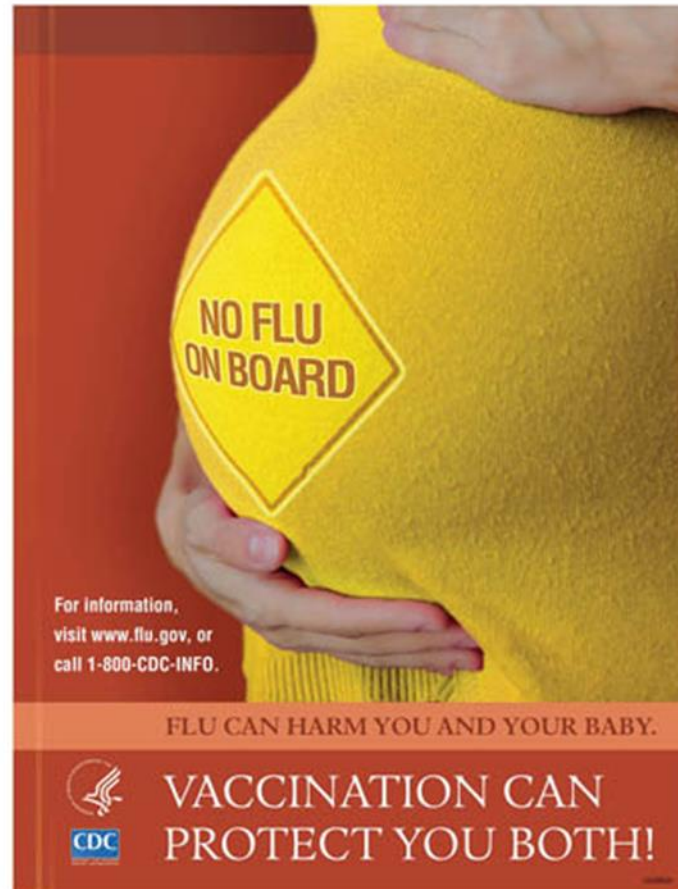
- 59% op aanraden gynaecoloog, 4.7% arbeidsgnh, 23% HA
- 68.1% uitgevoerd door HA, 15% arbeidsgnh, 10% gynaecoloog

53% niet gevaccineerd:

20% niet aangeraden, 25% nooit griepvaccinatie

Risicofactoren: opleiding, herkomst, pariteit, ziekenhuis

3.Griep



Aanbeveling



Hoge Gezondheidsraad
Conseil Supérieur de la Santé

Groep 1: personen met risico voor complicaties, d.w.z.:

1. zwangere vrouwen die in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap zijn op het ogenblik van het griepseizoen. Zij worden gevaccineerd vanaf het tweede trimester van de zwangerschap

2. alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen (inclusief ernstig astma), het hart (uitgezonderd hypertensie), de lever, de nieren, aan metabole aandoeningen (inclusief diabetes), aan neuromusculaire aandoeningen of aan immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)

3. alle personen vanaf 65 jaar

4. alle personen die in een instelling opgenomen zijn

5. kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.

Groep 2: alle personen werkzaam in de gezondheidssector

Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als

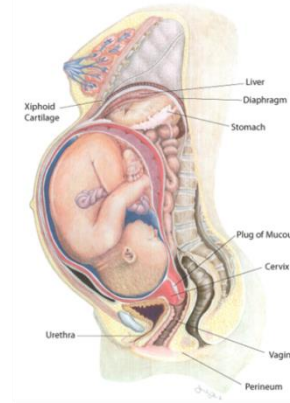
1. de risicopersonen van groep 1

2. kinderen jonger dan 6 maanden.



Reden van vaccinatie:

- Verhoogde vatbaarheid voor influenza (immunologisch EN fysiologisch: verhoogd diafragma, verhoogde ademhalingsfrequentie en oppervlakkigere ademhaling)
- Duidelijk beschreven bij pandemische griep: verhoogde kans op opname IZ, beademing op IZ en mortaliteit (tot 26% van opnames op IZ) (Siston JAMA 2010; Knight BJOG 2011)
- Postpartum vrouwen: nog verhoogd risico op ernstige ziekte (Mertz BMJ 2013)
- Congenitale afwijkingen en IUGR, prematuriteit, abortions, stillbirths, spina bifida, split lip, limb reduction

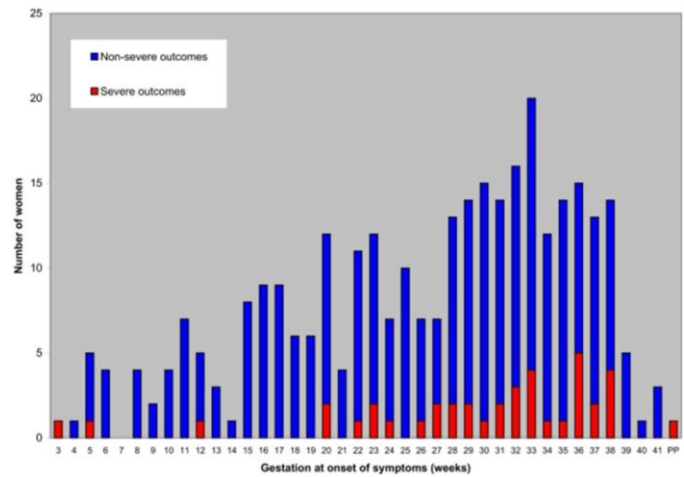


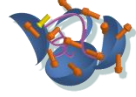
Timing:

- in VS alle trimesters,
in BE enkel 2e en 3e trimester, niet in NL
- H1N1 studie CH: N=188, minstens 14 dagen
voor partus

(Blanchard Rohner PIDJ 2013)

(Dubar PLoS One. 2010)



			
Whole virus	Split virus	Subunit (surface antigen)	Live attenuated
Not used since '70s. (high reactogenicity, mainly in children)	8 manufacturers in China · CSL (Australia) · Sanofi Pasteur (France) · Green Cross (Korea) · GSK Biologicals (Belgium)	Novartis (US) [MF59 adjuvanted and unadjuvanted]	MedImmune (US)
H5N1 candidate vaccines			

Veiligheid:

- Jaarlijks verschillende samenstelling (mono-tri-quadri...) en verschillende vaccin vormen beschikbaar: allemaal beschouwd als veilig in de zs (behalve levend afgezwakte vaccins)
- Adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccin:
Denemarken: N=54.585 zwangerschappen, geen toegenomen risico op foetale sterfte, spontane abortus, doodgeboorte
(Pasternak BMJ 2012)
- Seizoensvaccinatie: meta analyse: geen verhoogd risico op foetale sterfte, spontane abortus , congenitale malformatie: eerste trimester data zijn ondervertegenwoordigd (McMillan Vaccine 2015)

Werkzaamheid

Zwangere:

- Bangladesh: 36% daling respiratoire infecties (Zaman New Engl J Med 2008)
- Z Afrika: 50% werkzaamheid tegen influenza, minder bij hiv + (Mahdi NEJM 2014)
- US: 50% reductie van acuut respiratoire infecties bij gevaccineerde zwangere vrouwen tov niet gevaccineerde zwangere vrouwen (Thompson CID 2013)

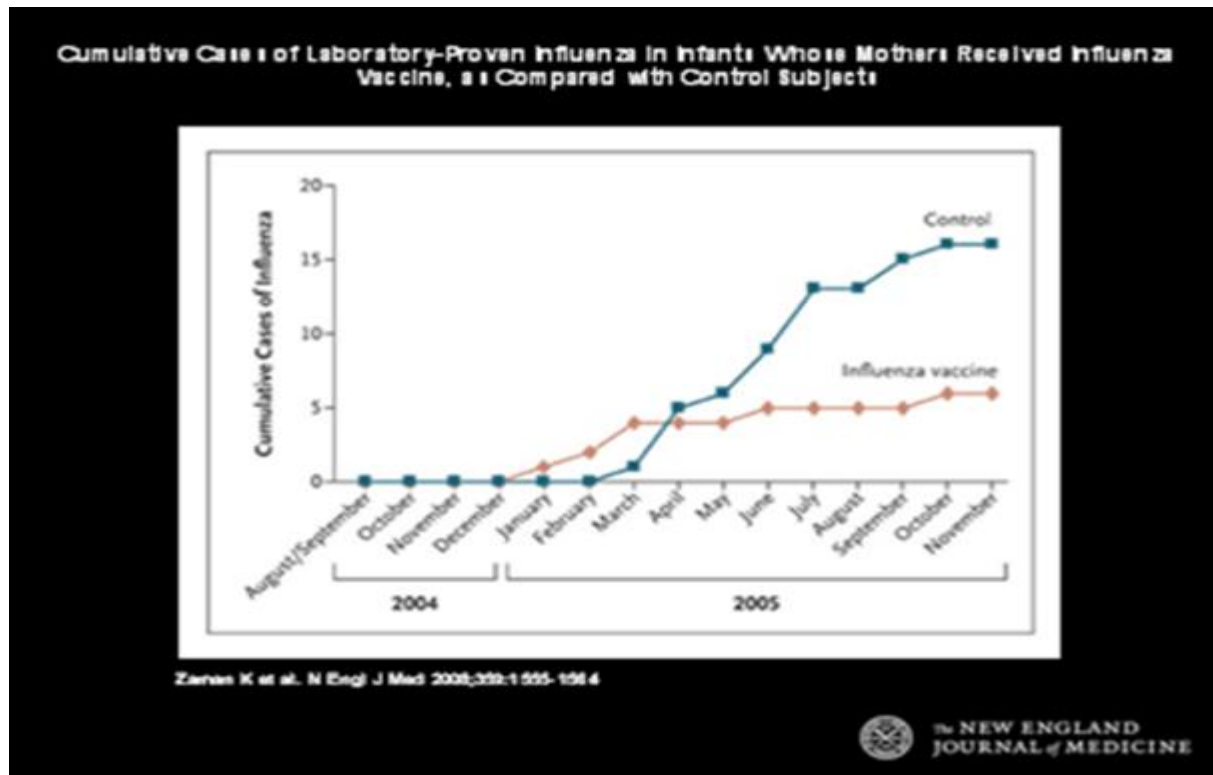
Foetus:

positief effect op SGA en prematuriteit, met meer voordeel voor vrouwen met hoger risico profiel (zwarte ras en lagere SE situatie)

(Omer Saad Plos Medicine 2011) (Adedinsewo Vaccine 2013)

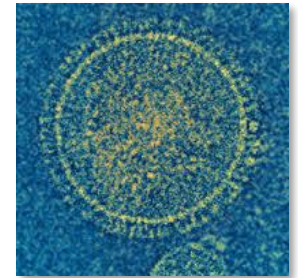
Neonaat:

positief effect: bescherming tegen ziekte (Zaman N Engl J Med. 2008) (Eick Arch Ped Adolesc Med 2011) (benowitz CID 2010) (Galvao, ISRN Prev Med 2013)



Uitdagingen voor de toekomst

RSV: oa Novavax: fase 2-3



GBS: oa Novartis: fase 2: CRM197 geconjugueerd trivalent vaccin: verhoogde matab (verhoogd tot dag 43), geen invloed op andere vaccinaties zuigelingen (Slobod ESPID 2014)



CMV: oa

- GSK: fase 1
- Virginia Commonwealth University: fase 1
- University of California, San Francisco: fase 1
- ...



Take home messages

- Geen enkel vaccin heeft ooit bewezen teratogene of embryotoxische effecten gehad
- In theorie: geen levend afgezwakte vaccins toedienen
- In de praktijk: geen AAP indicatie na accidentele toediening van levend afgezwakte vaccins (registratie!)
- Vaccineren met kinkhoest vaccin tijdens de zwangerschap biedt **bescherming van de zuigelingen** tot aan de vaccinatie: het vatbaarheidsvenster wordt gesloten
- Vaccineren met griepvaccinatie verhoogt bescherming tegen ILI bij zwangeren en heeft positief effect op de zuigelingen

Met dank aan

FWO Vlaanderen (12D6114N)

FWO-Nafosted (G.A032.12N)

VLIR-UOS (ZEIN2012Z131)

All collaborators at CEV, NIHE (Vietnam) and King Chulalongkorn University
(Thailand)

Scientific Institute of Public Health (WIV-ISP) Brussels

All participating women and their lovely children



Waarom wordt er aangeraden om een vrouw elke zwangerschap te vaccineren voor kinkhoest?

Is dit niet gevaarlijk bij multipele zwangerschappen op korte termijn?

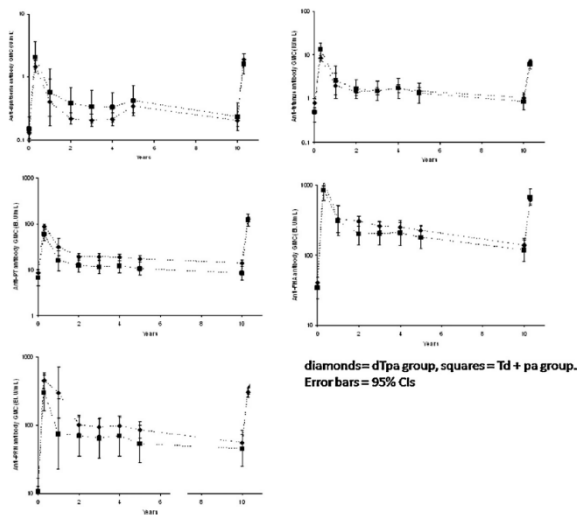


Fig. 2. Antibody GMCs over 10 years before and after initial booster vaccination and one month after the decennial dTpa booster dose (ATP immunogenicity cohort). Footnote: diamonds = dTpa group, squares = Td + pa group. Error bars = 95% CIs.

Booij Vaccine 2011: na vaccinatie van een volwassene, halveert de titer IgG na 1 jaar postvaccinatie

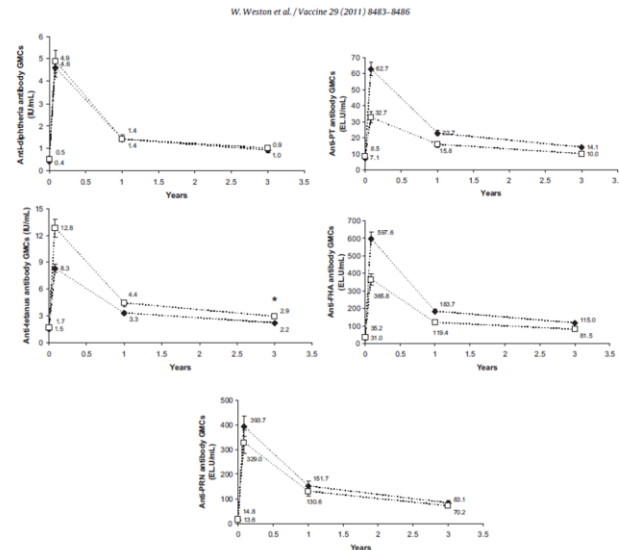
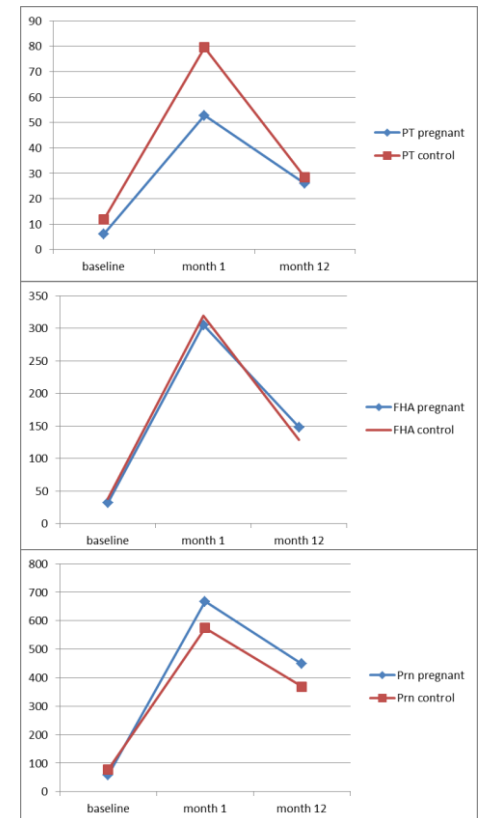


Fig. 2. Antibody GMCs before and up to 3 years after vaccination with Tdap-B or Tdap-A (Year 3 ATP immunogenicity cohort). ♦, Tdap-B group; □, Tdap-A group. *Statistically significant difference between groups: the 95% CI for the between-group anti-tetanus GMC ratio (adjusted) excluded 1.

