

Inhoudstafel

- Antistoffen op lange termijn
 - Hepatitis A
- Immunegeheugen op lange termijn
 - Hepatitis B
- Levend verzwakte vaccins
 - MBR
- Geïnactiveerde vaccins
 - DTP
- Recentere vaccins
 - HPV

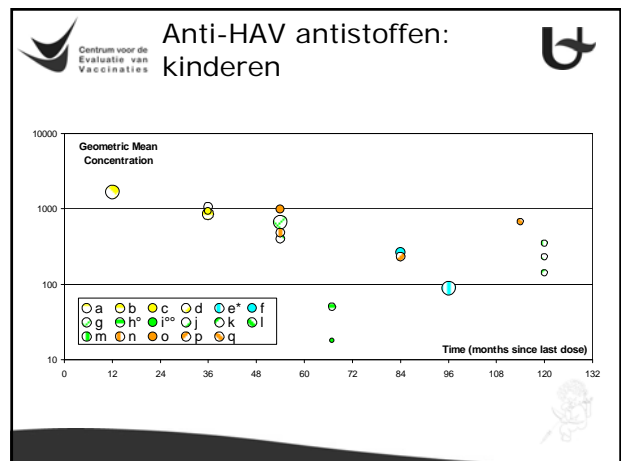
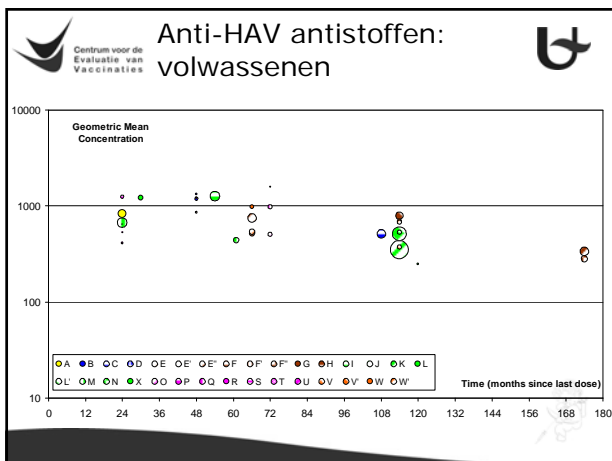
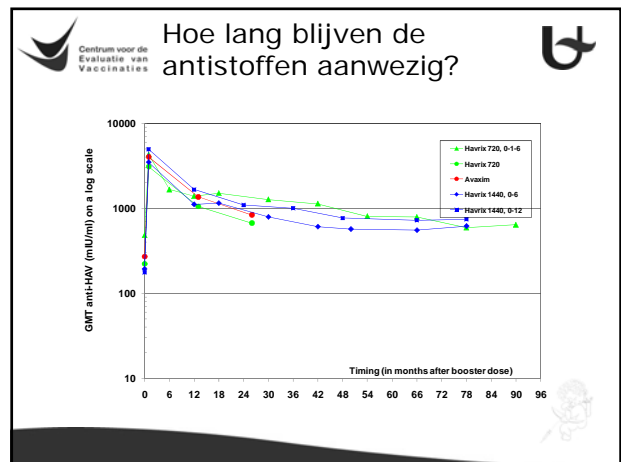
Hepatitis A vaccins

- Vaccins zijn zeer immunogeen
- Observatie van antistoffen na vaccinatie
 - Rappel nodig?
 - Na 10 jaar
 - Na 20 jaar????
 - Geldig voor alle vaccins?
 - Monovalent?
 - In combinatie?
- Mathematische projecties
 - 25 jaar aanwezigheid van antilichamen
- Immune geheugen

Hepatitis A: antistoffen

- Anti-HAV antistoffen \geq cut-off level
 - Opgelet: verschillende cut-off levels (10, 15, 20, 33 IU/L)
- Jaren na afwerken vaccinatieschema
 - bijna niemand verliest antistoffen
 - kinderen: tot 11 jaar opvolging
 - volwassenen: tot 15 jaar, en nog bezig (Y16-Y20)
 - Ook in niet-geselecteerde groepen (Rendi-Wagner et al.)
 - >1000 volledig gevaccineerde reizigers
 - bloedstaal afgenomen \pm 10 jaar later
 - 98% had nog steeds anti-HAV \geq 10 IU/L

