

Vaccins vandaag en morgen – Farmant 2008 –



Prof. dr. Pierre Van Damme
Vaccin & Infectieziekten Instituut
Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties
Universiteit Antwerpen

Universiteit Antwerpen



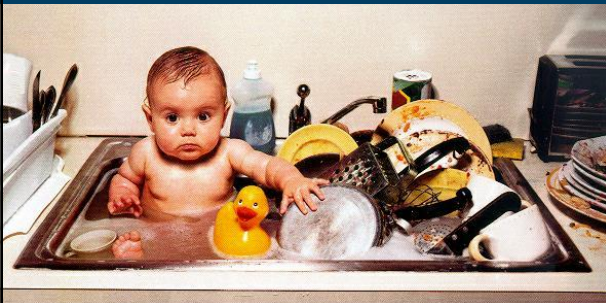
- Introductie
- Vaccins: wat, wie, hoe?
 - Immunrespons
 - Waarom vaccineren
 - Onze vaccinatiekalender
- Veelgestelde vragen
 - Immun-overbelasting
 - Veiligheid / nevenwerkingen
- Nieuwe vaccins
 - Rotavirus
 - HPV
- Toekomstperspectieven
- Specifieke topics
 - Gelijktijdige toediening
 - Inhaalvaccinatie



Universiteit Antwerpen



Bij de geboorte gaan zuigelingen over van een
toestand van relatieve steriele omgeving
in een wereld vol virussen en bacteriën . . .



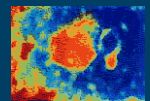
Soorten micro-organismen



Darm-
bacteriën



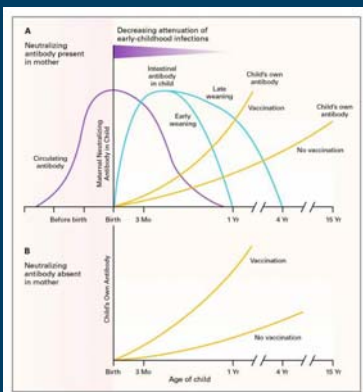
Mazelen,
kinkhoest



HIV/Aids
Ebola



Protective Effect of Maternal Antibodies in Serum and Milk



Zinkernagel, R. M. N Engl J Med 2001;345:1331-1335



Vaccins

Wat is een vaccin?
Wie vaccineren?
Soorten vaccins
Hoe werkt een vaccin?
Vaccinatieplaats en -techniek

Universiteit Antwerpen



Wat is een vaccin?

— Biologisch product

— Doel

- preventieve bescherming opbouwen tegen infectieziekten bij gezonde personen,
 - dmv een onomkeerbaar immunologisch antwoord
 - en door zelf het tijdstip van blootstelling te kiezen
 - en de dosis
- levenslange bescherming bieden, indien mogelijk
- zichzelf overbodig maken, op termijn
 - eradicatie

Wie vaccineren?

- Kinderen (alle kinderen) en adolescenten
- Ouderen (met name risicogroepen)
- Patiënten
- Reizigers naar nieuwe biotopen

Soorten vaccins

1. Gedode vaccins

- volledige microbe onder gedode vorm
 - vb. hepatitis A, IPV, pertussis
- subunit-vaccins: bevatten slechts bepaalde antigenen
 - vb. hepatitis B, acellulair pertussis, tetanus
- geconjugeerde vaccins: kapsel-polysaccharide koppeling aan een drager-proteïne
 - vb. Hib, meningokokken, pneumokokken

2. Levende vaccins

- micro-organisme onder afgezwakte vorm
 - vb. mazelen-bof-rubella, (OPV) varicella, rota

Vaccinatie

- Stukje antigeen van de ziektekiem in contact brengen met het immuunsysteem
 - Antigeen = Eiwit (kern, membraan)
 - Niet ziekmakend
 - Op een tijdstip
 - dat ons uitkomt
 - Voor de piekincidentie van de infectie

Wat is nodig voor bescherming tegen infectieziekten?

— Antistoffen?

- Beschermende titer?

— T-cellen?

- Antwoord?

— Geheugensysteem van B- en T-cellen?

Hoe werken vaccins?

- rol van antistoffen
 - mogelijkheid om pathogenen te neutraliseren
 - bevorderen van opsonofagocytose
 - snelle vermindering van de microbiële lading
 - verwijderen van extracellulaire pathogenen
- rol van T-cel immuniteit
 - ondersteunen van antistofproductie
 - (T-cel-afhankelijke antigenen)
 - productie van cytokines / cytolytische activiteit
 - verwijderen van intracellulaire pathogenen
 - hulp bij verwijderen van extracellulaire pathogenen

Hoe werken vaccins?

— niet-levende geadjungeerde vaccins

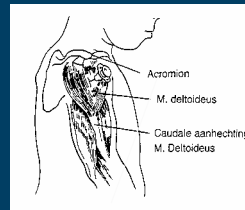
- intramusculaire toediening
- aantrekken en/of activeren van monocyten, macrofagen, dendritische cellen (DC) = APC
- ↓
- lokaal drainage naar lymfeklieren (deltoidspier) of naar milt (quadriceps)

— levende virale vaccins

- verspreiding van het vaccinvirus via lymfe en bloed
- met weefsel-specifieke replicatie die een multifactorieel immuun-antwoord opwekt
- intramusculair of subcutaan

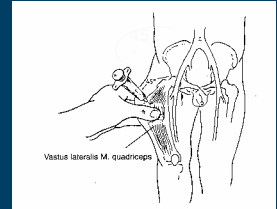
Vaccinatieplaats

Fig. 1: M. Deltoideus



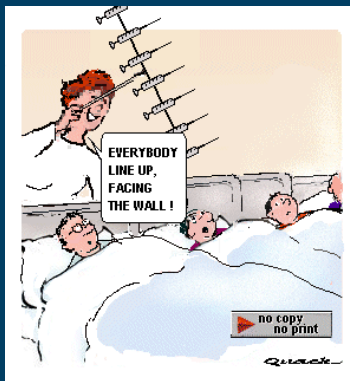
- Halfweg tss. Acromion en insertie M. Deltoideus
- Loodrecht op de lengteas

Fig. 2: M. Quadriceps



- Bovenste laterale kwadrant
- Insertie 45° met onderliggend oppervlak en 45° met lengteas

Juiste vaccinatietechniek



vaccinatietechniek

- Voorkeur naaldlengte 25mm:
- Voorkeur voor de techniek van de WGO:
 - Eenvoudig
 - Eenduidig
 - Beter 1 techniek goed en correct toepassen, dan 2 verschillende technieken half
- Huid vlak strijken en de naald loodrecht inbrengen, ongeveer ¾ in de huid.
- Ontsmetten hoeft niet, alleen wat proper maken met water en zeep als de huid er vuil uit ziet.
- Optrekproef hoeft ook niet!

