



Tekenencefalitis

Een groeiend infectieprobleem ?

Volgens het Europese Centrum voor ziektepreventie en -controle (ECDC) is tekenencefalitis een verontrustend probleem voor de volkgezondheid.

Tekenencefalitis ('*Tick-borne encephalitis*' of TBE) of FSME (*Frühsummer Meningo-enzephalitis*) is een infectie die voorkomt in streken waar besmette teken voorkomen die als vector voor het virus functioneren en van dieren die als gastheer voor de teken optreden.

Het verantwoordelijke virus behoort tot de familie van de *Flaviviridae*. Daarvan bestaan drie types:

- het westerse of Europese type dat endemisch voorkomt in West-, Centraal-, Oost- en Noord-Europa;
- het Siberische type dat voorkomt in Oost-Europa, Rusland en het noorden van Azië;
- het oosterse type dat endemisch is in het oosten van Rusland en in sommige delen van China en Japan.

De belangrijkste vectoren van het TBE-virus in Europa zijn teken uit de familie van de *Ixodidae*, vooral *Ixodes ricinus* (in gans Europa) en *Ixodes persulcatus* (in de Baltische staten, Rusland en Siberië).

De belangrijkste gastheer voor deze teken zijn kleine knaagdieren. De teken parasiteren ook op andere in het wild levende zoogdieren zoals everzwijnen, vossen, herten, hazen enz., en op huisdieren zoals katten, honden, geiten enz.

Inhoud

Tekenencefalitis p. 1 - 3 ▶

Teken p. 3 ▶

Rotavirus p. 3 - 5 ▶

HPV vaccinatie p. 6 - 8 ▶

Antivaccinatie p. 8 - 10 ▶

Inhoud

- Een groeiend infectieprobleem ?

- De ziekte van Lyme

- Vaccinatie voorkomt ziekenhuisopname

- Recente gegevens

- vaccineren of niet vaccineren : that's the question

Epidemiologie

Volgens het ECDC worden in Europa elk jaar duizenden gevallen van neuro-invasieve infecties bij mensen vastgesteld. Deze infectie neemt stilaan verontrustende proporties aan, mede gezien de toenemende verplaatsingen van mensen.

Het ECDC heeft meerdere epidemiologische gegevens over de periode 2000-2010 samengebracht. In die periode werden 17.741 gevallen gerapporteerd in 27 EU-landen en 3 andere Europese landen. Waarschijnlijk gaat het dan nog om een onderrapportage.

Een kwart van de gevallen werd vastgesteld in Tsjechië, 15% in Litouwen, 11% in Letland en Duitsland en 10% in Slovenië. Mannen worden vaker besmet dan vrouwen en het aantal infecties neemt toe met de leeftijd. De meerderheid van de besmettingen treedt op tussen juli en oktober.

In België werd geen enkel inheems geval gesignaleerd. De ziekte is hier niet endemisch, ondanks de gunstige klimatologische omstandigheden en de aanwezigheid van potentiële gastheren.

In 18 landen bestaat een surveillancesysteem en in 16 landen

bestaat er een meldingsplicht. In België berust de surveillance op de vrijwillige melding door peilartsen.

De voorbije decennia wordt niet alleen een toename van het aantal besmettingen vastgesteld, maar ook een geografische uitbreiding van de endemische zones in de richting van het noorden van Europa en naar hoger gelegen zones. Ook zijn nieuwe besmettingshaarden opgedoken. Het gaat met name om regio's in Oostenrijk, Zwitserland, het zuiden van Duitsland, Hongarije, Tsjechië, Slovaakse, Polen, Servië, Albanië, Rusland, Wit-Rusland, Oekraïne, Bulgarije, Roemenië, Zweden, Denemarken, Litouwen, Letland en Estland.

Een kaart met de endemische streken kan geraadpleegd worden op de website van het Tropisch Instituut (<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FSME%20kaart.pdf>) en op: www.zecken.de/index.php?id=502.

Er bestaan meerdere redenen voor deze uitbreiding: klimatologische en sociaal-economische veranderingen, herbebossing, wijzigingen in de leefomgeving en in de samenstelling van de wilde fauna (bv. de toename van het aantal hertachtigen). Een andere factor is de betere diagnose en registratie.

Kliniek

Tweederde van de infecties zijn asymptomatisch.

Het klassieke verloop van de ziekte bestaat uit twee fasen. In een eerste fase gaat de infectie gepaard met specifieke symptomen zoals koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierstijfheid, misselijkheid... Na een asymptomatisch interval wordt de tweede fase gekenmerkt door een aantasting van het centrale zenuwstelsel (meningitis, encefalitis, meningoencefalomyelitis, met paralyseën).