Bovier 2002; Bovier (CISTM) 2005; Chan 1999; Dagan 2005; Diaz-Mitoma 2008; Fan 1998; Hammit 2008; Malwald 1997; Mayorga (ICAAC) 2003; Rendi-Wagner 2006; Totos 1997; Van Herck 2000; Van Herck 2001; Wang 2007; Wiedermann 1997; Wiedermann 1998; Wiens 1996

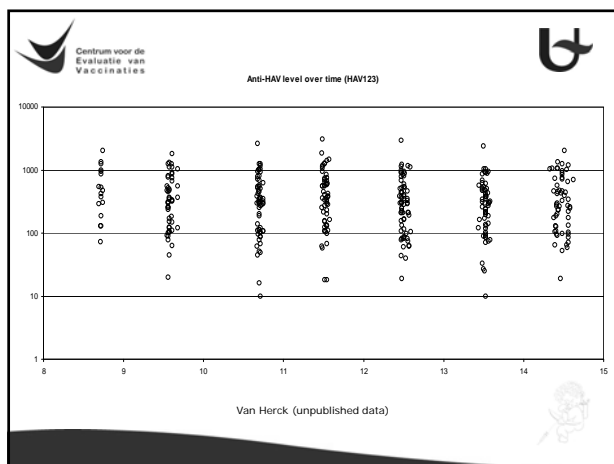


Hepatitis A opvolgstudies. Oorspronkelijk design

Studie	HAV112 1992	HAV123 1992
N	194	120
Vaccin	(Havrix) 1440 EI.U	(Havrix) 1440 EI.U
Schema	0-12	0-6
Design	Consistency (2 lots)	Consistency (3 lots)

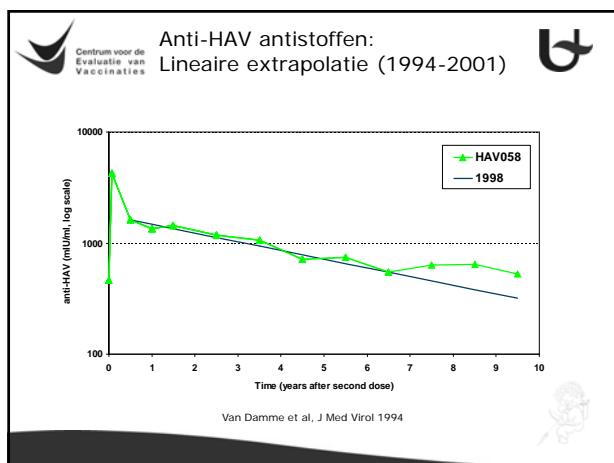
Opvolging

- Bloedstaal: juist voor 2de dosis + 1 maand later
- Daarna jaarlijkse bloedafname
 - maanden 18, 24, 36, ..., 108 en 120 (jaar 10)
 - recenter: tot maand 180 (jaar 15)



Hepatitis A vaccins

- Vaccins zijn zeer immunogeen
- Observatie van antistoffen na vaccinatie
 - Rappel nodig?
 - Na 10 jaar
 - Na 20 jaar????
 - Geldig voor alle vaccins?
 - Monovalent?
 - In combinatie?
- Mathematische projecties
 - 25 jaar aanwezigheid van antilichamen
- Immun geheugen



Voorspellende modellen

- Log-lineaire extrapolatie
 - Gemiddelde duur aanwezigheid antistoffen
 - kinderen: 14-25 jaar
 - volwassenen: 20-25 jaar (en meer)

Bovier 2002; Fan 1998; Chan 1999; Malwald 1997; Mayorga (CAAC) 2003; Rendi-Wagner, Vaccine 2006; Totos 1997; Van Herck 2000; Van Herck 2001; Wang 2007; Wiedermann 1997; Wiedermann 1998; Wiens 1996

Modellen: objectieven?

1. Personen met anti-HAV ≥ 20 mIU/ml
2. Blijft voor iedereen gelden op jaar 10
3. Hoe lang zal dat zo zijn?
4. Welke proportie heeft nog anti-HAV ≥ 20 na K jaar?
5. Effect van leeftijd, geslacht, ... op verlies van antistoffen?