IM vaccinatietechniek

- naaldlengte 16 of 25mm?
- Voorkeur voor 25mm en de techniek van de WGO:
 - Intramusculair = minstens 5 mm penetratie van de naald in de spiermassa
 - 16 of 25 mm: immuunrespons idem
 - 25 mm minder lokale reacties
 - Vaccin met een adjuvans: risico op lokale irritatie, inflammatie, granulomavorming en weefselnecrose bij subcutane toediening

Naaldlengte: conclusies literatuuronderzoek

- Naaldlengte: 25mm naald geeft significante reductie van lokale reacties. Geen invloed op systemische reacties. 25mm naald geeft minstens zelfde of hogere immunogeniciteit dan 16mm naald.
- Naaldgauge: geen invloed op lokale reacties noch op systemische reacties noch op immunogeniciteit.
- Conclusie: 25mm naald aanbevolen voor intramusculaire vaccinatie bij kinderen (2 maanden- 18 maanden). Naaldgauge heeft geen invloed op reactogeniciteit of immunogeniciteit

B. Desplenter B. Thesis JGZ, 2006
Diggle L. BMJ 2000
Ipp M. Pediatrics 1989
Diggle L. BMJ 2006
Burgmeijer R. 2007

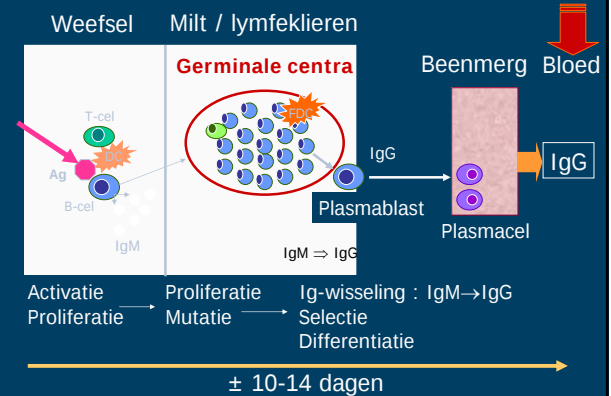
Immuunrespons na vaccinatie

B-cel immuunsysteem of humorale immunitet
Geheugenfunctie
T-cel immuunsysteem

Universiteit Antwerpen



Primair antwoord op vaccin: B-cellen



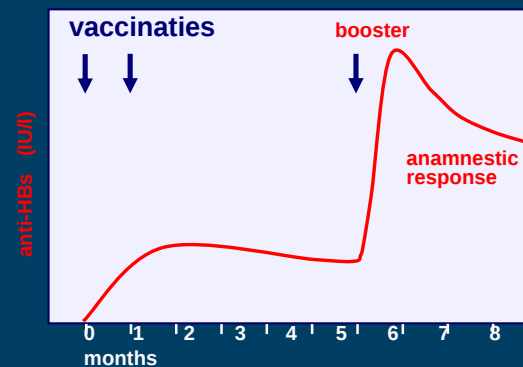
De werking van geheugencellen

- Nieuw contact met hetzelfde antigeen
 $\downarrow$
- snel antwoord en differentiatie van geheugen B-cellen tot antistof-secreterende cellen
- Karakteristieken:
 - kinetiek: snelle toename van serum IgG (4-7 dagen)
 - reeds gerijpte aviditeit
 $\Rightarrow$ onmiddellijk antistoffen met hoge affiniteit

Universiteit Antwerpen



bv. productie van hepatitis B antistoffen na vaccinatie



Geheugencellen

- Start nooit een vaccinatieschema opnieuw
- elke dosis die gegeven werd telt
 - ga voort waar je gestopt bent in het vaccinatieprogramma
 - en geef alleen de ontbrekende dosissen!

Ref: Maruyama M., Lam K-P, Rajewsky K. Nature, 2000, 407, 636-642.

Vaccinatie is ...

- Versterking van het Immuunsysteem
- Op een specifieke wijze
- Op een snelle wijze
- Met een geheugen-mechanisme

Universiteit Antwerpen



Waarom vaccineren?

Successen behaald door vaccinatie
Tegen welke ziektes zijn we beschermd?

Universiteit Antwerpen



Vaccinatie

- Probeert
 - een 10-tal ernstige infectieziekten aan te pakken
 - op individueel vlak bescherming aan te bieden
 - op collectief/wereldvlak zo'n infectieziekte te bestrijden, te elimineren en te eradiceren

Universiteit Antwerpen

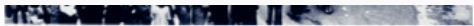


FIGURE 1. New York City residents line up for vaccinations during a smallpox vaccination campaign — New York City, 1947



Uitgeroeid in 1978!

Uniek in de geschiedenis van de geneeskunde!



Photo/Associated Press

Waarom vaccineren: ernst van de infectieziekte

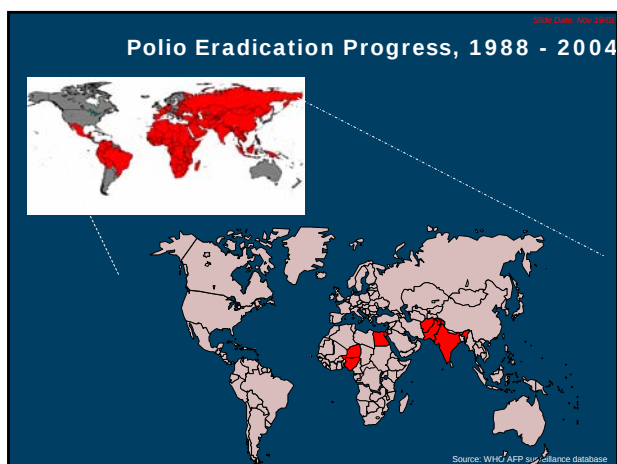
Category	Maximum # cases prevaccine era	Maximum # cases year reported	# cases in 1995	Change in morbidity
Congenital rubella syndrome	20,000+	1964-65	7	-99.96
Diphtheria	206,939	1921	0	-99.99
Invasive H.influenzae	20,000+	1984	1,164	-94.18
Measles	894,134	1941	309	-99.97
Mumps	152,209	1968	840	-99.45
Pertussis	265,269	1934	4,315	-98.37
Polio	21,269	1952	0	-99.99
Rubella	57,686	1969	146	-99.75
Tetanus	601	1948	34	-97.82

Universiteit Antwerpen



Polio – kinderverlamming London - 1957





Polio-eradicatie

- Nationale vaccinatiedagen
- Indië: in 2 weken tijd worden 160 miljoen kinderen ingeënt!
- Globale organisatie
- Volgende infectieziekten op de eradicatielijst:
- Mazelen, hepatitis B, ????