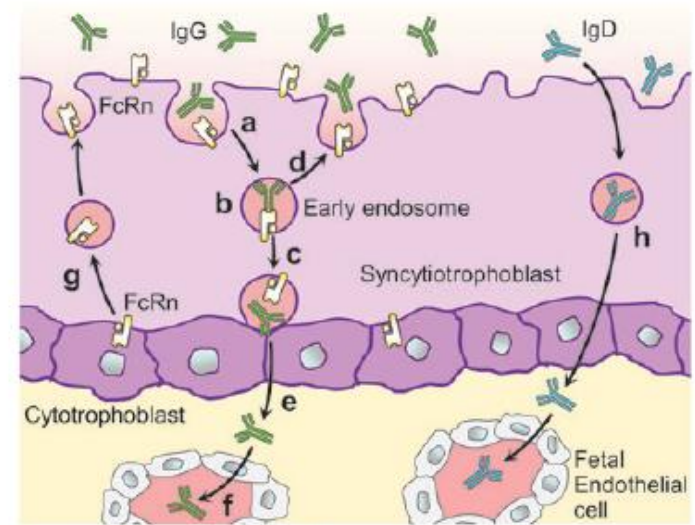
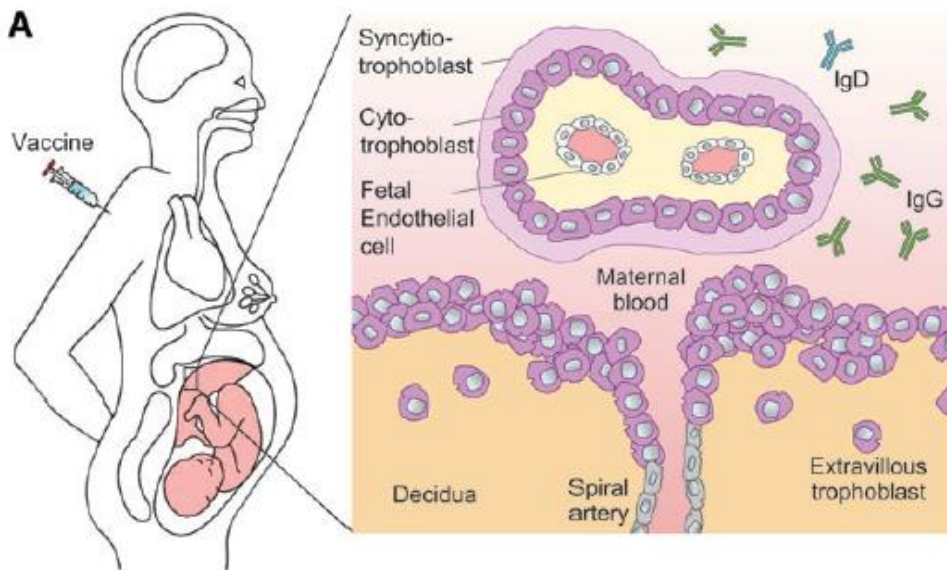
Weston Vaccine 2011: na vaccinatie van een volwassene valt de titer IgG naar 1/3 na 1 jaar postvaccinatie

8485



Huygen et al Vaccine 2015

IgG titer halveert na 1 jaar postvaccinatie bij zowel de zwangere als de niet zwangere populatie



1. Maternale titer

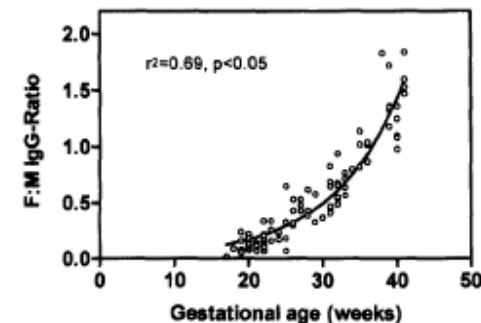
- Tijd sinds contact met het vaccin/pathogeen
- Vaccinatie vs ziekte
- Dilutie van het bloedvolume tijdens de zws
- Pariteit

2. Placenta: FcRn Receptor

- Zwangerschapsduur (>32 weken)
- Aandoeningen van de placenta

3. Zwangerschapsduur

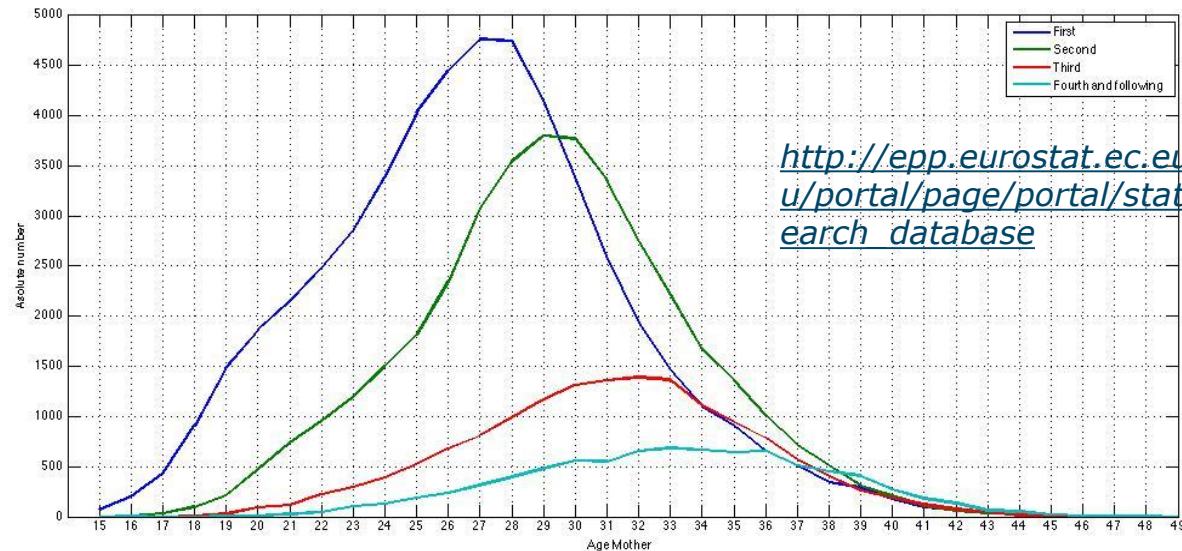
- Zwangerschapsduur (>32 weken)
- Aandoeningen van de placenta



Faucette A N et al. Hum. Reprod. Update

Malek 1996

Herhaalde inenting



http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database

Aantal bevallingen in 2009 per leeftijd van moeder voor verschillende opeenvolgende kinderen.

1,85 kinderen per vrouw in België

Gemiddeld 2 jaren tussen eerste en tweede kind en tussen tweede en derde kind.

Hoe ouder de vrouwen zijn bij een eerste bevalling, hoe sneller een tweede kind volgt.

53.5% van de vrouwen krijgt meer dan 1 kind, 20.5% krijgt 3 kinderen en 7% krijgt 4 kinderen of meer.

Veiligheid herhaalde inentingen

Veiligheid van herhaalde tetanus vaccinatie

- Sukumaran JAMA 2015 en 2016
- VSD sites: 29155 zwangere vrouwen
- Geen verhoogd risico op: lokale reacties, premature bevalling, SGA
- Geen verhoogde nevenwerkingen wanneer herhaling van Tdap <2 jaar, tussen 2-5 jaar ivm > 5 jaar geleden

RESULTS There were no statistically significant differences in rates of medically attended acute adverse events or adverse birth outcomes related to timing since prior tetanus-containing vaccination.

Outcome	Time Since Prior Tetanus-Containing Vaccination, y		
	<2	2-5	>5 (Control)
Local reactions, rate/10 000 women	4.2	7.0	11.2
Adjusted risk ratio (95% CI)	0.49 (0.11-2.20)	0.77 (0.31-1.95)	1 [Reference]
P value	.35	.59	
Preterm delivery, %	6.6	6.4	6.8
Adjusted risk ratio (95% CI)	1.15 (0.98-1.34)	1.06 (0.94-1.19)	1 [Reference]
P value	.08	.33	
Small for gestational age, %	9.0	8.7	9.1
Adjusted risk ratio (95% CI)	0.99 (0.87-1.13)	0.96 (0.87-1.06)	1 [Reference]
P value	.88	.45	



Wel en Wee van vaccinaties in 2017

HPV-vaccinatie: wat dient een arts te weten!

Alex Vorsters, Ir, PhD

HPV prevention and control board

Centre for the evaluation of vaccination

Vaccine and Infectious disease Institute

University of Antwerp

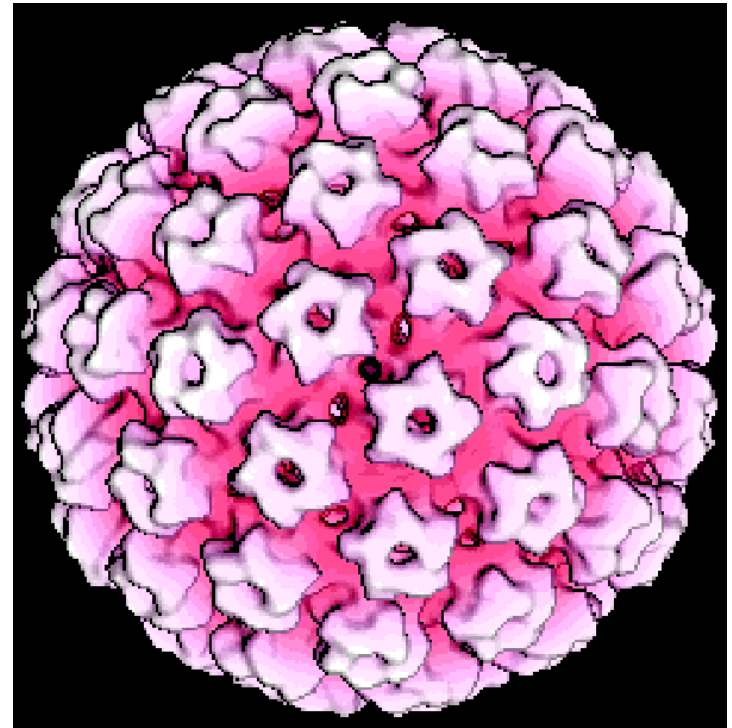


Content

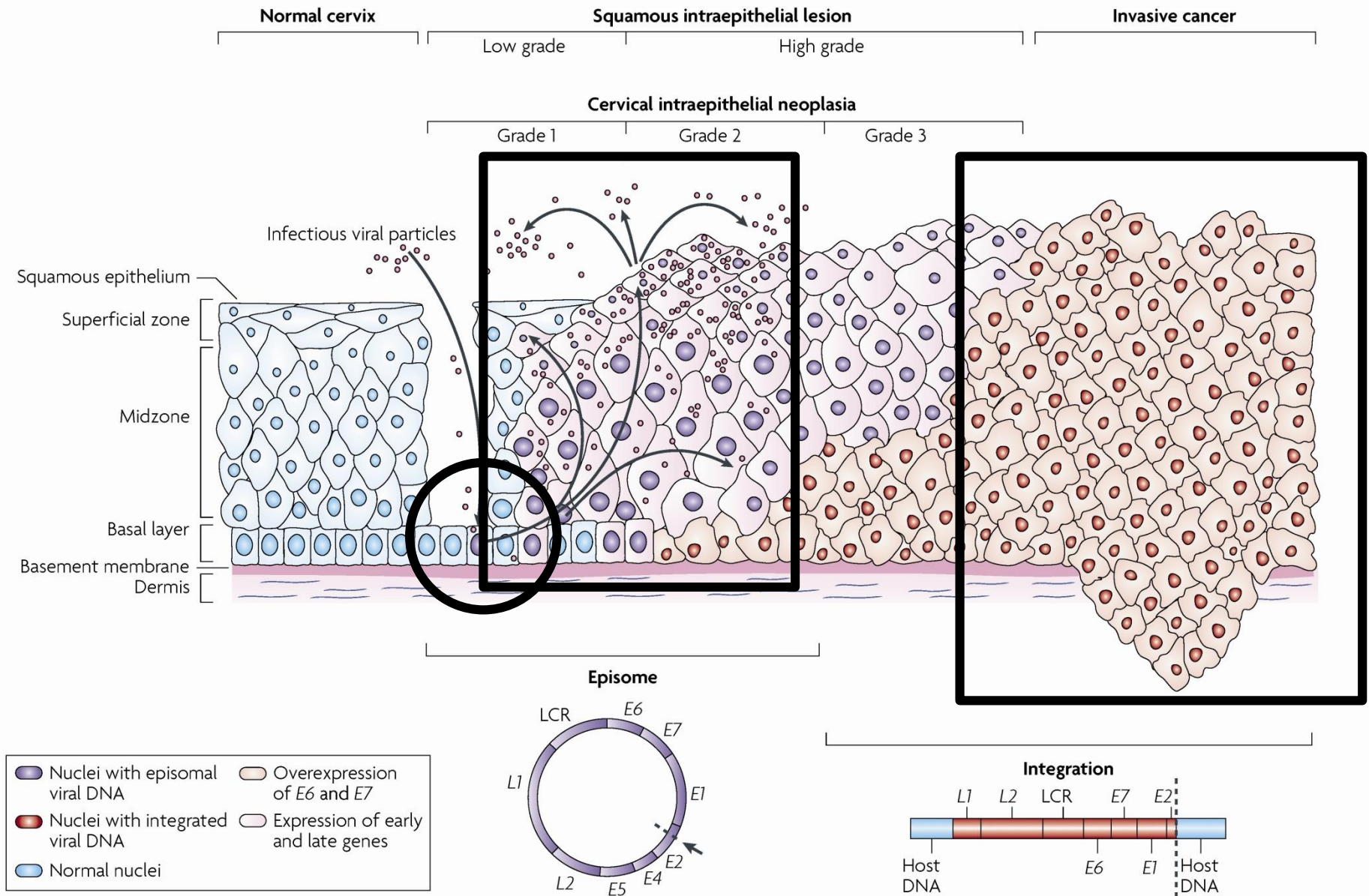
- Background: Basics on HPV virus, infection and burden of disease, HPV vaccines and their impact
- HPV vaccination status in Belgium.
- Examples of countries with sudden decrease in vaccination coverage.
- Lessons learnt