HAV112 (0-12): model op groepsniveau

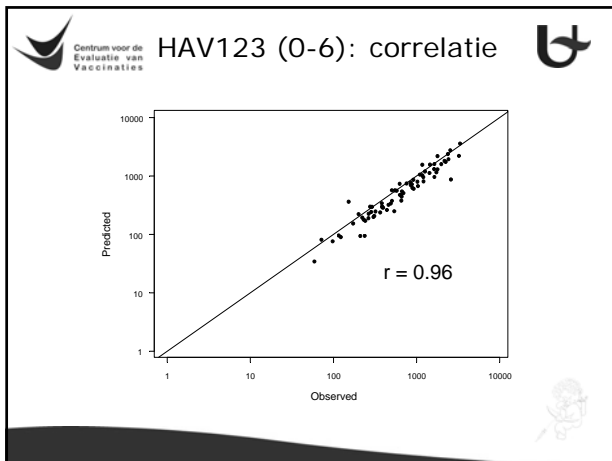
HAV112 (0-12): op individueel niveau

Voorspellende modellen

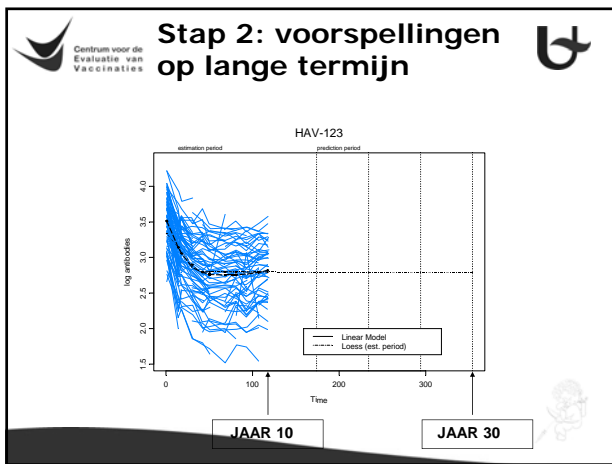
- Log-lineaire extrapolatie
 - Gemiddelde duur aanwezigheid antistoffen
 - kinderen: 14-25 jaar
 - volwassenen: 20-25 jaar (en meer)
- Lineair gemengd model
 - Invoergegevens: antistoffen vlak voor dosis 2
 - Goede weergave van de werkelijkheid
 - Op groepsniveau
 - Op individueel niveau

Voorspellingen op lange termijn

Stap 1: Voorspelling op korte termijn

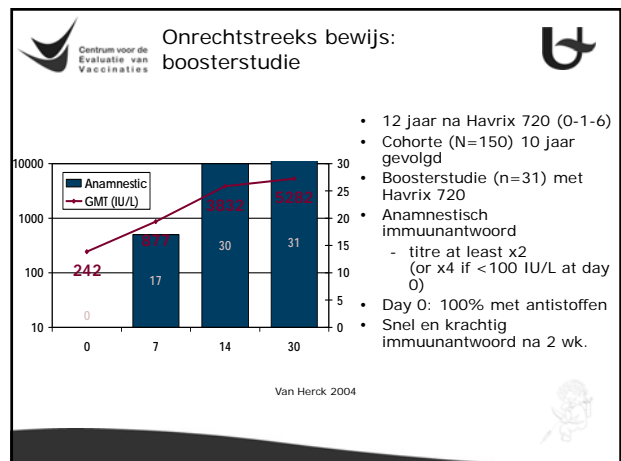


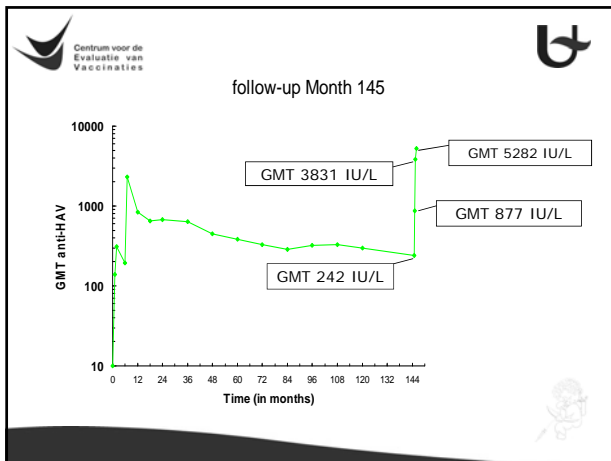
- ### Voorspellende modellen
- Log-lineaire extrapolatie
 - Gemiddelde duur aanwezigheid antistoffen
 - kinderen: 14-25 jaar
 - volwassenen: 20-25 jaar (en meer)
 - Lineair gemengd model
 - Invoergegevens: antistoffen vlak voor dosis 2
 - Goede weergave van de werkelijkheid
 - Goede voorspellingen op "korte" termijn