Universiteit Antwerpen

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

Vaccinatieschema in Vlaanderen: redenen van evolutie (1993-2007)

Pertussis (kinkhoest)
Mazelen
Pneumokokken

Universiteit Antwerpen

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties

Belgisch vaccinatieprogramma 1993

3m	4m	5m	13m	15m	5-6 jr	11-12 jr	14-16 jr
DTP1	DTP2	DTP3	DTP4		DT1		T2
OPV1		OPV2	OPV3		OPV4		
					MBR1	R	

Vlaams vaccinatieprogramma 2007-2008

2m	3m	4m	12m	15m	5-6 jr	11-12 jr	14-16 jr
DTaP1 IPV1 Hib1 HBV1	DTaP2 IPV2 Hib2 HBV2	DTaP3 IPV3 Hib3 HBV3		DTaP4 IPV4 Hib4 HBV4	DTaP5 IPV5		dTpa
PnCon		PnCon	PnCon	MenC		HPV1/2/3 HBV1/2/3	dT
Rota1	Rota 2	(Rota3)	MBR1			MBR2	

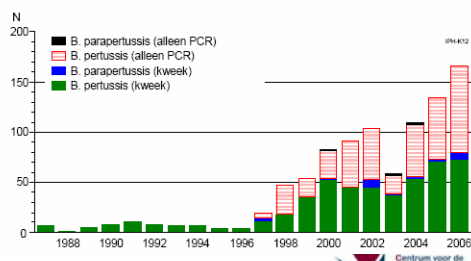
Pertussis - kinkhoest

- Oorzaak van meer dan 400.000 sterfgevallen/jr in de wereld



B. pertussis: evolutie: WIV gegevens

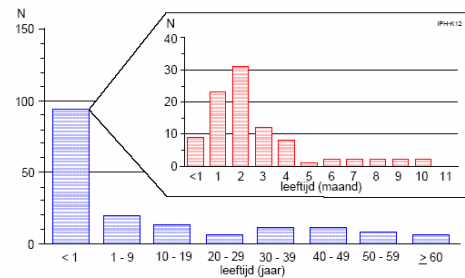
Figuur 3 : B. pertussis : evolutie van het aantal gevallen (N, 1987-2006)



Universiteit Antwerpen

Leeftijdverdeling van de lab bevestigde positieve patiënten, 2006

Figuur 1 : B. pertussis : verdeling van de leeftijd van de patiënten (N, 2006)



Recente epidemiologische waarnemingen met betrekking tot kinkhoest



Situatie in Nederland

- mazelenepidemie (juni 1999-mei 2000)
- 3300 gemelde cases
 - hospitaalopname 150 kinderen
 - 3 overleden personen
- 94% cases *niet* gevaccineerd, waarvan 88% vanuit religieuze overwegingen

Universiteit Antwerpen

Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

Consequences of measles:
encephalitis

A blurry, low-quality photograph of a person standing in a brightly lit room, possibly a hospital or clinic, with other people visible in the background. The image is framed within a dark blue border.

Pneumokokkeninfecties

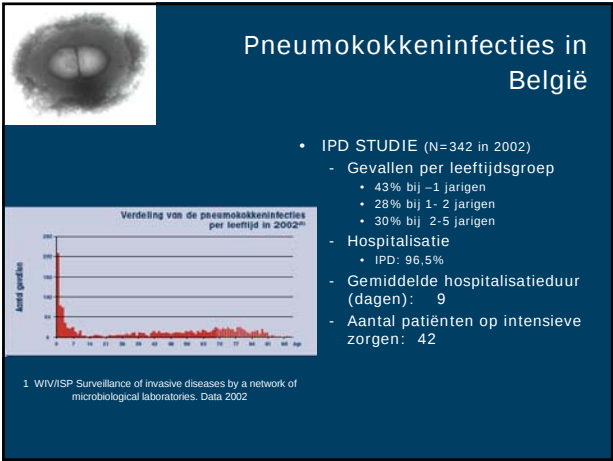
- Belangrijkste oorzaak van invasieve bacteriële infectie bij < 5jarigen
- Incidentie IPD in België (2002-2003)
 - < 5 jarigen: 59/100.000
 - < 1 jarigen: 104/100.000
- Bacteriëmie: 53%
- Pneumonie: 28%
- Meningitis: 13%
- Mortaliteit: 2,3%

Restletsels: 3,2%

Universiteit Antwerpen

 Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

- # Pneumokokkeninfecties
- Belangrijkste oorzaak van invasieve bacteriële infectie bij < 5jarigen
 - Incidentie IPD in België (2002-2003)
 - < 5 jarigen: 59/100.000
 - < 1 jarigen: 104/100.000
 - Bacteriëmie: 53%
 - Pneumonie: 28%
 - Meningitis: 13%
 - Mortaliteit: 2,3%
- Restletsels: 3,2%
- Universiteit Antwerpen
-  Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties



Vragen over vaccinatie

Overbelasting van het immuunsysteem?
Veiligheid?
Oorzaak van ernstige nevenwerkingen?

Universiteit Antwerpen

 Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

Vragen over vaccinatie

Overbelasting van het immuunsysteem?
Veiligheid?
Oorzaak van ernstige nevenwerkingen?