Introduction

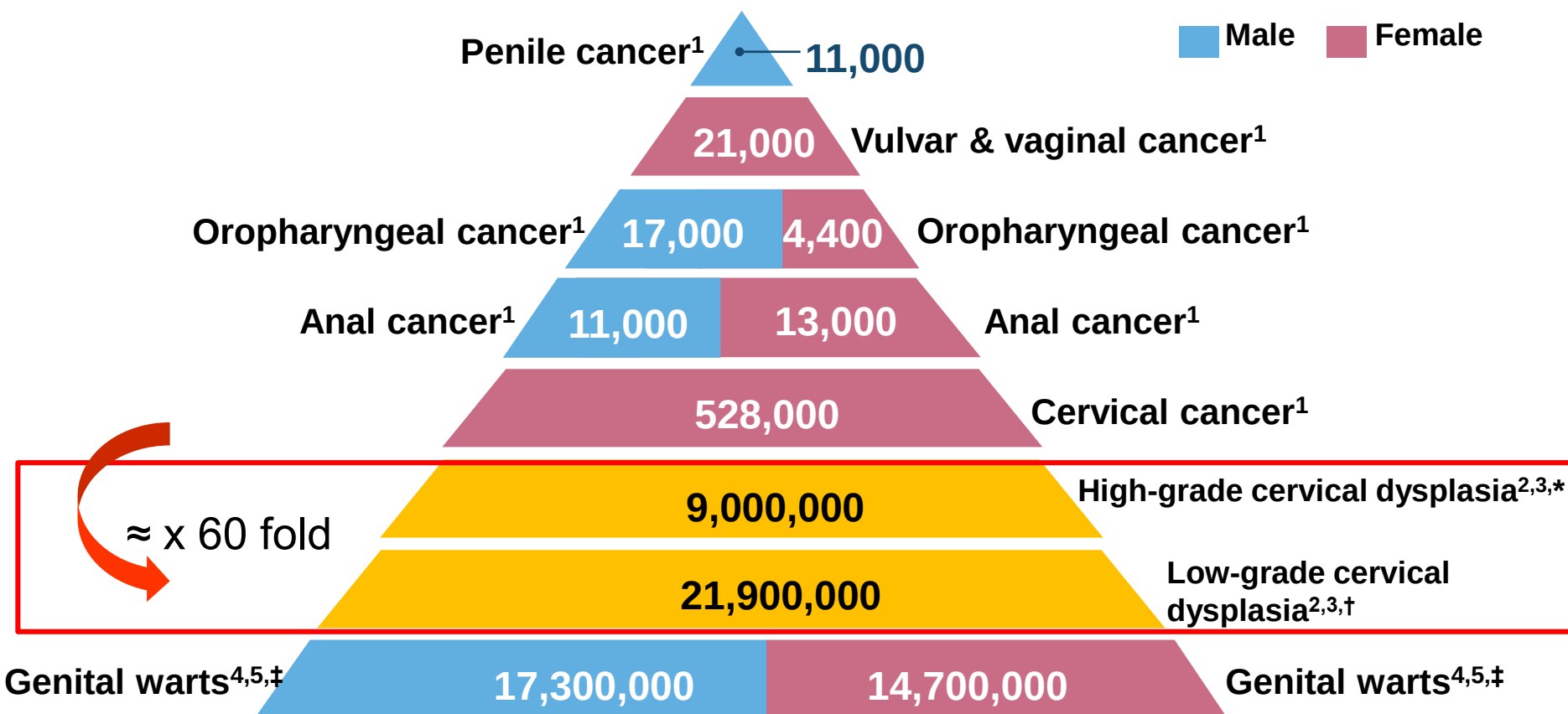
- Large family of non-enveloped dsDNA viruses
>170 - HPV types or strains
- Host specific – no animal reservoir
- Tissue trophic infectious cycle restricted to fully differentiating squamous epithelium
- 30–40 infect the mucosal epithelia of women and men
- 2 groups
 - low risk types causing warts
HPV 6,11
 - high risk types causing cancer
12 oncogenic types
HPV 16,18 – most important



REVIEWS



Worldwide HPV-Related Disease Burden: 607,000 Cancer Cases in Men and Women

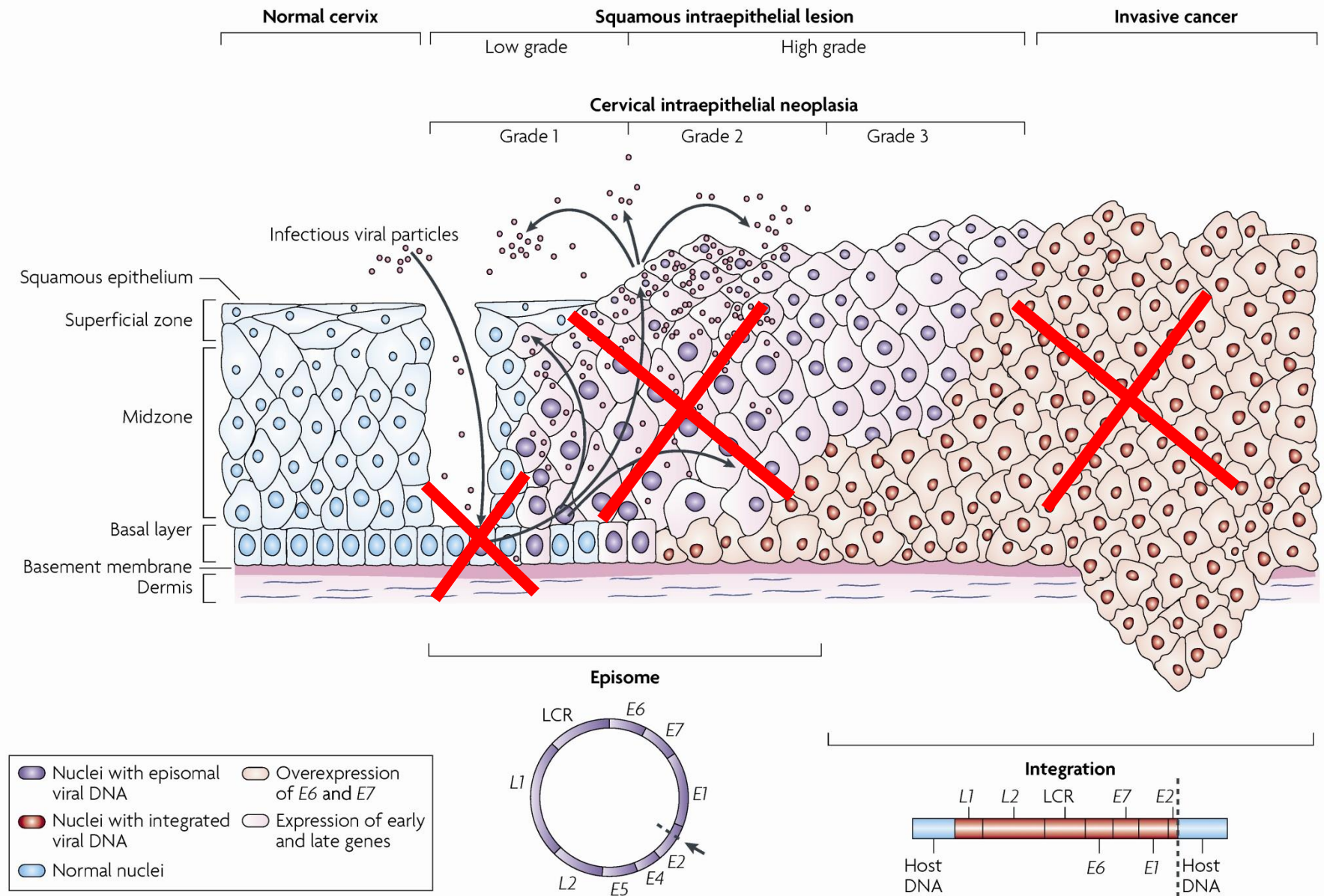


*Estimated 90% of high-grade cervical lesions are HPV related³; †Estimated 73% of low-grade cervical lesions are HPV related³; ‡Estimated gender ratio of genital warts: 54% males; 46% females⁶

1. Forman D, et al. *Vaccine*. 2012;30:F12-F23; 2. World Health Organization; 3. Guan P, et al. *Int J Cancer*. 2012;131:2349-2359; 4. World Health Organization; 5. Greer CE, et al. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2058-2063; 6. Public Health England.

Prophylactic HPV VLP Vaccine Profiles

	Cervarix Bivalent vaccine	Gardasil Quadrivalent vaccine	Gardasil9 Nonavalent vaccine
Manufacturer	Glaxo Smith Kline	Merck	Merck
Volume	Per dose 0.5ml	Per dose 0.5ml	Per dose 0.5ml
Adjuvant	ASO4: Al(OH) ₃ 500mg MPL® 50mg	Amorphous Aluminium 225mg Hydroxyphosphate sulphate®	Amorphous Aluminium 500mg Hydroxyphosphate sulphate®
Antigens	L1 HPV16 20µg L1 HPV18 20µg	L1 HPV6 20µg L1 HPV11 40µg L1 HPV16 40µg L1 HPV18 20µg	L1 HPV6 30µg L1 HPV11 40µg L1 HPV16 60µg L1 HPV18 40µg L1 HPV31 20µg L1 HPV33 20µg L1 HPV45 20µg L1 HPV52 20µg L1 HPV58 20µg
FDA Licenses	2007	2006	2014
EMA Licensed	2007	2007	2015





**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

12 MAY 2017, 92th YEAR / 12 MAI 2017, 92^e ANNÉE

No 19, 2017, 92, 241–268

<http://www.who.int/wer>

Contents

241 Human papillomavirus
vaccines: WHO position paper,
May 2017

**Human papillomavirus
vaccines: WHO position
paper, May 2017**

**Vaccins contre
les papillomavirus humains:
note de synthèse de l'OMS,
mai 2017**

Regarding the impact of vaccination programmes at the population level, there is evidence of a reduction in high-grade cervical abnormalities among young women,^{76, 77, 78} and that vaccination significantly reduces the prevalence of high-risk HPV types among young women.⁷⁹

NEWS

[Home](#) | [Video](#) | [World](#) | [UK](#) | [Business](#) | [Tech](#) | [Science](#) | [Magazine](#) | [Entertainment & Arts](#) | [Health](#) | [World News TV](#) | [More](#) ▾[Scotland](#) | [Edinburgh, Fife & East](#) | [Glasgow & West](#) | [Highlands & Islands](#) | [NE, Orkney & Shetland](#) | [South](#) | [Tayside & Central](#)

Vaccine credited with HPV virus reduction in Scotland

🕒 5 April 2017 | [Scotland](#)[f](#) [t](#) [m](#) [✉](#) [Share](#)

Top Stories

[New evidence of Rohingya village burning](#)

🕒 6 minutes ago

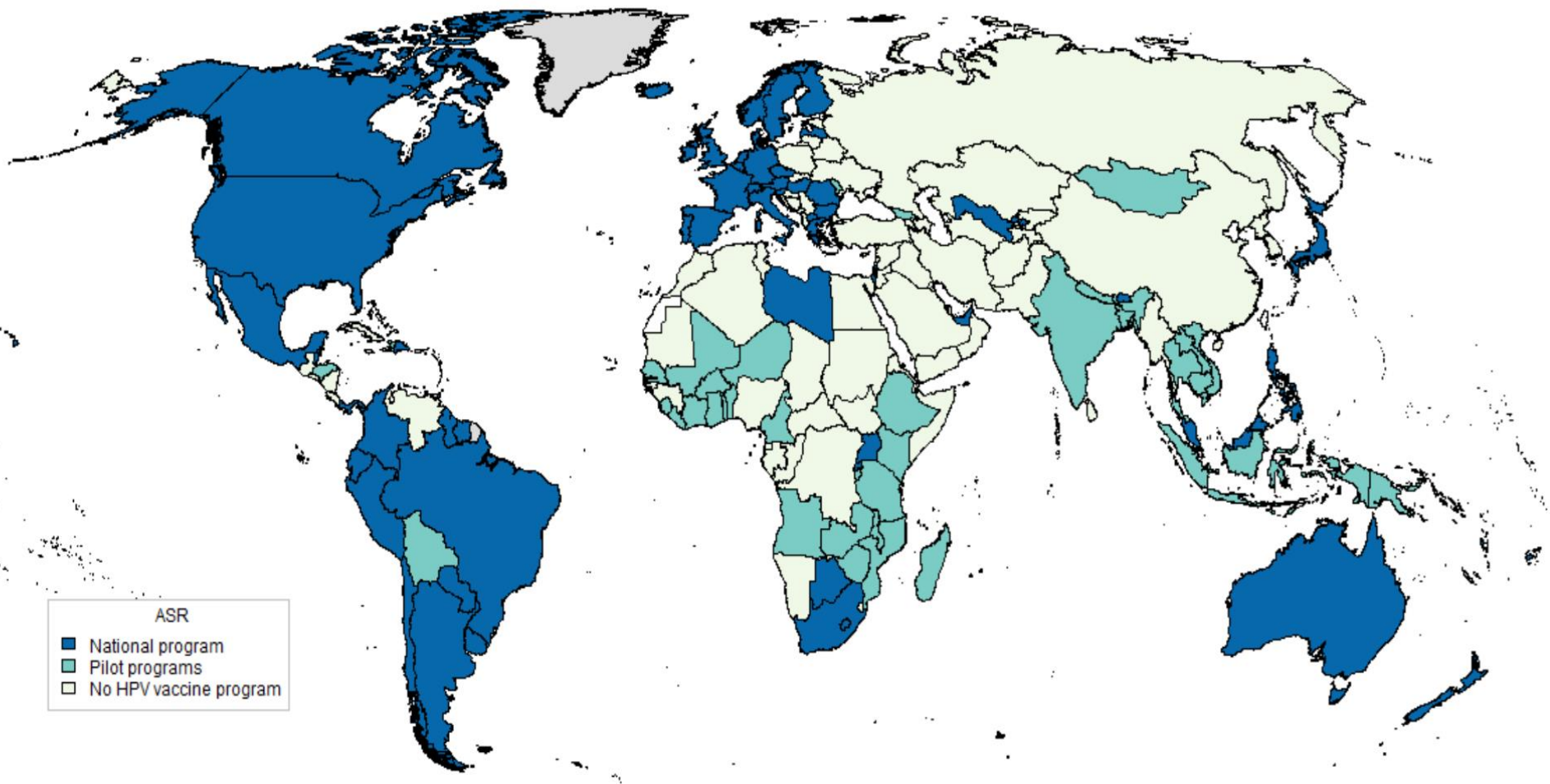
A campaign to vaccinate girls against a cancer-causing sexually transmitted infection has led to a dramatic drop in reported cases.

Researchers have found a 90% fall in levels of the human papilloma virus (HPV) in Scottish women since the vaccine was made available in 2008.

They found just 0.5% of women from the 1995 group tested positive for the virus, compared with 21.4% of women born before 1990.

He told BBC Radio Scotland: "The two HPV types we were vaccinating against - HPV 16 and HPV 18 - cause about 70% to 80% of cervical cancers within Scotland but the vaccine has exceeded our expectations because it appears to have knocked out another three high-risk HPV types which cause about 10% of cervical cancers.