- ### Voorspellende modellen
- Log-lineaire extrapolatie
 - Gemiddelde duur aanwezigheid antistoffen
 - kinderen: 14-25 jaar
 - volwassenen: 20-25 jaar (en meer)
 - Lineair gemengd model
 - Invoergegevens: antistoffen vlak voor dosis 2
 - Goede weergave van de werkelijkheid
 - Goede voorspellingen op "korte" termijn
 - Voorspelling op lange termijn:
 - Op jaar 25 zal <5% geen antistoffen meer hebben
 - Bij herhaling bevestigd
 - Gelijkaardige resultaten voor andere vaccins
- Bovier 2002; Bovier (CISTM) 2005; Pigeon 1999; Van Herck (ISVHLD) 2000, 2004

- ### Langdurige bescherming
- Langer dan het hebben van antistoffen
 - Rechtstreeks bewijs
 - Chimpansees
 - Blootgesteld aan hepatitis A na vaccinatie
 - » beschermd, zelfs zonder anti-HAV antistoffen
 - » Antistoffen niet absoluut noodzakelijk voor bescherming
 - mensen
 - In vitro tests voor cellulaire immuniteit (ELISpot)
 - » geheugen B-cellen, met aangetoonde productie van IgG anti-HAV
 - » T-cel immuungeheugen
- Chen 1996; Lemon 1993; Leroux-Roels 2000; Purcell 1992





Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

Hepatitis A vaccins* : booster consensus

- Omwille van de aanwezigheid van het immuun geheugen
- Geen boostervaccinatie nodig na 10 of 20 jaar
- Levenslange bescherming na volledige vaccinatie
- Voorwaarden:
 - Immunocompetent
 - Volledig gevaccineerd

*Herinnering: controle van antistoffen na vaccinatie is NIET nodig

Van Damme et al, 2003 Lancet

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

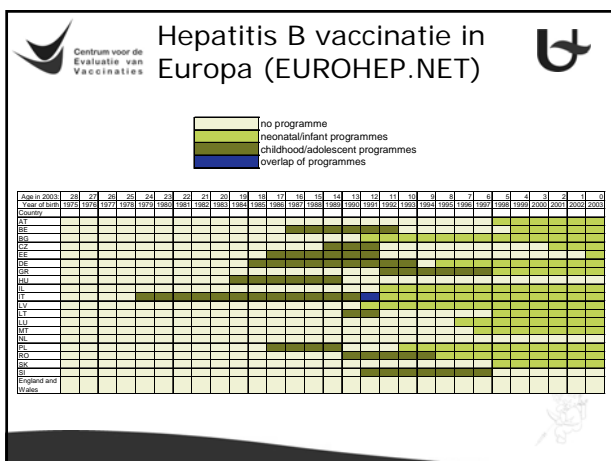
Inhoudstafel

- Antistoffen op lange termijn
 - Hepatitis A
- Immungeheugen op lange termijn
 - Hepatitis B
- Levend verzwakte vaccins
 - MBR
- Geïnactiveerde vaccins
 - DTP
- Recentere vaccins
 - HPV

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

Hepatitis B

- Vaccins minder immunogeen (dan hepatitis A)
- Gebruik van vaccins
 - Al langere tijd
 - Op veel grotere schaal
- Vaststellingen
 - Beperkt immuunantwoord (low/slow/non-respons)
 - Anti-HBs antistoffen kunnen negativeren (lang) na vaccinatie
- Wat met bescherming?



Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

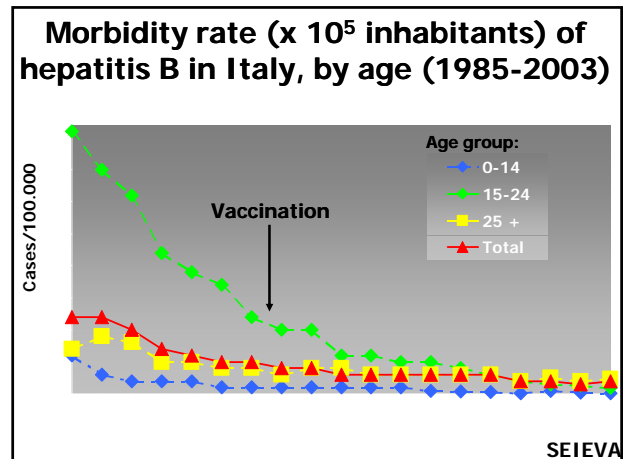
Hepatitis B vaccination in Italy *historical aspects*