Universiteit Antwerpen

 Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

Overbelasting van het immuunsysteem?							
Vaccins zijn over de jaren heen zuiverder geworden							
1900		1960		1980		2002	
V	Prot.	V	Prot.	V	Prot.	V	Prot./PS
pokken	200	pokken	200	dift	1	dift	1
		dift	1	tetan	1	tetan	1
Tot.	200	tetan	1	PertW	3000	pertAC	2-3
		pertW	3000	polio	15	polio	15
		polio	15	maz	10	maz	10
				bof	9	bof	9
		Tot.	3217	rub	5	rub	5
				Tot.	3041	Hib	2
						HBV	1
						MenC	2
						Tot.	48-49

Overbelasting van het immuunsysteem?							
Vaccins zijn over de jaren heen zuiverder geworden							
1900		1960		1980		2002	
V	Prot.	V	Prot.	V	Prot.	V	Prot./PS
pokken	200	pokken	200	dift	1	dift	1
		dift	1	tetan	1	tetan	1
Tot.	200	tetan	1	PertW	3000	pertAC	2-3
		pertW	3000	polio	15	polio	15
		polio	15	maz	10	maz	10
				bof	9	bof	9
		Tot.	3217	rub	5	rub	5
				Tot.	3041	Hib	2
						HBV	1
						MenC	2
						Tot.	48-49

Combinatievaccins: overbelasting immuunsysteem ?

- “Infants have the capacity to respond to an enormous number of antigens”
 - Per ml circulerend bloed: 107 B-lymfocyten
 - Elk vaccin bevat gemiddeld: 103 epitopen
 - Theoretische capaciteit op elk ogenblik: 104 (= 107/103) vaccins
 - Pediatriche vaccins doen slechts beroep op 0,1% van immuunsysteem

Offit, Vaccine 2002

Universiteit Antwerpen



Veiligheid van vaccins

	complicatie	door ziekte	door vaccinatie
polio	Verlamming overlijden	0.1-1% 10% van de verlamden	- -
difterie	Myocarditis Paralyse overlijden	50% 4-10% 4-30%	- - -
tetanus	overlijden	10-50%	-
kinkhoest	Blijvende sekswellen Collaps Convulsies Hersenletsels overlijden	0.5% - 3% 0.1-0.2% 0.1-0.4%	- - - - -
mazelen	Longontsteking Convulsies Encefalitis overlijden	4-7% 0.3-0.5% 0.5-1/1000 1-10/10.000	- 0.02-190/100.000 - -
Hib	Neurol. Sekswellen overlijden	15-30% 1-5%	- -

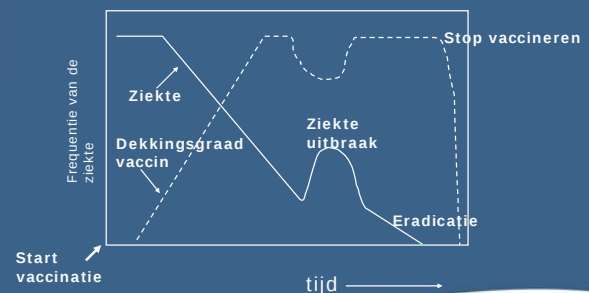
Nevenwerkingen van vaccins

Feit of fictie?
Vaak grote gevolgen...

Universiteit Antwerpen



Levenscyclus van een vaccin



Universiteit Antwerpen



1 artikel is vaak genoeg...

- Lancet, 1998 (A. Wakefield)
 - 10 wetenschappelijke studies kunnen niet onmiddellijk goedmaken wat 1 casae-report heeft teniet gedaan!
- Lancet, 2003 (S. Murch: 2° auteur van Wakefield artikel)
 - Zegt nu dat ze nooit hebben gezegd dat er een link was tussen MBR en autisme!
 - Schuldgevoel?
 - Bang voor de maatschappelijke consequenties en voor zijn aansprakelijkheid?

Universiteit Antwerpen



Postvaccinale verschijnselen

- Heeft alles wat in de tijd optreedt na vaccinatie een oorzakelijk verband met vaccinatie?
 - 'post hoc, ergo propter hoc'
- 'box a' fenomeen

Universiteit Antwerpen



Echte post-vaccinale verschijnselen: bv. na hepatitis B vaccinatie

- pijn en gevoeligheid in 15% (3%-29%) van de vaccinaties
- koorts > 37.7°C in 1%-6%
- koorts, hoofdpijn, spierpijn, nausea, verlies van eetlust en vermoeidheid komen aan dezelfde frequentie voor in de placebogroep
- anafylactische reactie: 1 per 600,000 doses
- na vaccinatie zijn er gevallen gerapporteerd van reumatoïde artritis, thyroiditis, haaruitval en demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (multiple sclerosis): geen causaal verband aangetoond



Universiteit Antwerpen

Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

- pijn en gevoeligheid in 15% (3%-29%) van de vaccinaties
- koorts > 37.7°C in 1%-6%
- koorts, hoofdpijn, spierpijn, nausea, verlies van eetlust en vermoeidheid komen aan dezelfde frequentie voor in de placebogroep
- anafylactische reactie: 1 per 600,000 doses
- na vaccinatie zijn er gevallen gerapporteerd van reumatoïde arthritis, thyroiditis, haaruitval en demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (multiple sclerosis): geen causaal verband aangetoond

Veiligheid van vaccins: moeilijke interpretatie

- voorbeeld:
 - populatie 200.000
 - risico van aandoening: 1/10.000
 - vaccinatiegraad: 80%

	Disease		Total
	Yes	No	
Vaccinated	16	159,984	160,000
Not vaccinated	4	39,996	40,000

- voorbeeld:
 - populatie 200.000
 - risico van aandoening: 1/10.000
 - vaccinatiegraad: 80%

	Disease		Total
	Yes	No	
Vaccinated	16	159,984	160,000
Not vaccinated	4	39,996	40,000

[illegible]

Vaccination: erreur médicale du siècle?

La vaccination en général, celle contre l'hépatite B en particulier, suscite des controverses animées. Une conférence parle d'« erreur médicale du siècle ».

[illegible]

L'homme. Les conséquences pour les générations futures sont étonnantes, si l'on imagine qu'un tiers humainement arable se livre à une exploitation intensive minérale. Quel avenir vaccinaire enfaillible se peut-il en déduire, à travers des époques de l'humanité devenue sulfureuse à cause des métaux finies.

A qui profite le crime?