HPV vaccination programs status 2016



74 countries have introduced HPV vaccination into their national program
39 countries started a pilot program

HPV-vaccination in Belgium

- ▶ From 2007 onwards vaccines available in pharmacies in Belgium
 - Quadrivalent vaccine Gardasil® (HPV types 6, 11, 16 en 18)
 - Later: bivalent vaccine Cervarix® (HPV types 16 en 18)
 - Partially reimbursed by health insurance
- ▶ Advice NITAG (Superior Health Council 2007 (nr. 8204):
 - The Superior Health Council recommends yearly general prophylactic vaccination of one birth cohort of girls aged between 10 and 13 years with 3 doses of a HPV-vaccine
 - No systematic catch-up vaccination for older girls
 - No vaccination of boys
- ▶ So far no actualised advice of the NITAG (expected 2017)

HPV-vaccination programme in Flanders - history

- ▶ From September 2010 onwards:
 - yearly one cohort of girls in the 1st year of secondary school (11-12 years).
 - main birth cohort of the 1st schoolyear of the vaccination programme: girls born in 1998
- ▶ Vaccines used in the vaccination programme:
 - September 2010 – June 2014: Gardasil®, 3 dose schedule
 - July 2014 – June 2018: Cervarix®, 2 dose schedule

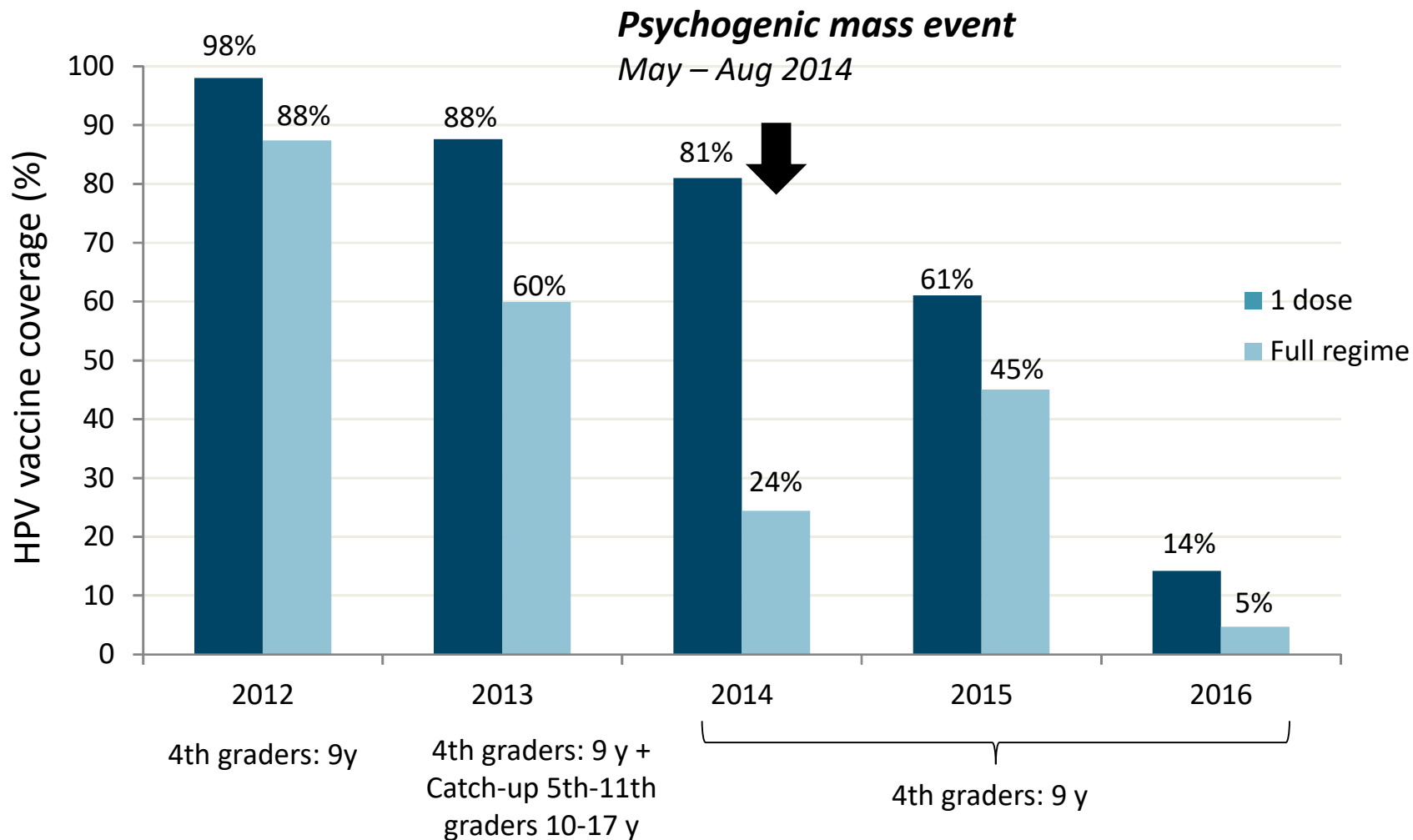
Vaccination coverage in Flanders

- ▶ EPI-based surveys (documented data)
- ▶ 2012: girls born in 1998 (1st vaccinated cohort)
 - ▶ 1st dose 87.5% (85.0-90.0)
 - ▶ 2nd dose 87.0% (84.4-89.5)
 - ▶ 3rd dose 83.5% (80.6-86.4)
- ▶ 2016: girls born in 2000
(main vaccination schoolyear 2012-2013)
 - ▶ 1st dose 92.9% (90.4-95.4)
 - ▶ 2nd dose 92.8% (90.2-95.3)
 - ▶ 3rd dose 89.6% (86.4-92.8)
 - ▶ Considering correct 2-dose schedule: 91% fully vaccinated

- A number of countries faced steep or substantial drop in HPV vaccine coverage.
 - E.g. Japan, Colombia, and Denmark
- Lessons learnt



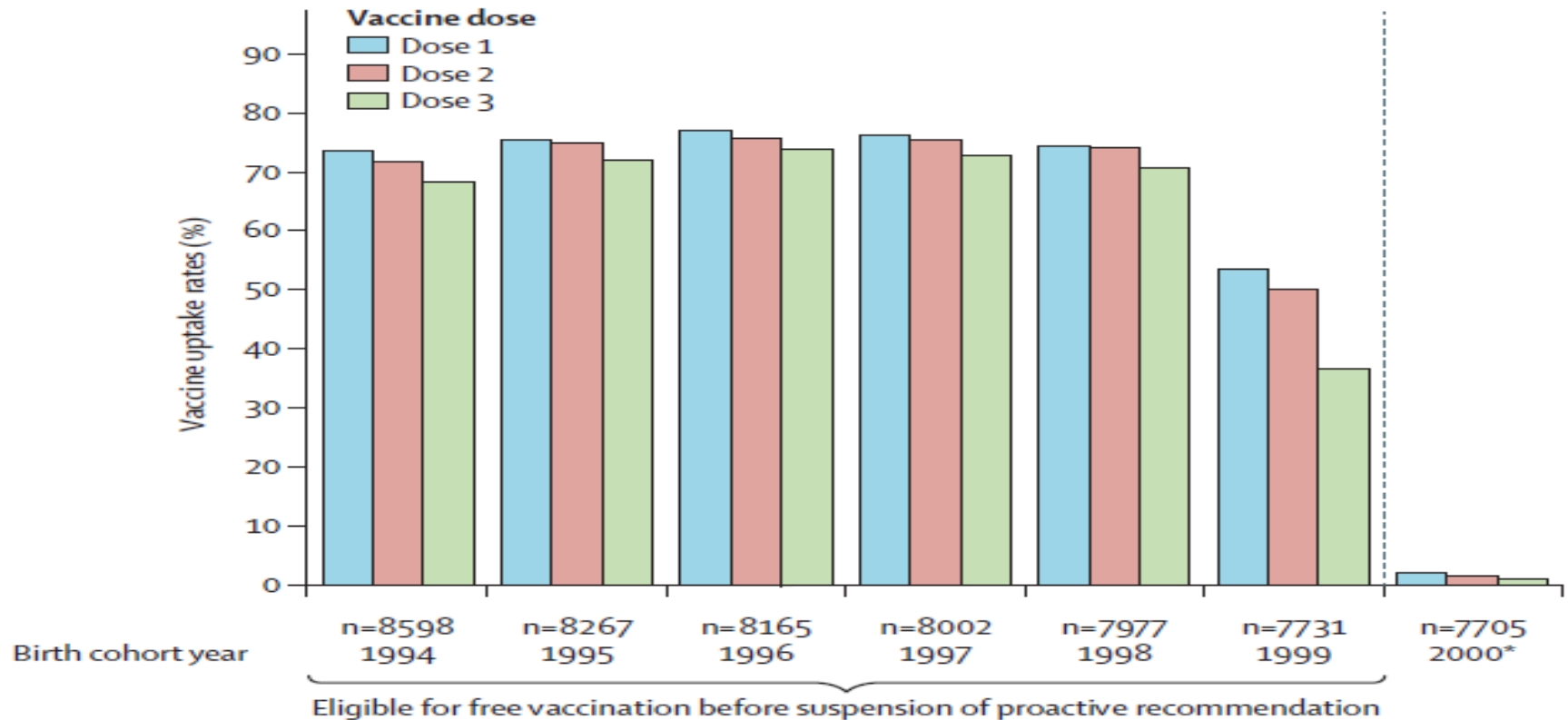
Coverage rate HPV vaccination in Colombia



Personal communication from the ICO HPV Information Centre. Data from Colombia Ministry of Health and Social Protection



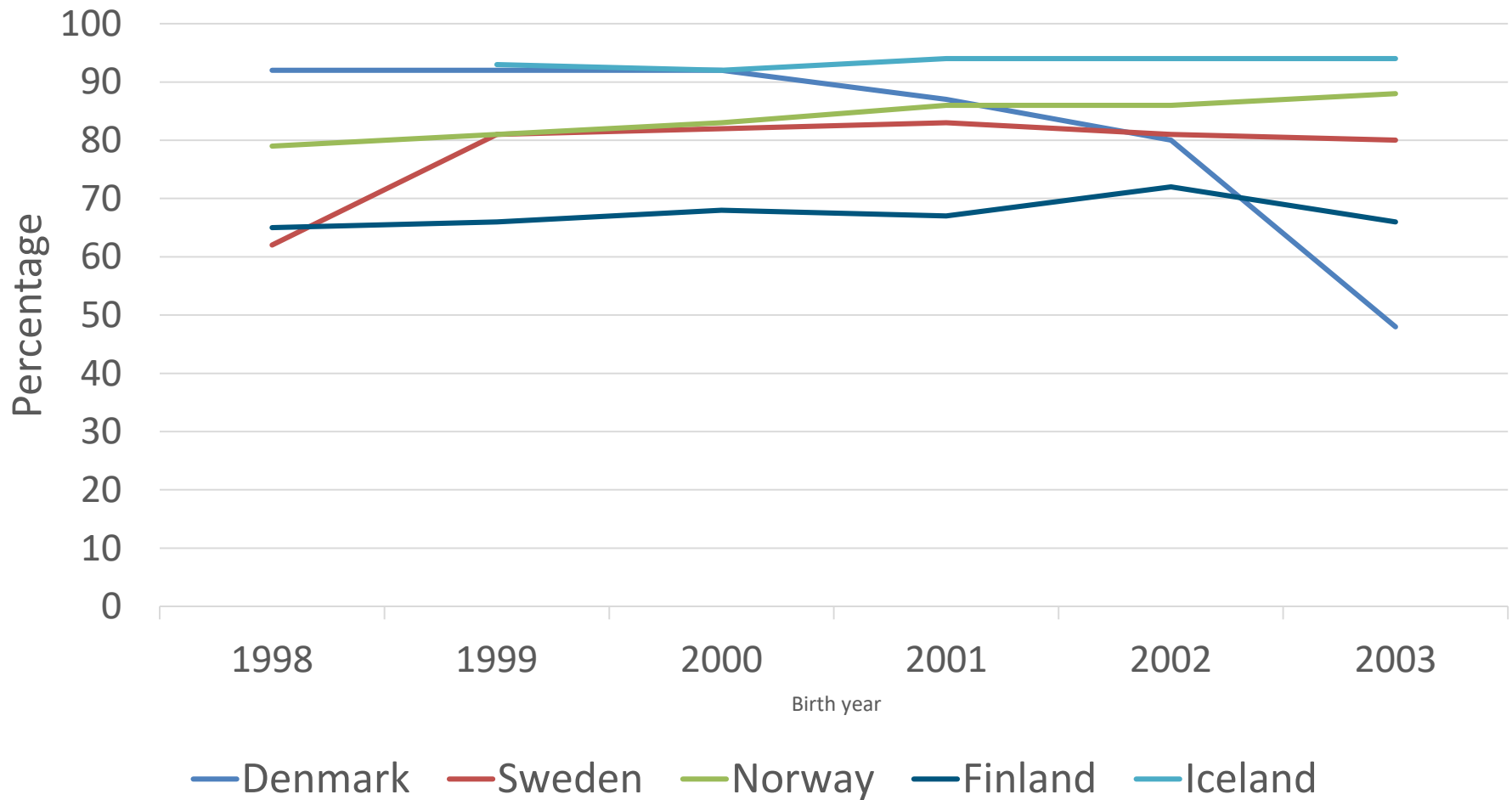
Uptake rates HPV vaccine in Sapporo, Japan, as of March, 2014



The first birth cohort who were eligible for free vaccination after suspension of proactive recommendation.



Coverage rate HPV vaccination / birth cohort I in different Nordic Countries



Courtesy of Palle Valentiner-Brandt

Evolution of Immunization Program and Prominence of Vaccine Safety

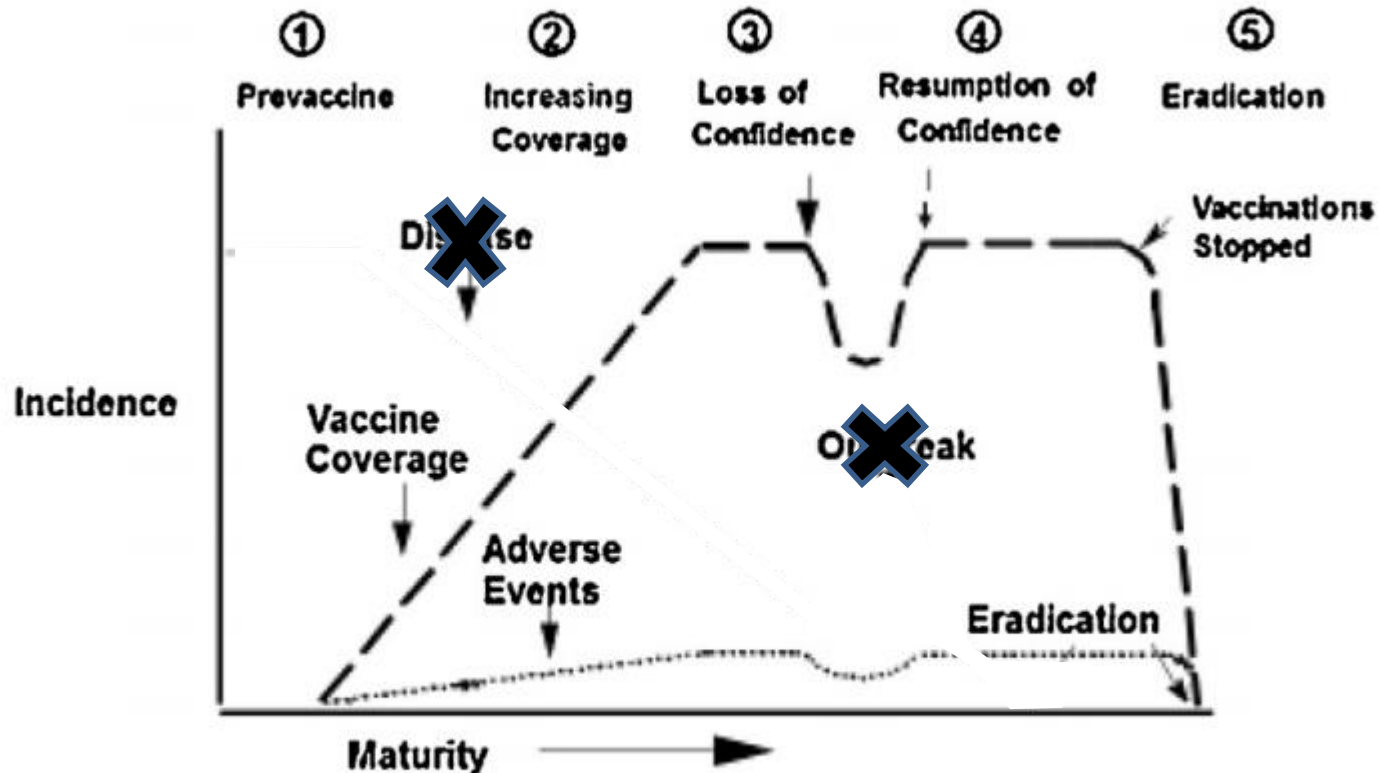


Fig. 1. Potential stages in the evolution of immunization program, showing the dynamics of the interaction between vaccine coverage, disease incidence and vaccine adverse events, as the program matures from pre-vaccine to disease eradication



Mapping of stakeholders/factors potentially having impact on HPV vaccination coverage in the different countries

Events being associated with vaccination

- observed in vaccinated girls
- having a long and severe impact on coverage

Organized “anti-vaccine” activities/groups

- getting lot of attention and seem to have large impact on social medial.
- referring to limited number of “bad science” articles

Public confidence Adolescents/Parents

- in general very positive towards importance, safety and effectiveness of vaccines. Very good coverage of other vaccines (JP,DK, CO)
- follow recommendation of vaccinators (JP, DK)

Vaccine providers/ HCW

- most important information / recommendation source for parents/girls
- appropriate training (especially GPs and other HCW outside a school based vaccination system) is challenging
- should very well understand difference between association time and causality

Media and social media

- Events are covered extensively; not always taking into account scientific arguments

Government Ministry of Health NITAG

- response is slow, absence of crisis plan or strategy
- stops recommending vaccination (JP); starts sponsored investigation (DK)

Academic researchers

- those that defend vaccination are blamed to be biased by Industry
- some generate ‘bad science’ attempting to demonstrate causality between vaccines and AE.