- 1983** ● selective immunisation of people at increased risk of HBV infection
- 1991** ● mandatory universal vaccination for infants and 12-years-old adolescents together with mandatory HBsAg screening of pregnant women
- vaccination of high-risk groups

HBV vaccination Coverage

- Over than 12 million children have been vaccinated with an outstanding record of safety and efficacy.
- Globally, the coverage rate is approx 95% with somewhat lower acceptance in South (~80%) compared with northern regions (100%).
- Coverage rate among HCWs (~65%) and household contacts of carriers is still insufficient highlighting regional differences between North and South.

J Med Viral 2002



Decline of hepatitis B incidence following the national vaccination program

- Between 1991 and 2003 the overall number of new cases of hepatitis B declined by approx 80% compared to the 1985-91.
- Reduction was more striking in the 15-24 year-age groups.
- No clinically overt HB cases have been reported thus so far among of the vaccine recipients.

Hepatitis B: Italië

- Studie 11 jaar na vaccinatie
 - 1212 kinderen (gevaccineerd als zuigeling)
 - 446 rekruten (gevaccineerd als adolescent)
- Meting van anti-HBs en anti-HBc
 - Anti-HBs ≥10 mIU/ml: immuun
 - Anti-HBs <10 mIU/ml: booster
 - Meting antwoord na 2 weken

Zanetti et al, 2005 Lancet

Hepatitis B: Italië resultaten na 11 jaar

	Children (n=1212)	Recruits (n=446)
Undetectable concentrations	106 (9%, 7.2-10.3)	17 (4%, 2-5.6)
1 to <10	327 (27%, 24.5-29.5)	31 (7%, 4.6-9.3)
Subtotal <10	433 (36%, 33-38.4)	48 (11%, 7.9-13.6)
10 to 100	424 (35%, 32.3-37.7)	85 (19%, 15.4-22.7)
>100 to 1000	321 (26%, 24-29)	216 (48%, 43.8-53.1)
>1000	34 (3%, 1.9-3.7)	97 (22%, 17.9-25.6)
Subtotal ≥10	779 (64%, 61.6-67)	398 (89%, 86.4-92.1)
Geometric mean titre (95% CI)	32.1 (28.6-36.0)	234.8 (190.3-289.6)

Zanetti et al, 2005 Lancet

Hepatitis B: Italië resultaten na booster

- Kinderen
 - Deelname: 342 (79%)
 - Respons ≥10 mIU/ml: 332 (97%)
 - 4 seroconversies, maar <10 mIU/ml
 - 6 bleven seronegatief
- Rekruten
 - Deelname: 48 (100%)
 - Respons ≥10 mIU/ml: 46 (96%)
 - 2 seroconversies, maar <10 mIU/ml

Geen info over succes van primovaccinatie
Volledige hervaccinatie (10/12): allemaal >10 mIU/ml na 3^{de} dosis

Zanetti et al, 2005 Lancet

Hepatitis B: Italië
Conclusies

- Immungeheugen blijft minstens 10 jaar bestaan na volledige primovaccinatie bij kinderen en adolescenten
- Boosters lijken niet nodig te zijn voor langdurige bescherming

Zanetti et al, 2005 Lancet

Hepatitis B vaccinatie
Booster consensus

- Herhalingsvaccinatie
 - niet aanbevolen voor zuigelingen
 - niet aanbevolen voor adolescenten
 - voor volwassenen (> 18j.): best 1 à 3 m. na einde vaccinatie (0,1,6 of 0,1,2,12) een anti-HBs bepaling:
 - < 10 mIU/ml = niet beschermd
 - ≥ 10 mIU/ml = beschermd voor het leven
- Voorwaarden:
 - Immunocompetent
 - Volledig gevaccineerd

European Consensus group, 2000 Lancet

Inhoudstafel

- Antistoffen op lange termijn
 - Hepatitis A
- Immungeheugen op lange termijn
 - Hepatitis B
- Levend verzwakte vaccins
 - MBR
- Geïnactiveerde vaccins
 - DTP
- Recentere vaccins
 - HPV