[illegible]

Verkoopscijfers hepatitis B vaccins België: Vlaanderen vs. Franse Gemeenschap

Number of units

30 000

25 000

20 000

15 000

10 000

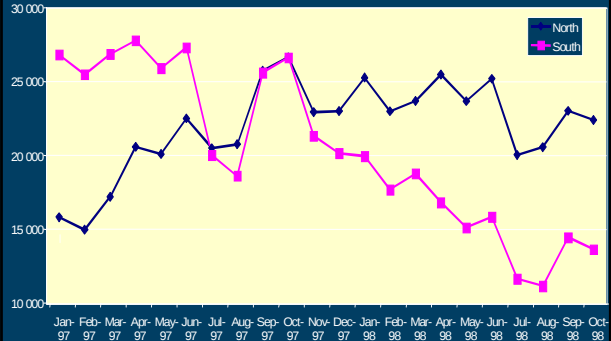
Jan-97 Feb-97 Mar-97 Apr-97 May-97 Jun-97 Jul-97 Aug-97 Sep-97 Oct-97 Nov-97 Dec-97 Jan-98 Feb-98 Mar-98 Apr-98 May-98 Jun-98 Jul-98 Aug-98 Sep-98 Oct-98

North

South

Month	North (Units)	South (Units)
Jan-97	16000	27000
Feb-97	15000	25500
Mar-97	17500	27000
Apr-97	20500	28000
May-97	20000	26000
Jun-97	22500	27500
Jul-97	20500	20000
Aug-97	20800	19000
Sep-97	25500	18500
Oct-97	26500	26500
Nov-97	23000	21500
Dec-97	23000	20000
Jan-98	25200	20000
Feb-98	23000	17500
Mar-98	23800	19000
Apr-98	25500	17000
May-98	23800	15000
Jun-98	25200	16000
Jul-98	20000	11500
Aug-98	20500	11000
Sep-98	23000	14500
Oct-98	22500	14000

Number of units



Gemeenschappelijke deler:

- De aanpak
 - heeft geen gekende oorzaak
 - krijgt veel mediaaandacht (emotie)
- Het verhaal
 - begint met één van onze medische collega's (overtuigend)
 - start vaak na de implementering van een massavaccinatieprogramma (post hoc propter hoc)
 - De perceptie van associatiecoïncidentie stijgt hierdoor
- Het debat
 - is meestal zeer emotioneel
 - Moeilijk rationele argumenten gebruiken

- De aandoening
 - heeft geen gekende oorzaak
 - krijgt veel mediaaandacht (emotie)
- Het verhaal
 - begint met één van onze medische collega's (overtuigend)
 - start vaak na de implementering van een massavaccinatieprogramma (post hoc propter hoc)
 - De perceptie van associatiecoïncidentie stijgt hierdoor
- Het debat
 - is meestal zeer emotioneel
 - Moeilijk rationele argumenten gebruiken

Veiligheid van vaccins: lessen voor de toekomst

- Vertrouwen hebben
 - in de wetenschappelijke studies
 - in de gegevens van geneesmiddelen-bewakingssysteem (cfr. Rota-vaccin)
- Voldoende belang hechten
 - aan correct uitgevoerde epidemiologische studies
- Publiek en vaccinatoren voldoende informeren
 - over de vaccins en de ziekte
- Nood aan goed vaccin-bewakingssysteem
 - met betrouwbare gegevens



Universiteit Antwerpen

Centrum voor de
Evaluatie van
Vaccinaties

- Vertrouwen hebben
 - in de wetenschappelijke studies
 - in de gegevens van geneesmiddelen-bewakingssysteem (cfr. Rota-vaccin)
- Voldoende belang hechten
 - aan correct uitgevoerde epidemiologische studies
- Publiek en vaccinatoren voldoende informeren
 - over de vaccins en de ziekte
- Nood aan goed vaccin-bewakingssysteem
 - met betrouwbare gegevens

MBR - autisme

- « By the way, I observed side effects in both my daughter and my son within to weeks of their first dose of MMR at the age of 12 months ... »
- they both said 'Daddy' for the first time shortly afterwards and also soon started walking »

Heininger U. Arch Dis Child 2000; 83: 355

Universiteit Antwerpen



Nieuwe vaccins

Rotavirus
Humaan papilloma virus

Universiteit Antwerpen



Vlaams vaccinatieprogramma 2006-2007

2m	3m	4m	12m	15m	5-6 jr	11-12 jr	14-16 jr
DTaP1 IPV1 Hib1 HBV1	DTaP2 IPV2 Hib2 HBV2	DTaP3 IPV3 Hib3 HBV3		DTaP4 IPV4 Hib4 HBV4	DTaP5 IPV5		dTpa dT
PnCon		PnCon	PnCon			HBV1/2/3 MBR2	
Rota1	Rota 2	(Rota3)	MBR1	MenC			

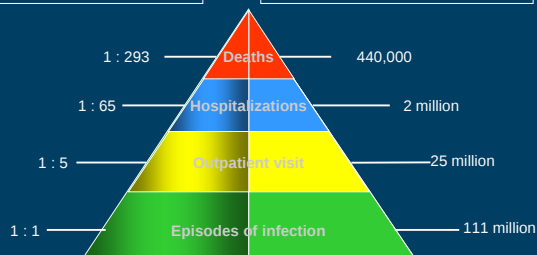


2.2 miljoen doden / jaar
= 4 doden / minuut

Global infectious disease

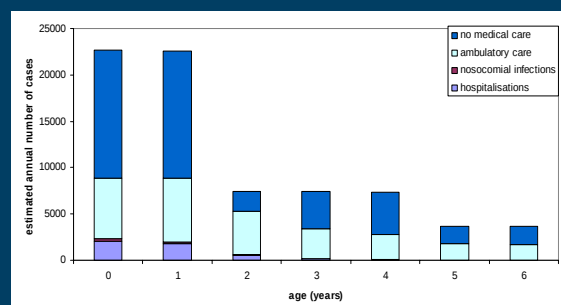
Risk of Particular Event
before the 5th birthday

Event occurrence per year
among children < 5 years of age

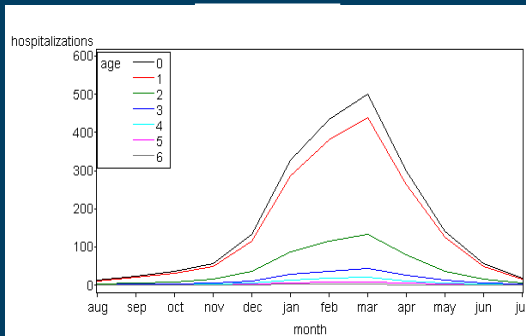


¹Parashar et al, Emerg Infect Dis 2003 9(5) 565-572

Annual number of RV episodes in Belgium, by age & by health care outcome



Annual number of RV hospitalisations in Belgium, by age & by month



Annual direct costs associated with RV disease in Belgium (in euros 2006)