Industry/Vaccine manufacturers

- have data, expertise and early alert systems
- often negatively perceived
- reports from assertive marketing reinforcing negative perception.

Vaccine injury reimbursements /court cases

- supported/stimulated by ‘anti-vaccine’ groups, specialized lawyers
- opinions from experts called in by parents/lawyers are not necessarily supported by the scientific community.
- reimbursement does confirm a direct causal link



HPV-vaccin (Engelse ondertiteling)

Achtergrondartikel | ⌚ 06-02-2017 | 💬 0 reacties

Zorg.nu besteedde op 15 november 2016 aandacht aan het HPV-vaccin. Hieronder is het fragment te bekijken met Engelse ondertiteling.



Mothers and adolescents suffering from diverse spectrum of symptoms received a lot of attention.

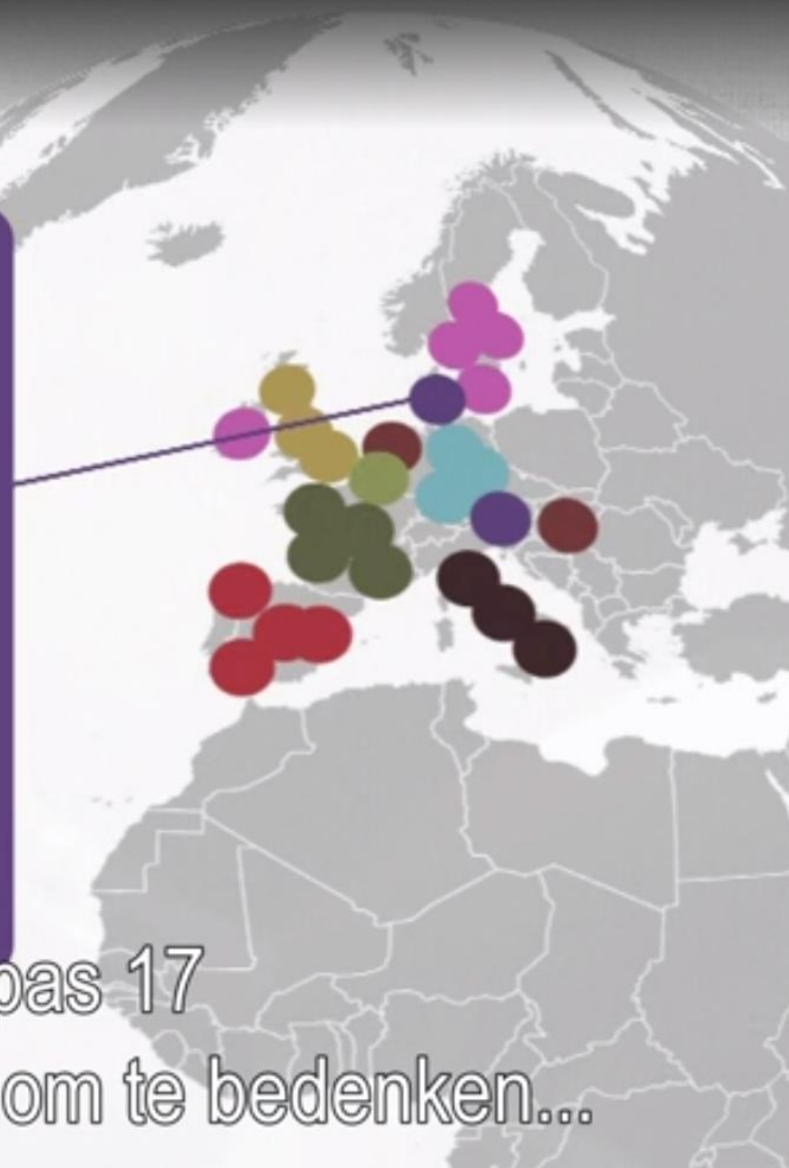


Now she's like a zombie.



Familie Larson
Denemarken

Ze is pas 17
en het is vreselijk om te bedenken...



Also doctors down playing the value of vaccination were interviewed.

HPV-vaccin (Engelse ondertiteling) (AVROTROS)

Zorg.nu

What bothers me is that Cervarix is said to be the best cervical cancer vaccine.



Jannes Koetsier
arts

Figures from the Dutch institute LAREB for reporting side effect of drugs were presented. For lay persons this may be very misleading as reporting can be done by everybody and no causality needs to be provided



Also figures from VigiBase data base (same reporting principle as LAREB) were presented.



Rebecca Chandler
Zweden

...in the VigiBase data bank.

Although these reporting systems/databases may be useful for signalling “potential” drug related adverse events, a major limitation of these databases was not mentioned, i.e. no proof of causality.

HPV-vaccin (Engelse ondertiteling) (AVROTROS)

Zorg.nu



Rebecca Chandler
Zweden

...stonden er in VigiBase
in totaal 71.090 meldingen...

The RIVM responded “immediately” on this very biased documentary and already the following day a reply was on the RIVM website.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

[Home](#) [Documenten en publicaties](#) [Onderwerpen](#) [Over RIVM](#) [English](#)

Zoeken

[Home](#) > [Documenten en publicaties](#) > Onjuiste informatie in uitzending Zorg.nu

Onjuiste informatie in uitzending Zorg.nu

Publicatiedatum: 16 november 2016

Wijzigingsdatum: 06 december 2016

Op dinsdag 15 november besteedde het programma Zorg.nu aandacht aan HPV-vaccinatie en chronische vermoeidheid, de uitzending bevatte helaas onjuiste informatie.

Chronische vermoeidheid bij tienermeisjes is een sterk invaliderende aandoening (schattingen van het voorkomen lopen uiteen van 0,1-20%) die ook voorkwam voordat de HPV-vaccinatie werd ingevoerd. De oorzaak is helaas grotendeels onbekend en de behandeling is moeizaam. Het is begrijpelijk dat deze meisjes een oorzaak zoeken voor hun klachten, die vaak hun leven op de kop zetten. Hoewel er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen HPV-vaccinatie en chronische vermoeidheid, doet het RIVM momenteel een onderzoek hiernaar. Het RIVM onderzoekt in hoeverre er een verband is tussen de HPV-vaccinatie en langdurige vermoeidheidsklachten. Uit [Engels onderzoek](#) komt naar voren dat er geen verband is tussen de vaccinatie en de klachten. Om met zekerheid een uitspraak te kunnen doen over het ontbreken van een verband, is meer onderzoek nodig.

In de uitzending wordt ook getwijfeld over de werkzaamheid van het vaccin. Deze twijfel is onterecht. Het vaccin beschermt voor minimaal 70% tegen alle gevallen van baarmoederhalskanker.

Het RIVM benadrukt dat de veiligheid van het HPV-vaccin uitgebreid is beoordeeld voordat het op de markt kwam, net als bij andere geneesmiddelen. Zeldzame bijwerkingen kunnen pas ontdekt worden als een vaccin op grote schaal wordt toegepast. Daarom wordt de veiligheid standaard bewaakt aan de hand van wetenschappelijk onderzoek en meldingen van artsen, patiënten en ouders. Volgens de WHO zijn voor HPV-vaccinatie na meer dan 250 miljoen doses geen ernstige bijwerkingen vastgesteld. Zie [WHO - Safety of human papillomavirus vaccines](#).

In de uitzending vroeg een moeder zich af waarom er niet eerder met uitstrijkjes kon worden begonnen, want dan zou vaccineren mogelijk niet nodig zijn. Eerder beginnen met uitstrijkjes verbetert de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker echter niet. Ondanks het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker krijgen jaarlijks nog steeds 600 vrouwen baarmoederhalskanker en overlijden 200-250 vrouwen aan deze ziekte. Zonder bevolkingsonderzoek zouden ongeveer 400 vrouwen per jaar overlijden aan baarmoederhalskanker.

Zie ook [Kan de HPV-vaccinatie chronische vermoeidheid veroorzaken?](#)



Zie ook

- > [Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK](#)
- > [WHO - Safety of human papillomavirus vaccines](#)

Meer informatie

- > [HPV-vaccinatie](#)
- > [Veelgestelde vragen HPV-vaccinatie](#)

What can we learn from countries with sudden decrease of coverage of HPV vaccine following a crisis in confidence 1)

- **Prevention and preparation** are the most important approaches for handling potential crises in vaccine confidence.
- The problem is **multifactorial** and interactive.
- It is important to provide information and interact with the community, HCP and politicians through public discourse.
- **Identify concerns early**, by keeping a finger on the pulse of (social) media.
- Early and timely response is critical for providing individuals with credible sources of information and to avoid individuals seeking information and support elsewhere.



What can we learn from countries with sudden decrease of coverage of HPV vaccine following a crisis in confidence 2)

- Involve all stakeholders, including early advocacy experts, and to look across borders for support when needed.
- The messages should **show the importance of vaccination**, framing the message positively (“x cases were prevented by vaccination”) rather than negatively (“y women will die of cancer, if not vaccinated”).
- As **HCP remain the primary source of information**, they should **be well informed/prepared**, this cannot wait until a crisis occurs, but should be part of the medical training curriculum.



Thank you for your attention



www.hpvboard.org



Hoe antwoorden op vragen over de veiligheid rond HPV vaccinatie?

Circulatie van verhalen over mogelijke nevenwerkingen van het HPV-vaccin.

Preventief korte infobrief opgesteld.



The screenshot shows the website of the Agentschap Zorg & Gezondheid. The header features the organization's name and a search bar. The main navigation bar includes links for 'Per domein', 'Procedures', 'Publicaties en documenten', 'Cijfers', 'Nieuws', and 'Beleid'. The breadcrumb trail indicates the path: Home > Per domein > Infectieziekten en vaccinaties > HPV > Vaccinatie. The page title is 'Veiligheid van HPV vaccinatie'. The text explains the circulation of stories about side effects and the importance of setting facts. It mentions that a short information brief was created based on this vision. A PDF link for 'infobrief veiligheid HPV-vaccinatie.pdf (196 kB)' is provided.

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID

Wat zoekt u?

Per domein Procedures Publicaties en documenten Cijfers Nieuws Beleid

[Home](#) > [Per domein](#) > [Infectieziekten en vaccinaties](#) > [HPV](#) > [Vaccinatie](#)

Veiligheid van HPV vaccinatie

De laatste tijd circuleren er allerlei verhalen over mogelijke nevenwerkingen van het HPV-vaccin. Vanuit de overheid en de Vlaamse Vaccinatiekoepel vinden we het daarom belangrijk om de feiten op een rijtje te zetten.

Vanuit deze visie werd een infobrief opgesteld.

 [infobrief veiligheid HPV-vaccinatie.pdf](#) (196 kB)

Hoe antwoorden op vragen over veiligheid HPV vaccin?

Bewezen doeltreffendheid en veiligheid:

- Vaccins getest op meer dan tienduizenden vrijwilligers onder strenge controle van regelgevende autoriteiten FDA/EMA.
- Sinds 2006/2007 meer dan 260 miljoen dosissen toegediend waarbij verder werking, lange termijn bescherming en veiligheid werden onderzocht.

⇒ Behalve impact op baarmoederhalskanker, ook duidelijke werkzaamheid tegen andere HPV-veroorzaakte kankers.

⇒ WGO heeft in ~~januari vorig jaar~~ juli 2017 de veiligheid van HPV vaccins, na grondig onderzoek van alle veiligheidsgegevens en bezorgdheden rond HPV vaccins, bevestigd en behoud haar standpunt voor universele leeftijdscohorten-vaccinatie.

Oorsprong van mogelijke ongerustheid bij ouders en gezondheidswerkers

- In de media en bepaalde medische tijdschriften is er sprake van optreden van chronisch vermoeidheidssyndroom, complexe pijnsyndroom en POTS (posturale, orthostatische tachycardie syndroom) bij tienermeisjes die (recent) tegen HPV werden gevaccineerd.
- Deze fenomenen komen voor bij tieners (0.1-20%) en traden ook op voor introductie van HPV vaccins.
- De oorzaak van deze aandoeningen, die erg vervelend, en zelfs invaliderend kunnen zijn, is onbekend en mogelijk multifactorieel. Er is geen specifieke behandeling.
- Het is zeer begrijpelijk dat ouders en tieners naar een aanleiding en oplossing zoeken.

Onderzoek naar mogelijke nevenwerkingen en verband met HPV vaccin.

- Ondanks vage gevaldefinities toonde gedetailleerde epidemiologische onderzoeken van voor en na introductie van HPV vaccins geen enkele evidentie dat deze aandoeningen met HPV vaccinatie geassocieerd zijn.
- Zeldzame bijwerkingen op medicatie en vaccins kunnen voorkomen en worden pas ontdekt als deze op grote schaal worden gebruikt. Noodzakelijk om veiligheid van vaccins te registreren en verder op te volgen.
- Vrijwillig rapporteren van bijwerkingen is nuttig maar dit toont geen causaliteit aan. Hiervoor zijn degelijke epidemiologische studies nodig. Cfr ref.

=> HPV vaccinatie heeft duidelijke positieve benefit-risk balans.