Levend verzwakte vaccins

- Theorie: levenslange bescherming
- Praktijk:
 - Mazelen:
 - "tweede kans" vaccinatie
 - Eerste dosis gemist
 - Onvoldoende immuunantwoord
 - bescherming door maternale antistoffen: beperkte duur (zie presentatie dr. Elke Leuridan)
 - Bof
 - doctoraatsthesis dr. Corinne Vandermeulen (2009)
 - bescherming minder lang dan gedacht (zie sessie Vraag & Antwoord)

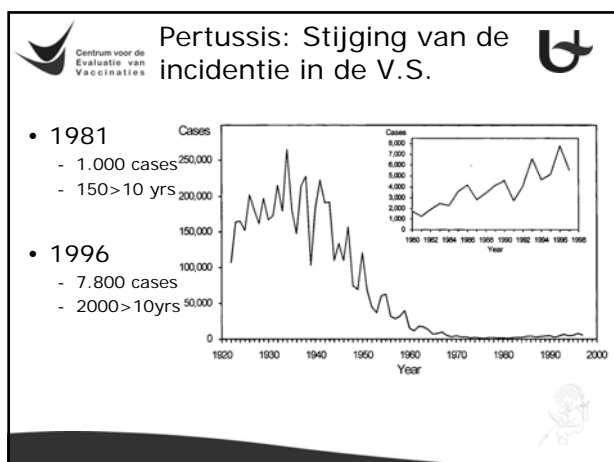
Inhoudstafel

- Antistoffen op lange termijn
 - Hepatitis A
- Immungeheugen op lange termijn
 - Hepatitis B
- Levend verzwakte vaccins
 - MBR
- Geïnactiveerde vaccins
 - DTP
- Recentere vaccins
 - HPV

Pertussis: immuniteit per leeftijdsgroep in Vlaanderen (1993-94)

Leeftijdsgroep	Goed beschermd (%)	Matig beschermd (%)	Niet beschermd (%)
0-5	10	70	20
6-10	10	55	35
11-15	10	65	25
16-25	10	45	45
26-35	10	35	55
36-45	10	30	60
46-55	10	25	65
56-65	10	20	70
66-75	10	15	75
76-85	10	10	80
86-...	10	5	85

Van der Wielen et al, 2003 Vaccine



DTP: conclusies

- Herhalingsvaccinatie = nodig
 - Tetanus: omwille van toxine
 - Risico op blootstelling algemeen
 - Antistoffen direct nodig op moment van blootstelling
 - Difterie en pertussis: afnemende immuniteit
 - Bescherming op (jong)volwassen leeftijd neemt af
 - Rappel(s) ter bescherming
 - Van zichzelf
 - Van anderen (pertussis: kleine kinderen)
- Frequentie:
 - Tetanus, difterie: 1 dosis elke 10 jaar
 - Pertussis: éénmalig, bij contact met zeer jonge kinderen
 - Zie ook Vraag & Antwoord sessie

Inhoudstafel

- Antistoffen op lange termijn
 - Hepatitis A
- Immungeheugen op lange termijn
 - Hepatitis B
- Levend verzwakte vaccins
 - MBR
- Geïnactiveerde vaccins
 - DTP
- Recentere vaccins
 - HPV

HPV

- Probleem van meting
 - Wat betekenen antistoffen?
 - Welke rol spelen zij in bescherming?
 - Na vaccinatie?
 - Na infectie?
- Doel van vaccinatie = preventie kanker
 - Lang interval tussen interventie en gewenst effect
 - Snellere effectmeting
 - Preventie van infectie?
 - Preventie van persistente infectie?
 - Preventie van cytologische afwijkingen op uitstrijkje?

HPV vaccins

- Bi- of quadrivalent
 - Beschermingsduur tegen types apart?
 - Tegen alle types?
 - Enkel tegen hoog-risico mucosale types (16/18)?
- Huidige stand van zaken
 - Zie Vraag & Antwoord sessie

Conclusies

- Oude regels: nog geldig
 - Levend verzwakt = levenslang??? (MBR)
 - Geïnactiveerd = rappels??? (hepatitis A en B)
- Geen eenduidig antwoord
 - Te onderzoeken voor elk (soort) vaccin apart
 - Groeiende aandacht
 - Producenten
 - Overheden (EMEA)
- Wij zullen u blijven informeren