Outcome	Mean (90% CI)	Database(s) used
Hospitalisations	3.8 million (2.3-5.6 m)	Carenet & CM survey
Nosocomial infections	0.9 million (0.4-1.6 m)	Carenet & literature
GP consultations with RV+ test	0.9 million (0.4-1.8 m)	CM survey
Pediatrician consultations	0.4 million (0.1-1.0 m)	CM survey
GP consultations without RV test	0.9 million (0.5-1.3 m)	CM survey
No medical care	0.8 million (0.2-1.5 m)	CM survey
TOTAL	7.7 mill (5.7-10.0 m)	

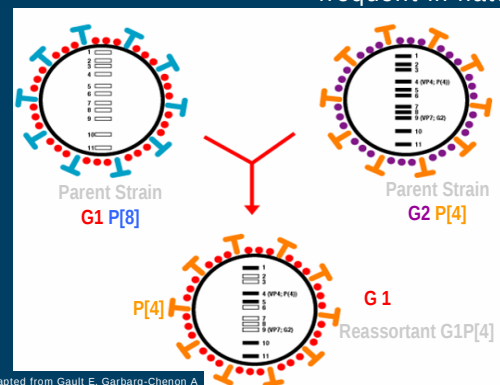
General Characteristics of Rotaviruses

- **Segmented RNA viruses**
- Numerous different rotavirus strains in animals and humans
- Humans are reservoirs for human strains
- Transmission from animals to humans may occur
- Genetic reassortments between animal and humans viruses are documented

Universiteit Antwerpen



Genetic Reassortment of Rotaviruses: frequent in nature^{1b,1d}



Adapted from Gault E, Garbarg-Chenon A. In: Les gastroentérites virales. 2002.

Rotavirus Vaccins

- **Monovalent**
 - Geattenueerde humane stammen
 - Stam 89-12 (RIX4414) Rotarix™
 - Neonatale stammen
- **Multivalent**
 - Gereassorteerde dierlijke-humane virussen
 - Bovien-humaan Rotateq™

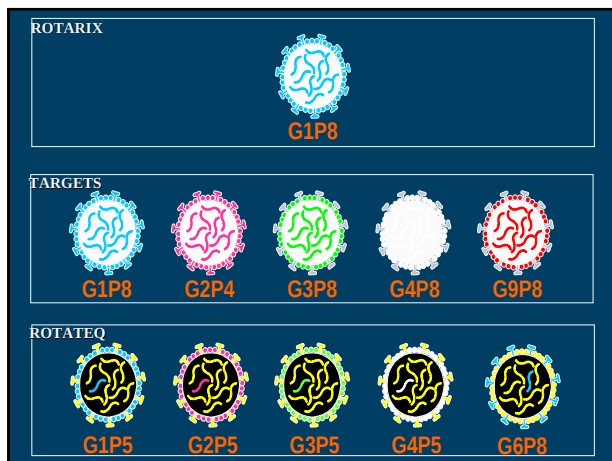
Universiteit Antwerpen



- **Rotateq:**
 - Reduction of hospitalization and emergency dept visits by 94.5%
 - Efficacy against any G1-G4 RVGE: 74%
 - Efficacy against severe RVGE: 98%
- **Rotarix:**
 - Efficacy against severe RVGE & hospitalization: 85%-100% (for more severe ones)

Universiteit Antwerpen





Aanbeveling HGR

- 1 maand interval respecteren tussen de vaccins
- Rotarix:
 - 2 dosissen op leeftijd 2 & 3 maanden
 - start vanaf week 6 is mogelijk
 - ORAAL
- Rotateq:
 - 3 dosissen op leeftijd 2, 3 & 4 maanden
 - start vanaf week 6 is mogelijk en niet later dan week 12
 - ORAAL
- Schema moet afgewerkt tegen leeftijd 6 maanden of tegen 24 weken!
- Co-administratie is mogelijk met hexavalent vaccin
- Geen inhaalvaccinatie!

Universiteit Antwerpen 

Onopgeloste vragen

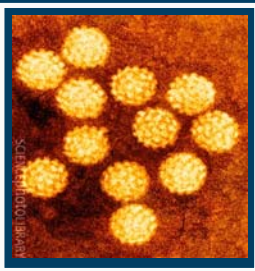
- Duur van bescherming
- Kruisbescherming
- Overeenstemming met circulerende stammen
- Perceptie van de veiligheid
- Immunogeniciteit & veiligheid voor immuun-gecompromitteerden, pre-term baby's, HIV-patiënten
- Uitscheiding van vaccin-virus?
- Stabiliteit (koude keten, hitte)
- Co-administratie (in het bijzonder met OPV)

Universiteit Antwerpen 

Vlaams vaccinatieprogramma 2007-2008

2m	3m	4m	12m	15m	5-6 jr	11-12 jr	14-16 jr
DTaP1 IPV1 Hib1 HBV1	DTaP2 IPV2 Hib2 HBV2	DTaP3 IPV3 Hib3 HBV3		DTaP4 IPV4 Hib4 HBV4	DTaP5 IPV5		dTpa dT
PnCon		PnCon	PnCon	MenC		HPV1/2/3 HBV1/2/3	
Rota1	Rota 2	(Rota3)	MBR1			MBR2	

Humaan papillomavirus



HPV capsids, approximately 55 nm in diameter

- DNA-virus
- Meer dan 100 types HPV
- Oorzaak van (genitale) wratjes
- 30-tal types kunnen de baarmoederhals infecteren
- Aanhoudende infectie met 'hoog-risico' HPV-types kan leiden tot baarmoederhalskanker

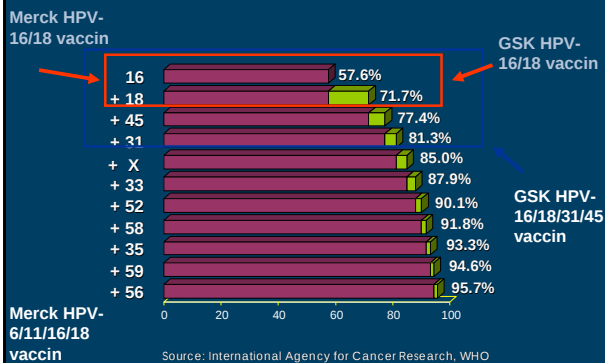
Image source: Dr Linda Stannard, UCT/Science Photo Library

Wijze van overdracht

- Elke seksueel actieve persoon loopt het risico blootgesteld te worden aan oncogene HPV types
- HPV wordt gewoonlijk overgedragen door huid-huid contact tijdens seksuele activiteit
- Condooms/barrières bieden geen complete bescherming