Referenties:

- 1.WHO. Weekly Epidemiological Record 2017; 92: 393-404
- 2.WHO. Weekly Epidemiological Record 2016; 91:21-31.
3. Siegrist CA. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: what should we expect? CMAJ. 2007 Nov 20;177(11):1352-4.
4. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J. 2007 Nov;26(11):979-84.
5. Callréus T, et al. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. Vaccine. 2009 May 14;27(22):2954-8.
6. Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9; 347.
7. Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012 Feb;271(2):193-203.
8. Descamps D, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40.
9. Donegan K et al. Vaccine 2013



Varicella-zoster virus (VZV) vaccination

Benson Ogunjimi

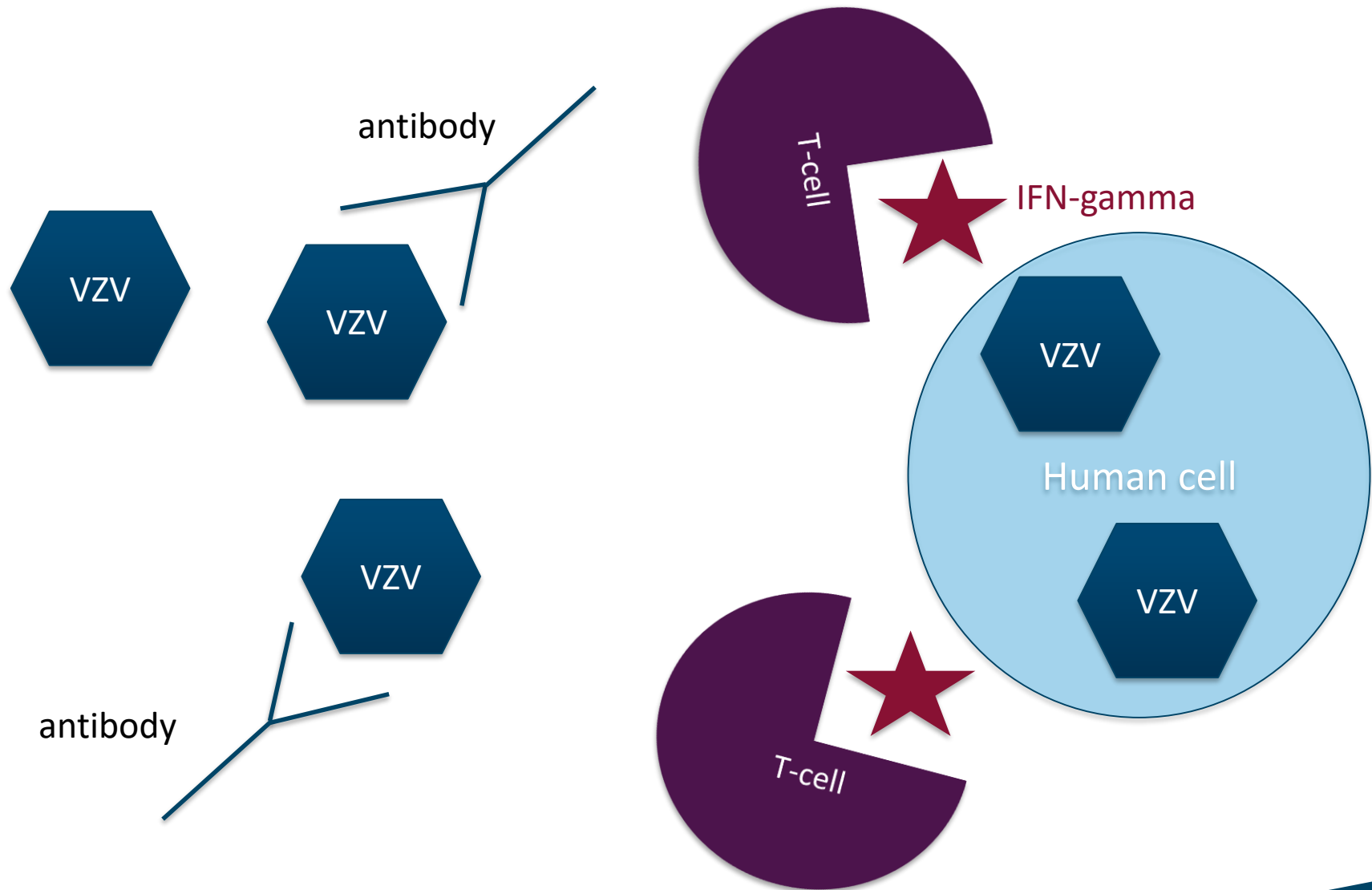
Vaccine & Infectious Disease Institute @ University of Antwerp

Division of Pediatric Rheumatology @ UZA, UZB, UZG, ZNA

Varicella-zoster virus (VZV)

- Causes chickenpox
- VZV remains latent/dormant in neural ganglia
- Reactivation can occur
 - Subclinical = without symptoms
 - Clinical → Herpes Zoster (HZ, zoster)
 - Due to decline in VZV-specific cellular immunity (CMI)

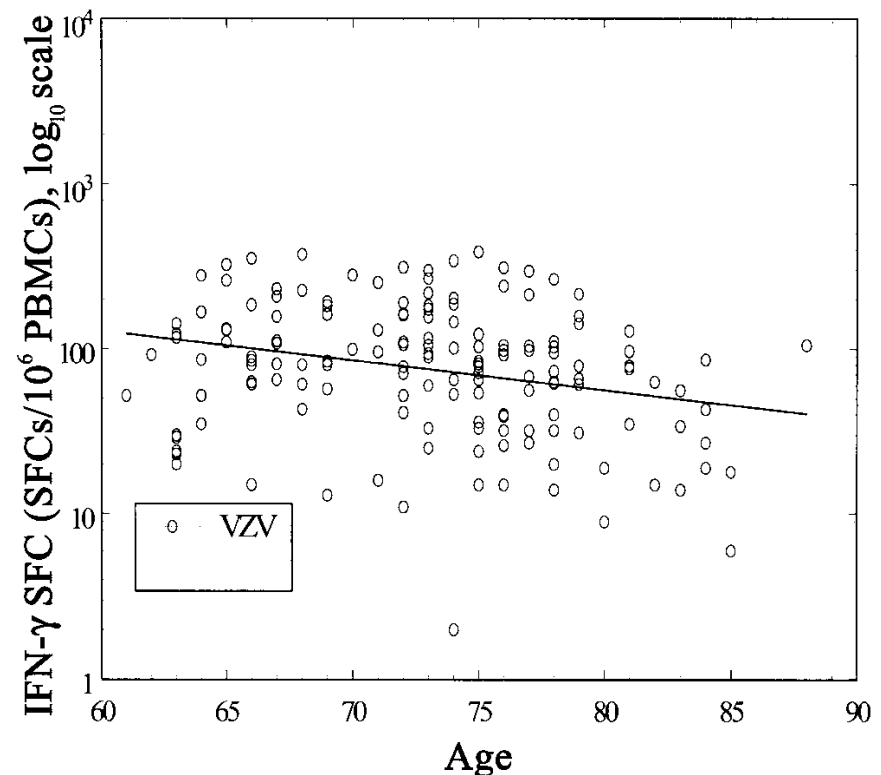
Some basic virology & immunology



Zoster: why does it occur?

Decline in VZV-specific cellular immunity (VZV-CMI = T-cells)

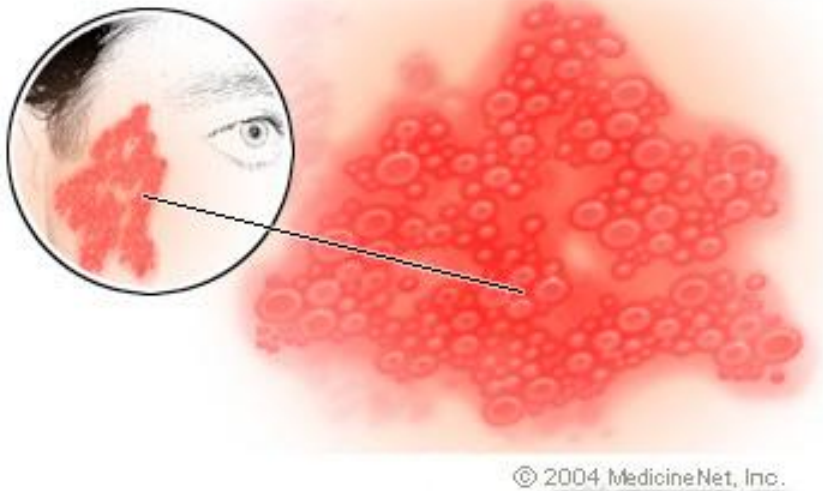
- Immunocompromised individuals
 - Cancer
 - Chemotherapy
 - Corticosteroids
 - Auto-immunity
- But also older individuals



Levin et al, J Infect Dis, 2003

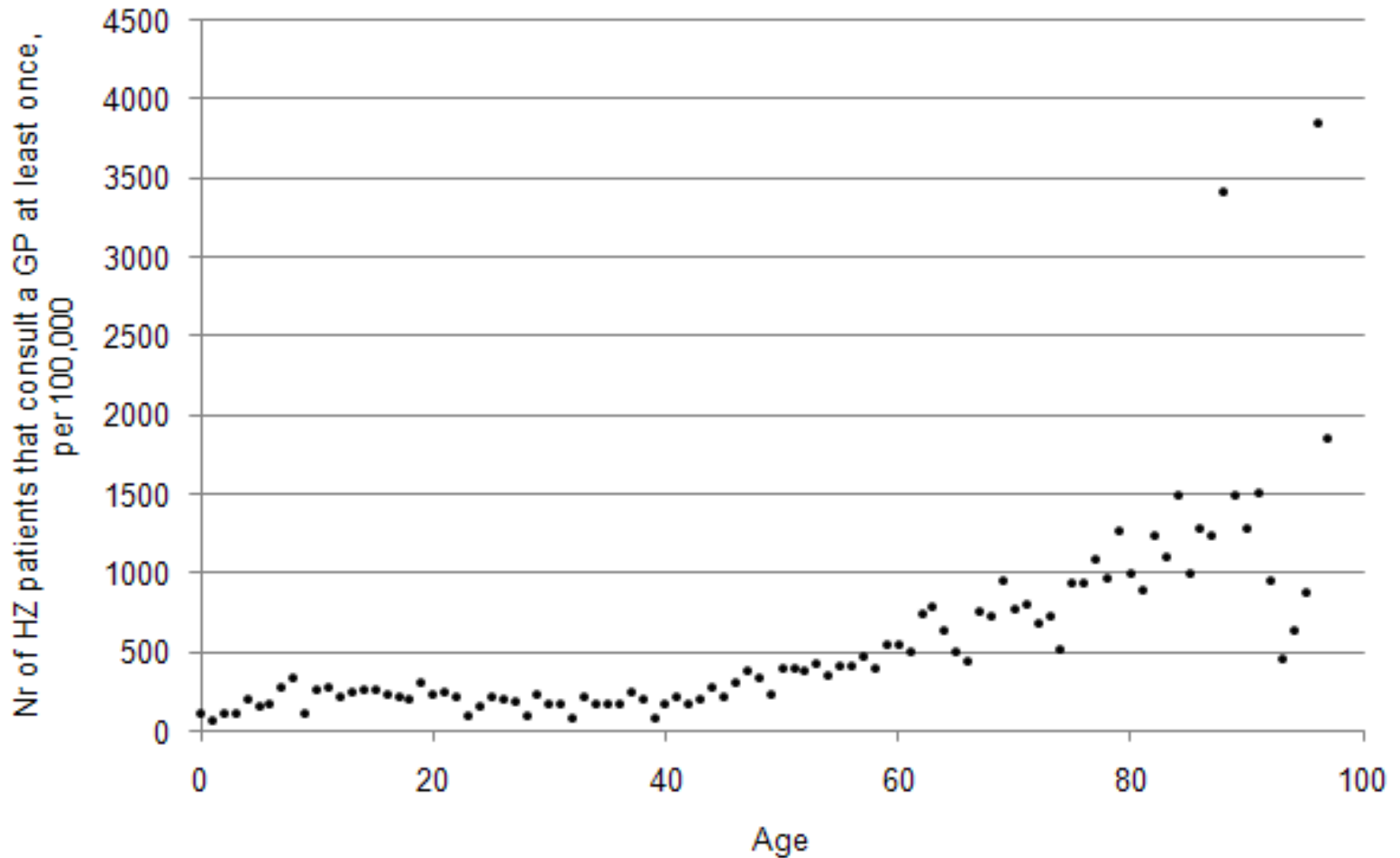
HZ: serious morbidity & cost

Shingles
(Herpes Zoster)



- About 40,000 consultations & 1,400 hospitalizations per year in Belgium
- On average 6,000 EURO cost per HZ hospitalization & 250 EURO for ambulatory HZ
- Incidence increases with age

Zoster incidence as function of age



Preventive measurements against HZ

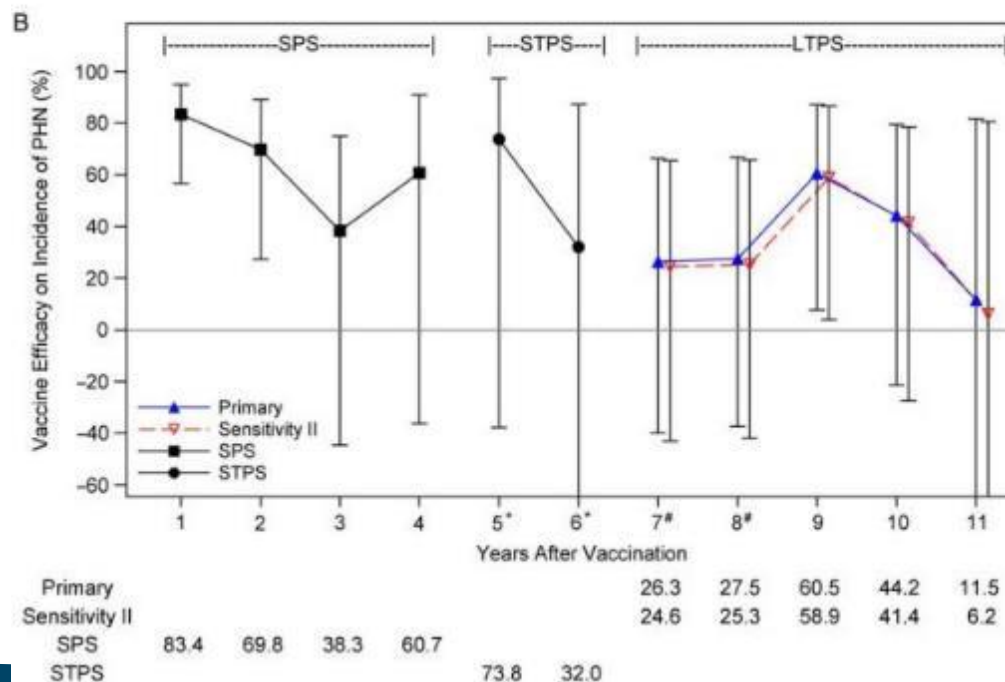
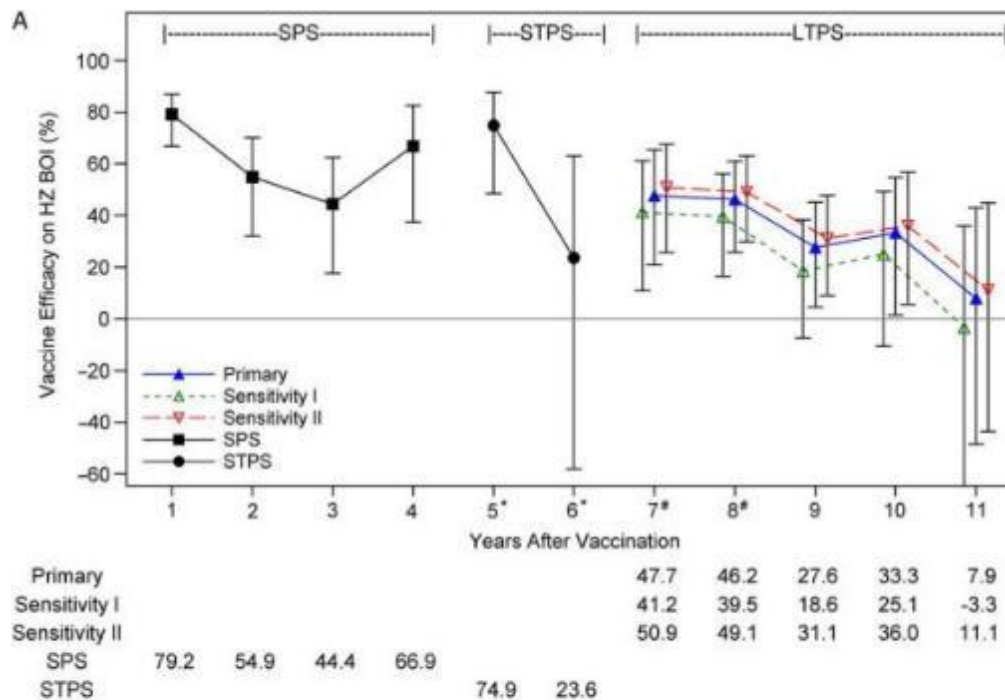
Zostavax (MSD)

- Live-attenuated virus
- Single dose (SC)
- Significant waning + age-depending response
 - Limited long-term protectiveness
- Registered in Belgium
- NOT for cellularly depressed individuals
- Co-administration ? (likely OK)
- 137,40 EURO

Shingrix (GSK)

- VZV gE subunit vaccine
- Two doses (2m apart, IM)
- Little waning due to very potent adjuvans
- Little/no effect of age on VE
- Not yet registered in Belgium
- No explicit CI

VE: Zostavax



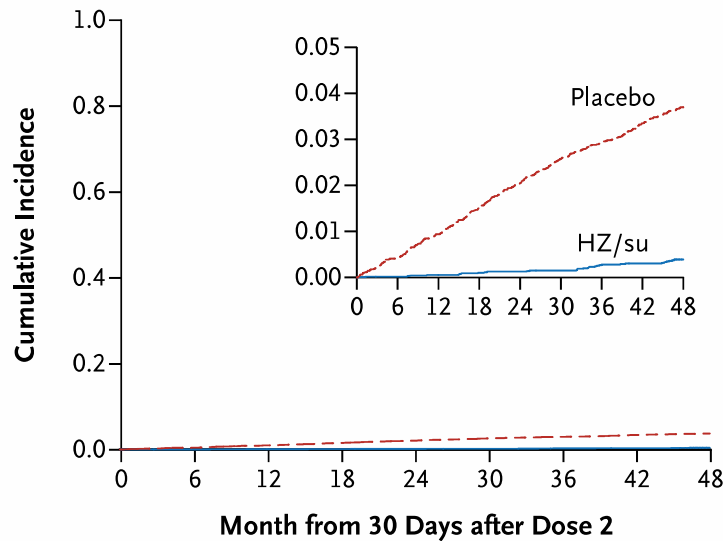
Morrison et al, CID, 2015

VE: Shingrix → VE > 88% (against HZ & PHN)

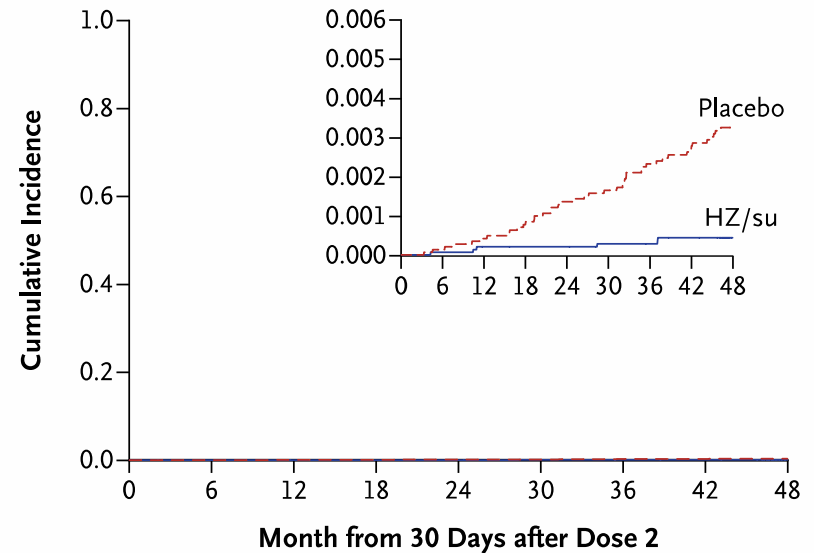
HZ

PHN

Total Vaccinated Cohort in ZOE-50 and ZOE-70



Participants ≥50 Yr of Age in the Total Vaccinated Cohort



Cunningham et al, NEJM, 2016

Safety

Zostavax & Shingrix

- Safe
- Minor injection-site related AE (pain, redness, swelling, itching)
- Headache
- No statistically significant increases in SAE
- Shingrix seems to cause more injection-site related AE

HGR aanbevelingen (1)

- Herpes zoster (HZ) is in België verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast en een toenemende leeftijd is een belangrijke risicofactor. Om deze reden adviseert de HGR om Zostavax® **in overweging te nemen voor personen boven de 65 jaar.**
- Over het beste leeftijdsvenster heerst nog **onduidelijkheid** en vaccinatie kan op individueel niveau overwogen worden. De voordelen van een vaccinatieprogramma op populatieniveau behoeven echter nadere toelichting.
- Vaccinatie dient aan de hand van een **enkelvoudige dosis Zostavax®** te gebeuren.
- Personen met een voorgeschiedenis van HZ en met chronische aandoeningen (bv. diabetes mellitus, chronisch nierfalen, COPD, RA) mogen gevaccineerd worden, tenzij de onderliggende aandoening een **contra-indicatie** vormt. Dat is bv. het geval bij **cellulaire immuundeficiëntie**.
- Zostavax® mag niet worden gebruikt in de behandeling van acute HZ, voor de preventie van PHN bij een acute HZ of voor de behandeling van PHN.

HGR aanbevelingen (2)

- Rekening houdend met alle bewijselementen, adviseert de HGR dat vaccinatie tegen HZ in overweging kan worden genomen voor alle personen tussen 65 en 79 jaar.
- In geval van immunosuppressieve therapie kan deze vaccinatie worden overwogen vanaf de leeftijd van 50 jaar maar indien mogelijk, ten minste 4 weken vóór het begin van de immunosuppressieve therapie.
 - IST: leukemie, lymfoom, HSCT, HIV ($CD4 < 200/mm^3$), $> 20mg/dag$ predni $> 2wk$, MTX, Imuran, ...
 - NB: ook niet bij zwangeren

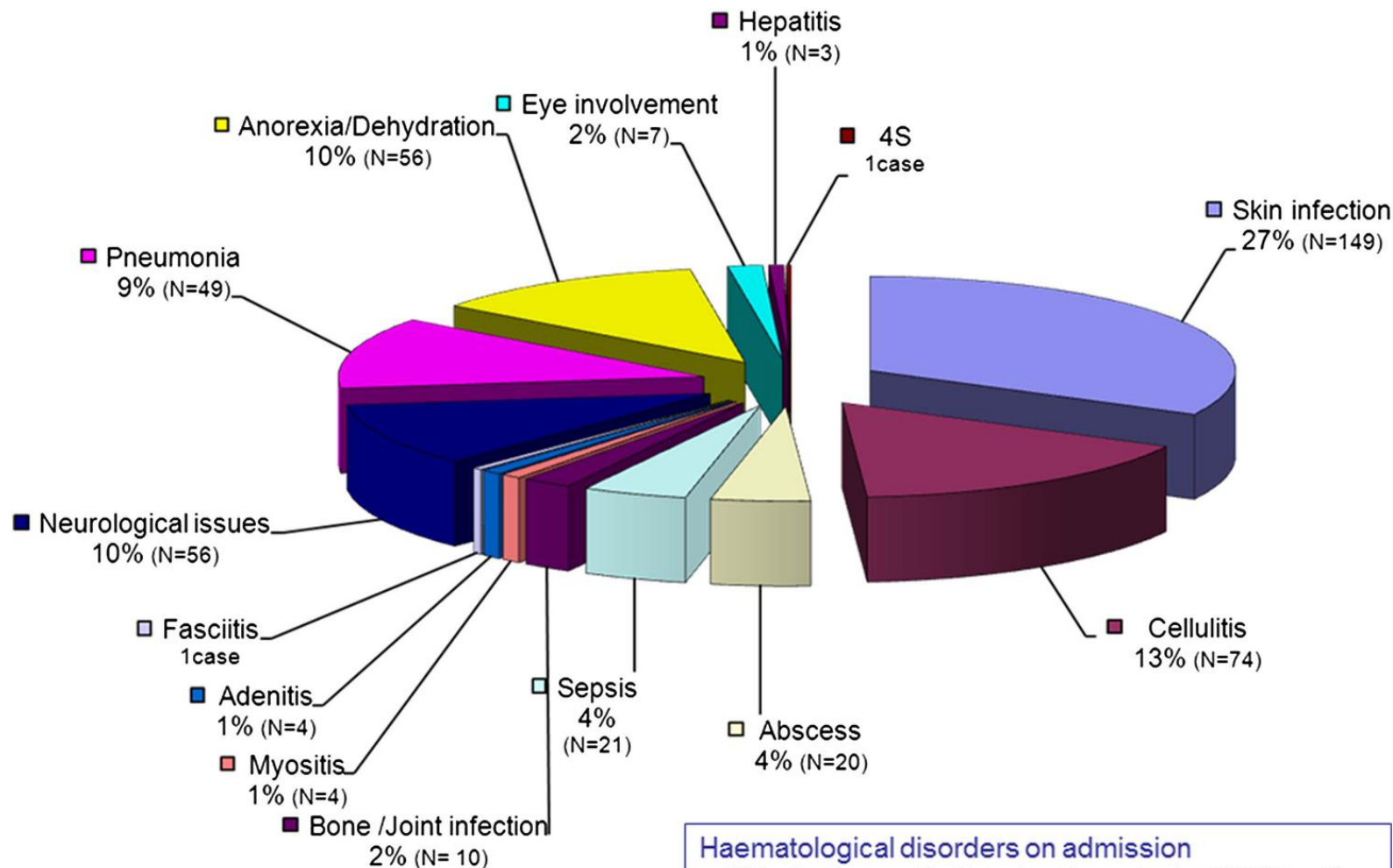
Chickenpox vaccination



Chickenpox: a mild disease?



- About 500 hospitalizations per year in Belgium
 - Skin infections & sepsis
 - Pneumonia
 - Neurological problems
 - Gait and/or speech disturbance
 - Encephalitis
 - Pediatric stroke
- On average 2,850 EURO cost per hospitalization & 21 EURO for ambulatory care



Haematological disorders on admission

- 13% of children with thrombocytopenia ($<150000/\text{mm}^3$)
- 5% of children with lymphopenia ($<1000/\text{mm}^3$)
- 4% of children with leucopenia ($<5000/\text{mm}^3$)
- 4% of children with neutropenia ($<1500/\text{mm}^3$)

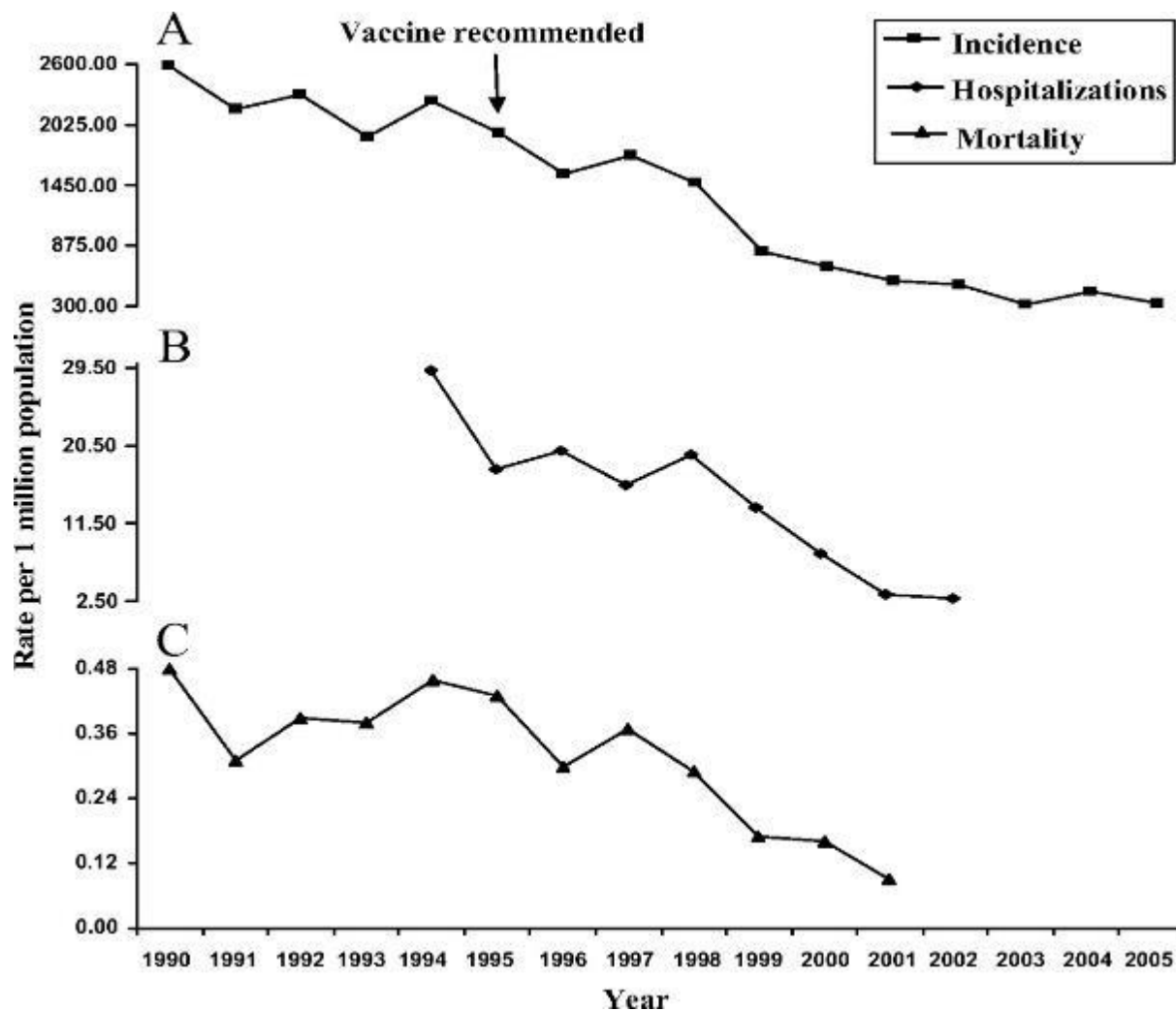
Varicella vaccine(s)

- Live attenuated vaccine
- IM/SC
- Monovalent vaccines
 - Original OKA varicella strain vaccine (Biken, Japan)
 - Varilrix (GSK) AND (Pro)varivax (MSD)
- Multivalent vaccines
 - Priorix Tetra (GSK) AND ProQuad (MSD)
- Note: MSD: frozen (USA) vs. fridge (EU)

1-dose & monovalent efficacy

- March 1995 approval by FDA for Merck
- Implemented as routine varicella vaccination for healthy children aged 12–18 months in the USA

Varicella incidence, hospitalization, and mortality rates: United States, 1990–2005.



Mona Marin et al. Pediatrics 2008;122:e744-e751

Breakthrough varicella

- Varicella in vaccine recipient > 42 days after vaccination
- Generally milder and shorter of duration → < 50 lesions
- Occurs in 3-25% of individuals receiving one dose
- Protection correlates with VZV-antibody titer 6 weeks post-vaccination

1-dose Varilrix vs Varivax

- Seroconversion
 - Lau et al
 - Varilrix: 85.6%
 - Varivax: 97.1%
 - Blatter et al
 - Varilrix: 69.8%
 - Varivax: 86.7%
 - Breakthrough more frequent after Varilrix
- Varilrix $\neq$ varivax $\rightarrow$ immunogenicity?
- Varilrix is more attenuated (safer for IC?)

2-dose & monovalent efficacy

- Both varilrix and varivax > 95% VE



1-dose vs. 2-dose: immunogenicity

TABLE 1 Humoral and Cellular Immune Response to 1 and 2 Doses of Varicella Vaccines Among Children Aged 12 Months to 12 Years

Immune Response	6 wk After Dose 1		6 wk After Dose 2 and 3 mo Between Doses		6 wk After Dose 2 at Age 4–6 y	
	Varicella Vaccine	MMRV	Varicella Vaccine	MMRV	Varicella Vaccine	MMRV
VZV IgG gpELISA ≥ 5 U/mL	85.7% ⁴⁴	91.2% ⁶⁷	99.6% ⁴⁴	99.2% ⁶⁷	99.4% ⁶⁶	98.9% ⁶⁶
GMT VZV IgG gpELISA U/mL	12.5 ⁴⁴	13.0 ⁶⁷	142.6 ⁴⁴	588 ⁶⁷	212.4 ⁶⁶	317 ⁶⁶
Mean stimulation index	28.6 $\pm$ 6.2 ⁶⁵		36.9 $\pm$ 9.1 ⁶⁵		58.6 $\pm$ 6.5 ⁶⁹	

Mean stimulation indices from different laboratories and from different studies should not be compared directly.