Universiteit Antwerpen 

Proportie van baarmoederhalskanker geassocieerd met HPV-types



Types HPV

- Laag risico mucosale:
 - 37 versch. types
 - Types 6 en 11: verantw voor 90% van de condylomata acuminata, ...
- Hoog risico mucosale:
 - Chronische infecties thv mucosa
 - CIN 1 (cervical intraepithelial neoplasm) of LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion)
 - CIN 2 of 3: = HSIL (High grade ...)
 - peniskanker
 - Types: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52

Universiteit Antwerpen



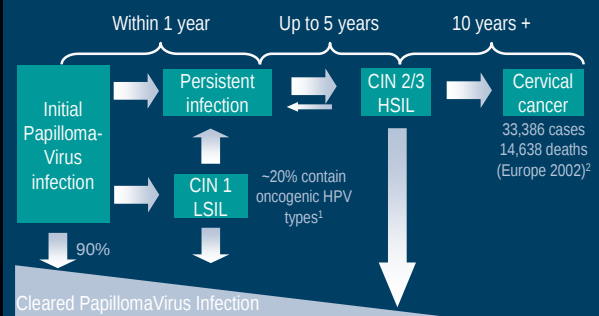
Kan een HPV-vaccin helpen ?

- Op dit moment kan een HPV infectie niet voorkomen of behandeld worden
- Een vaccin dat een aanhoudende infectie kan voorkomen, kan beschermen tegen verdere evolutie tot baarmoederhalskanker
- Mogelijke bijkomende voordelen
 - Controle op HPV-transmissie
 - Aanpassing screeningsprogramma's
 - Controle en preventie van genitale wratten

Universiteit Antwerpen



Progression from PapillomaVirus infection to cancer



Adapted from Syrjänen and Syrjänen, In: Papillomavirus infections in human pathology, Wiley & Sons, Chichester, 2000, p. 143-165.
CIN = cervical intraepithelial neoplasia, HPV = human PapillomaVirus, HSIL = high grade squamous intraepithelial neoplasia, LSIL = low-grade squamous intraepithelial neoplasia.
1. Clifford et al. In: Papillomavirus Conference 2004. 2. Ferlay et al. GLOBOCAN 2002 (EU) + Mousav. Switzerland + Iceland

Types vaccins

- VLP: virus like particles
 - Neutraliserende epitopen bevinden zich op het major capsid eiwit
 - Men brengt neutraliserende epitopen tot expressie via gisten, die vormen VLP's waarin neutraliserende epitopen goed tot expressie komen.
 - 16-18-6-11: Gardasil (met Al)
 - 16-18: Cervarix (met adjuvant AS04)

Universiteit Antwerpen



Types vaccins

- 16
- 16, 18
 - Veroorzaakt 50% van de CIN 1 en 70% van de CIN 2 en 3
- 16, 18, 31, 45
 - Veroorzaakt 85% van de gevallen van baarmoederhalskanker
- 16, 18, 6, 11
 - 6 en 11: veroorzaken 90% van de genitale wratten

Universiteit Antwerpen



Resultaten HPV-vaccinstudies?

- Studies met dergelijke kandidaatvaccins tonen dat:
 - een persistente infectie met HPV-16 en HPV-18 kan voorkomen worden via vaccinatie
 - Doeltreffendheid van meer dan 99%
 - reductie in incidentie van CIN 1-3 letfels
 - preventie van infecties met HPV 16 en 18
 - kandidaatvaccins goed verdragen worden
 - immuunrespons na vaccinatie > na infectie

Universiteit Antwerpen



- Meest gerapporteerde bijwerkingen:
 - Hoofdpijn: 23.2% (<24u)
 - Koorts: 13.1% (< 39°C)
 - Frekwenter bij de 10-15 jarigen
- lokale bijwerkingen (roodheid, pijn)
 - Meer bij de 16-23 jarigen
 - Mild tot matig

Universiteit Antwerpen



2 vaccins

- 1) Gardasil:
 - 3 dosissen: 0, 2, 6 maand
 - Goedgekeurd voor lftdsgr 9-26 jaar, en HPV naïef!
 - Op individuele indicatie > 26j
 - Samenstelling: HPV 6, 11, 16, 18
- 2) Cervarix:
 - oct 2007 goedgekeurd
 - 3 dosissen: 0, 1, 6 maand
 - voor 10-25 jaar, en HPV naïef.
 - Op individuele indicatie > 26j
 - Samenstelling: HPV 16, 18
- Beide zijn VPL-type vaccins:
 - Reassemblage van antigenen in viral like particles
- Beide geven kruisbescherming tegen o.a. HPV 31 en 45.

Universiteit Antwerpen



AANBEVELING HOGE GEZONDHEIDSRaad

- Bij introductie HPV-vaccinatie moet **baarmoederhalsscreening op een systematische wijze verder worden georganiseerd**
- **Algemene profylactische vaccinatie van jaarlijks één jaarcohort meisjes tussen 10 t.e.m. 13 jaar, volgens randvoorwaarden die nu gelden voor HBV vaccinatie van pre-adolescenten**
- **Bijkomende profylactische (inhaal)vaccinatie van volledige jaarcohortes tot en met de leeftijd van 15 jaar overwegen**

AANBEVELING HOGE GEZONDHEIDSRaad

- **Aanbod tot vaccinatie kan door behandelend arts aan vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die nog geen seksueel contact gehad hebben**
- **Behandelende arts oordeelt op individuele basis over zinvolheid van vaccinatie bij vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die reeds seksuele betrekkingen gehad hebben**
- **Registratie van resultaten baarmoederhalsscreening, HPV-vaccinaties, kankergevallen**
- **Bewaking van circulerende HPV-types om eventuele verschuiving naar andere HPV-types tijdig op te sporen**

Heeft HPV-vaccinatie zin bij jonge vrouwen die al een HPV-infectie met één van de vaccin-types hebben opgelopen?

- Er is geen bewijs van bescherming tegen een ziekte veroorzaakt door een HPV-type waarvoor de gevaccineerde bij aanvang van de vaccinatie positief (PCR of seropositief) was.
- HPV vaccinatie van HPV+ vrouw is veilig
- Personen die reeds voor vaccinatie een infectie met één of meer vaccingerelateerde HPV-typen hadden (bv. HPV16), werden beschermd (100% (95%CI: 55-100%)) tegen een klinische aandoening veroorzaakt door de overige HPV-typen in het vaccin (bv. HPV18) (= complementaire bescherming)

Ref:
Ferris D. Eurogin 2006;
Olsson S et al, Eurogin 2006
Villa LL et al, Vaccine 2006

Universiteit Antwerpen



Indicaties

- Geconfronteerd met verschillende HPV vaccins
- Doeltreffend voor verschillende zaken
- Effect op transmissie?
- Lange termijn effecten?
- Aanpassing screeningsprogramma's?