SAFETY → USA experience between 1995-2005

- 48 million doses given
- 25,306 adverse events reported = 52.7/100,000 doses
 - Rash 17.3/100,000
 - Fever 11.4/100,000
 - Injection-site reactions 6.9/100,000
- 5% of these were serious = 2.6/100,000 doses
- Convulsions 1.8/100,000 doses
 - febrile seizures accounted for 38.2%
 - 81% occurred when varicella vaccine was combined with other vaccines

Serious Adverse Events

- Deaths
 - 0.1/100,000 doses
 - 38% followed varicella vaccination alone
- Causes
 - Sepsis and MOF: all in children with severe congenital anomalies or immunodeficiencies
 - Crib death, bacterial pneumonia, breakthrough varicella, encephalopathy, thrombocytopenia, meningo-encephalitis, bacterial meningitis, viral
- HZ
 - 2.1/ 100,000 doses
 - 5.3% classified as SAE



HZ in vaccinated children

- HZ in vaccinated children
 - vaccinated children 12-fold lower risk of HZ
 - 33-48% vaccine type vs. 52-67% wild type



MMRV vs. MMR vs. MMR + V

- 5803 children (mean age 14.2 months, SD 2.5)
- GSK vaccines
 1. two doses of MMRV (MMRV group)
 2. MMR at dose one and monovalent varicella vaccine at dose two (MMR+V group)
 3. two doses of MMR (MMR group)
- Mean duration of follow-up: 36 months
- 20% had contact with CP or HZ during study

Vaccine efficacy

	n/N	Total time to event (years)	Attack rate (97.5% CI) per 100 person years	Vaccine efficacy (97.5% CI)	p value
MMRV					
All	37/2279	6690	0.6 (0.4–0.8)	94.9 (92.4–96.6)	<0.0001
Moderate to severe	2/2279	6740	0.0 (0.0–0.1)	99.5 (97.5–99.9)	<0.0001
MMR+V					
All	243/2263	6455	3.8 (3.3–4.3)	65.4 (57.2–72.1)	0.1265
Moderate to severe	37/2263	6698	0.6 (0.4–0.8)	90.7 (85.9–93.9)	..
MMR					
All	201/743	1934	10.4 (9.1–11.9)	..	..
Moderate to severe	117/743	2047	5.7 (4.8–6.9)	..	..

Adverse events

	N (local)	N (fever)	Participants (% [exact 95% CI])							
			All grades				Grade 3			
			Redness (day 0–3)	Pain (day 0–3)	Swelling (day 0–3)	Fever (day 0–14)	Redness (day 0–3)	Pain (day 0–3)	Swelling (day 0–3)	Fever (day 0–14)
Dose 1										
MMRV	782	784	17.5% (14.9–20.4)	9.5% (7.5–11.7)	4.9% (3.5–6.6)	57.4% (53.9–60.9)	0.4% (0.1–1.1)	0.1% (0.0–0.7)	0.4% (0.1–1.1)	12.9% (10.6–15.4)
MMR+V*	796	795	19.3% (16.7–22.3)	10.4% (8.4–12.8)	4.6% (3.3–6.4)	44.5% (41.0–48.1)	0.4% (0.1–1.1)	0.3% (0.0–0.9)	0.0% (0.0–0.5)	7.3% (5.6–9.3)
MMR	256	256	14.1% (10.0–18.9)	7.8% (4.8–11.8)	2.3% (0.9–5.0)	39.8% (33.8–46.1)	0.0% (0.0–1.4)	0.0% (0.0–1.4)	0.0% (0.0–1.4)	6.3% (3.6–10.0)
Dose 2										
MMRV	758	758	24.8% (21.8–28.0)	12.0% (9.8–14.5)	9.5% (7.5–11.8)	24.9% (21.9–28.2)	3.4% (2.3–5.0)	0.0% (0.0–0.5)	0.5% (0.1–1.3)	3.7% (2.5–5.3)
MMR+V*	774	773	13.7% (11.4–16.3)	8.1% (6.3–10.3)	4.0% (2.7–5.6)	26.0% (22.9–29.2)	0.4% (0.1–1.1)	0.1% (0.0–0.7)	0.0% (0.0–0.5)	4.5% (3.2–6.2)
MMR	247	247	9.3% (6.0–13.6)	6.5% (3.7–10.3)	1.2% (0.3–3.5)	22.3% (17.2–28.0)	0.0% (0.0–1.5)	0.4% (0.0–2.2)	0.0% (0.0–1.5)	5.7% (3.1–9.3)

MMRV & febrile convulsions

A B S T R A C T

Background: Considering the febrile seizure rate, there is no longer a clear preference for use of measles–mumps–rubella–varicella (MMRV) vaccine over separate measles–mumps–rubella (MMR) and varicella (V) vaccine. This work was undertaken to assess the risk of febrile seizure after MMRV vaccine in children.

Methods: We searched PubMed, Embase, BIOSIS Previews, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and other databases through 12 December 2014. Meta-analysis was conducted using R version 3.1.2 and Stata version 12.0.

Results: A total of thirty-nine studies were included. Thirty-one published or unpublished clinical trials involving about 40,000 subjects did not show significant differences in incidence of febrile seizure or vaccine related febrile seizure between MMRV and MMR with or without varicella vaccine after any doses, in the risk windows of 0–28, 0–42 or 0–56 days and 7–10 days. In addition, these studies showed that the receipt of concomitant use of MMRV and other pediatric vaccines was not a significant predictor of febrile seizure. Eight post-marketing observations involving more than 3,200,000 subjects were included.

No evidence suggested elevated risk of febrile seizure associated with MMRV vaccine among children aged 4–6 years old during 7–10 days or 0–42 days after vaccination. However, an approximately 2-fold increase in risk of seizure or febrile seizure during 7–10 days or 5–12 days after MMRV vaccination was found among children aged 10–24 months, although the highest incidence of seizure was still lower than 2.95%.

Conclusions: First MMRV vaccine dose in children aged 10–24 months was associated with an elevated risk of seizure or febrile seizure. Further post-marketing restudies based on more rigorous study design are needed to confirm the findings.

Varicella vaccine: concerns

- Long term efficacy
- Varicella shift to older age groups
- HZ increase in VZV-experienced individuals

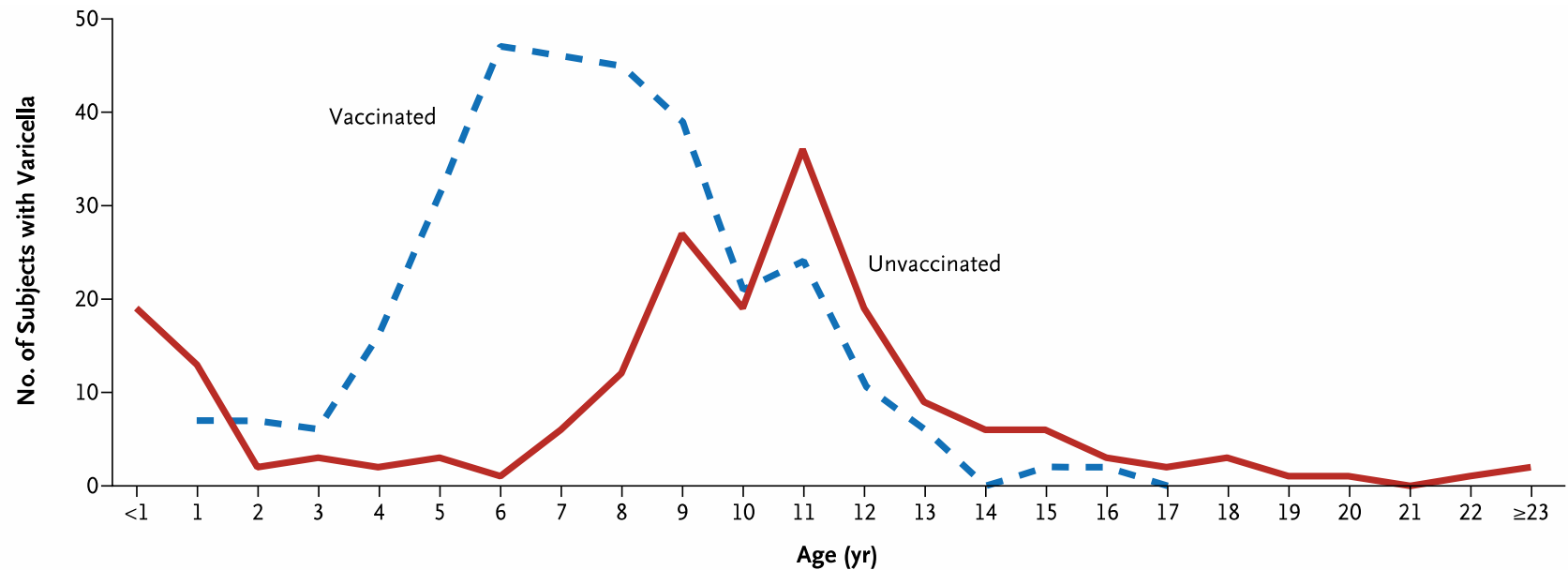
Long Term Efficacy

- Asano et al (Pediatrics, 1994)
 - 20y post vaccination with 1-dose oka strain
 - 25/25 had a measurable immune response
- CAVE: Results are difficult to interpret due to likely re-re-exposure to VZV (boosting)

TABLE 4. Persistence of varicella antibody (gpELISA) 1 to 9 years postvaccination

Time Postvaccination	1-Dose Regimen				2-Dose Regimen (0 and 3 mo)			
	N*	Persistence rate† (%)	% ≥5 gpELISA units/ml	GMT	N†	Persistence rate† (%)	% ≥5 gpELISA units/ml	GMT
6 wk††	881	NA	85.7	12.5	768	NA	99.6	142.6
1 yr	657	100	86.9	20.8	588	99.8	97.4	32.0
2 yr	384	100	90.9	23.6	318	100	95.0	24.6
3 yr	458	99.8	93.2	44.7	398	100	98.2	50.9
4 yr	452	99.6	92.0	45.3	395	100	92.9	36.8
5 yr	400	100	95.5	50.3	376	100	98.1	44.3
6 yr	399	99.7	93.7	49.5	392	100	96.7	49.7
7 yr	424	100	94.3	54.2	392	100	96.2	54.2
8 yr	381	100	94.5	56.5	347	99.1	96.0	52.8
9 yr	277	99.6	95.3	57.8	237	99.6	97.0	61.0

Shift to older age groups



Exogenous boosting: meaning & implications

- Re-exposure to chickenpox boosts VZV-CMI
 - Reduces HZ risk
 - Pediatricians have lower HZ incidence
- Universal chickenpox vaccination
 - Less likely to meet chickenpox patients
 - Less boosting of VZV-CMI
 - Higher risk to develop HZ

Systematic review on exogenous boosting

Abstract

Varicella-zoster virus (VZV) causes chickenpox and may subsequently reactivate to cause herpes zoster later in life. The exogenous boosting hypothesis states that re-exposure to circulating VZV can inhibit VZV reactivation and consequently also herpes zoster in VZV-immune individuals. Using this hypothesis, mathematical models predicted widespread chickenpox vaccination to increase herpes zoster incidence over more than 30 years. Some countries have postponed universal chickenpox vaccination, at least partially based on this prediction. After a systematic search and selection procedure, we analyzed different types of exogenous boosting studies. We graded 13 observational studies on herpes zoster incidence after widespread chickenpox vaccination, 4 longitudinal studies on VZV immunity after re-exposure, 9 epidemiological risk factor studies, 7 mathematical modeling studies as well as 7 other studies. We conclude that exogenous boosting exists, although not for all persons, nor in all situations. Its magnitude is yet to be determined adequately in any study field.

Ogunjimi et al, PLoS ONE, 2013

HGR aanbevelingen (1)

- Varicellavaccinatie is veilig en doeltreffend tegen ziekte en doorbraakinfecties, dit vooral na twee dosissen.
- De exacte beschermingsduur na vaccinatie is nog niet gekend, maar op basis van de huidige wetenschappelijke evidentie mag men wellicht spreken van 10-20 jaar na twee dosissen.
- In landen waar veralgemeende vaccinatie werd ingevoerd, werd een substantiële daling van het aantal varicellagevallen en varicellagerelateerde hospitalisatie en mortaliteit gezien, ook bij de niet-gevaccineerde populatie.
- Bij invoering van de vaccinatie tegen windpokken mag de huidige vaccinatiegraad van het mazelen, bof en rubellavaccin niet gehypothekeerd worden.
- Om het verschuiven van windpokken naar latere leeftijdsgroepen maximaal te vermijden, moet een windpokkenvaccinatiegraad van minstens 80 % bereikt worden (voor de 2 dosissen) en moet een catch-up programma voor niet-immune adolescenten voorzien worden.

HGR aanbevelingen (2)

- Om deze voorwaarden van hoge vaccinatiegraad te vervullen, zal het vaccin – net zoals de meeste andere zuigelingenvaccins - **best gratis via de vaccinatieprogramma's** van de gemeenschappen of gewesten worden aangeboden, is kennis van de attitude van de ouders over de introductie van deze vaccinatie wenselijk en moet gezocht worden naar de meest haalbare vaccinatiemomenten in het vaccinatieschema voor een monovalent of gecombineerd varicellavaccin.
- Dit betekent een **grondige bespreking van de financiering** van het vaccinatieprogramma en een herziening van het vaccinatieschema, waarbij eventueel moet gedacht worden aan een extra vaccinatiemoment of eventueel vervroegen van de tweede MBR-vaccinatie.
- De HGR is overtuigd van het voordeel van de varicellavaccinatie (met twee dosissen) en van het nut van een twee dosissen vaccinatie, maar **beveelt dit momenteel niet veralgemeend aan.**

HGR aanbevelingen (3)

- Op **individueel vlak** kan een **varicellavaccinatie** met **twee dosissen** worden **aanbevolen**. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de monovalente varicellavaccins of van een gecombineerd MBRV vaccin. Indien een arts op individueel vlak beslist tot varicellavaccinatie, is het belangrijk dat twee dosissen worden toegediend rekening houdend met het aanbevolen interval.
- Gezien een verhoogde incidentie van koortsconvulsies voorkomt na vaccinatie met het gecombineerd MBRV vaccin bij kinderen tussen de leeftijd van 12 en 23 maanden adviseren we voor de **eerste dosis** het **monovalente** vaccin bij kinderen die nog geen varicella doorgemaakt hebben.
- Dit vaccin kan bv. op een extra later vaccinatiemoment gegeven worden én enkel op voorwaarde dat MBR-vaccinatie reeds toegediend werd (met een minimuminterval van 4 weken na MBR vaccinatie). De aanbevolen leeftijd voor de eerste dosis is dan tussen 13 en 18 maanden, de tweede varicellavaccindosis met een **minimuminterval van 4 weken**.

Doelgerichte vaccinatie van risicogroepen

Vaccinatie van niet-immune risicogroepen en –personen blijft aanbevolen voor:

- adolescenten en jonge volwassenen zonder antecedenten van varicella → best serologie uitvoeren
- niet-immune personen werkend in de gezondheidssector en andere niet-immune personen in contact met immuungecompromitteerde patiënten of met jonge kinderen en niet-immune vrouwen met zwangerschapswens.

Hierbij worden twee dosissen aanbevolen met een tussentijd van ten minste 4 à 6 weken.

Niet geven aan:

- Cellulaire immuunsuppressie
- Zwangere vrouwen (zwangerschap uit te stellen tot > 1 maand na vaccinatie)

Oppassen bij:

- Post-vaccinatie rash en contact met immuungecompromitteerden!