Indicaties

- Zal een boostervaccinatie nodig zijn?
- Hoeveel genotypes zouden er best in het vaccin opgenomen worden?
- Hoe ouders overtuigen om hun ado's tegen een SOL te vaccineren?
- Gaan we jongens alleen vaccineren om de verdere transmissie tegen te gaan?

Toekomstperspectieven

Nieuwe vaccins
Nieuwe indicaties / combinaties
Veilig injecteren
Injecties vermijden

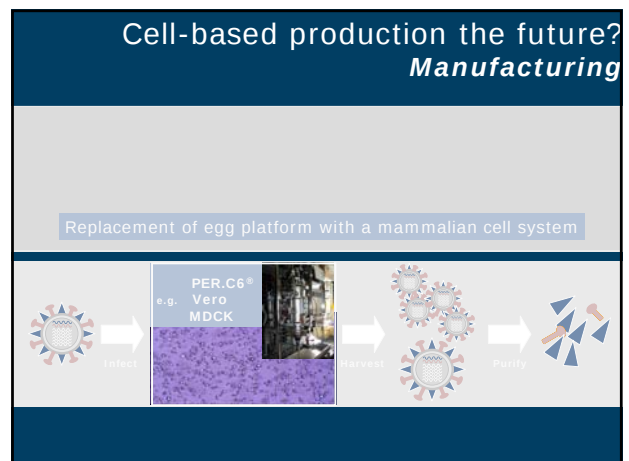
- Innovatie op vlak van:
 - Device – toedieningswijze
 - Dosis-sparende technieken
 - Orale vaccins, mucosale vaccins
 - Type vaccins en hulpstoffen
 - Toekomstige vaccins
 - Adjuvantia (dosis-sparend)
 - Productietechnieken
 - tijdsparend
 - Indicaties
 - Therapeutische vaccins



- De vrees voor de pandemisch griep heeft
 - Het onderzoek naar dosis-sparende systemen geboord
 - Het idee van pre-pandemische vaccinatie ontwikkeld
 - alternatieve productiemethodes van griepvaccins in een stroomversnelling gebracht

Intra-dermale griepvaccinatie

- Jaarlijks: september-OktOber-nOvember
- Normaal
 - In de spier (intramusculair)
 - 0,5 ml
- Nieuw
 - In de huid (**intradermaal**)
 - 0,1 ml
 - Voordeel:
 - 5 maal meer 'vaccin' aanmaken met zelfde hoeveelheid antigeen



Orale en mucosale vaccins

- Ontwikkeling van nasale griepvaccins
- Vaginale HPV vaccin applicatie
- Orale vaccins (zijn geen IM vaccins)
 - Planten gebruiken als **productie-eenheid**
 - Planten, fruit, groenten gebruiken als **toedieningsmiddel**
 - Via genetic engineering coderen planten bepaalde antigene eiwitten,
 - Transgene bananen die HBsAg tot expressie brengen
 - Transgene aardappelen die rota-Ag tot expressie brengen
 - na besmetting van planten/gewassen met een aangepaste virale vector, met expressie van antigenen als gevolg

Universiteit Antwerpen

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinatie

Vaccines are for dinner

David W. Pascual*
Department of Veterinary Molecular Biology, Montana State University, Bozeman, MT 59717-3610

Transgenic plants have been sought not only as bioreactors but also as potential scaffolds for oral vaccines. Tobacco was initially exploited for the successful expression of *Streptococcus mutans* surface protein A as a potential dental caries vaccine (1) and for hepatitis B surface antigen (2) as a vaccine bioreactor alternative for viral hepatitis B. Today, a number of edible plants (Table 1), including potatoes, tomatoes, maize, and soybeans, have been genetically modified to express a variety of vaccine targets, including hepatitis B surface antigen (2), Norwalk virus particles (3, 4), heat-labile enterotoxin B subunit (5, 6), and others (7-11) that can benefit both humans (12, 13) and livestock (14, 15).

genetic rice was stable for >18 months at room temperature or at 4°C. Because these obstacles, Nochi et al. show modest fecal IgA and serum anti-CTB anti-

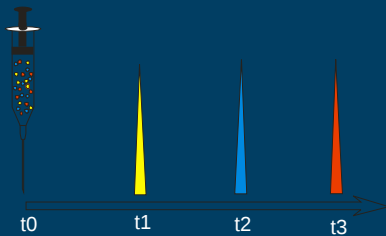
Table 1. Edible transgenic plant vaccines

Vaccine	Edible plant	Ref.
Norwalk virus particle	Potato	3
	Tomato	4
Heat-labile enterotoxin B subunit	Potato	5
	Maize	6
	Soybean	20
Cholera toxin B subunit	Rice	14
	Potato	21
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> fimbrial subunit	Soybean	11
Japanese cedar pollen peptide	Rice	19

Proc Nat Acad of Sciences 2007; 104: 10757-10758

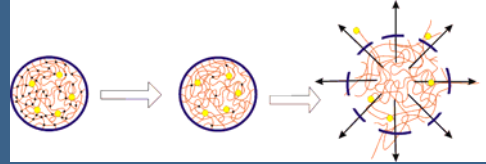
Self-Exploding Microcapsules

single shot vaccination to avoid booster



Self-Exploding Microcapsules

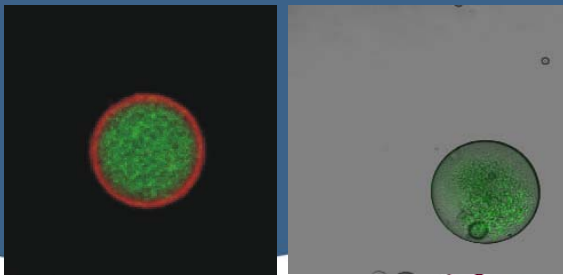
the concept



- degradable microgel core surrounded by a semi-permeable membrane
- microgel core degrades => increasing swelling pressure
- membrane ruptures

Self-Exploding Microcapsules

proof of concept



Universiteit Antwerpen

Centrum voor
Evaluatie van
Vaccines