Bij het westerse type bedraagt de mortaliteit 0,5 à 2% en treden in ongeveer 10% van de gevallen neurologische restletsels op. Bij het oosterse type liggen de mortaliteit (20%) en de neurologische letsels veel hoger.

De diagnose gebeurt op basis van een dosering van specifieke anti-TBE antilichamen in het serum of het cerebrospinale vocht.

Er bestaat geen specifieke behandeling van deze infectie.

Preventie

Preventie betreft vooral mensen die zich in endemische gebieden op het platteland of in bossen begeven zoals wandelaars, trekkers (met fiets of te voet), kampeers, jeugdbewegingen, speleologen enz. Het risico is seizoensgebonden (van april tot oktober). Het risico op besmetting is relatief beperkt: men schat dat 1 teek op 20 tot 1000 drager is van het virus (afhankelijk van de streek, het seizoen, enz.). De vorm met klinische symptomen zou optreden bij 1 op 100 contacten met besmette teken.

Omdat het virus in de speekselklieren van de teek aanwezig is, kan de infectie overgebracht worden vanaf het ogenblik dat de teek zich op de huid heeft vastgezet om bloed te zuigen. Er kunnen wel nog enkele uren verlopen tussen het ogenblik dat de teek zich op de huid laat vallen en het ogenblik dat ze bloed

begint te zuigen. Meestal verloopt een teekbeet onopgemerkt omdat de teek een verdovend middel afscheidt op de plek waar ze bloed zuigt.

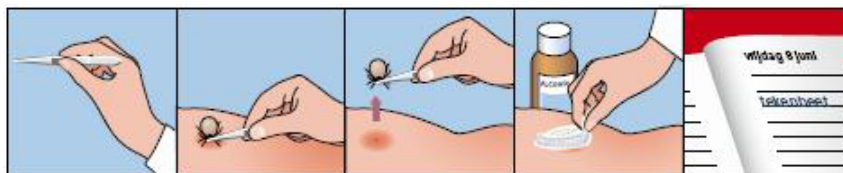
De preventie berust op twee elementen: het voorkomen van tekenbeten en vaccinatie.

Beschermingsmaatregelen tegen teken

- Draag gesloten schoenen.
- Draag een lange broek en stop de broekspijpen in de sokken.
- Draag kledij met lange mouwen die dicht aansluit om de hals.
- Controleer na elk verblijf in de

natuur (hoog gras, struikgewas, bos...) zorgvuldig de huid. Tekenen houden zich vooral op in huidplooiën en op behaarde huid.

- Verwijder teken bij voorkeur met een pincet of tekentang; probeer de teek zo dicht mogelijk op de huid bij de kop vast te houden tijdens het verwijderen. Beschadig de teek niet. Knijp bij het verwijderen niet in het achterlijf van de teek en trek er niet aan.
- Smeer de huid in met een insectenwerend middel op basis van DEET of icaridine. Die bieden slechts tijdelijk bescherming (enkele uren) en alleen op plekken die zijn ingesmeerd. Uw kleren kan u bestuiven met permethrine.



Vaccinatie

Er bestaat een vaccin: (FSME-IMMUN™ : 0,5 ml voor volwassenen (34,5 euro) en 0,25 ml Junior (29,64 euro) voor kinderen vanaf 1 tot en met 15 jaar. Het is op voorschrift beschikbaar in de apotheek. Het vaccin wordt door de meeste ziekenfondsen terugbetaald in de vrije aanvullende verzekering op voorlegging van het kasticket van de apotheek. Het vaccin wordt toegediend in een schema met drie intramusculaire injecties met een interval van 1 à 3 maanden tussen de eerste twee injecties; de derde dosis wordt 5 à 12 maanden later toegediend (bescherming van 90-95 % twee weken na de tweede dosis, men moet dus minstens 42 dagen rekenen vanaf de eerste dosis).

Na drie jaar is een rappel nodig voor een nieuwe risicoreis, en nadien om de

vijf jaar (behalve bij 60-plussers bij wie een rappel om de drie jaar nodig is). Indien het rappel langer dan 8 à 10 jaar geleden werd toegediend, is een volledige hervaccinatie nodig. In dringende gevallen kan een versneld schema gebruikt worden met twee injecties op dag 1 en dag 14. Toediening van één vaccindosis biedt onvoldoende bescherming (50-75 % na 4 weken). Men moet dus minstens 2 dosissen krijgen voor men afreist naar een risicogebied.

Prof A. Van Gompel
Dr. P. Trefois

Referenties:

- Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Technical report. ECDC. www.ecdc.europa.eu

- Gezondheidsadviezen voor reizigers; uitgave bestemd voor het medisch korps. Medasso 2012-2013
www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/fmedasso9.pdf
- Tick-borne encephalitis virus vaccines. P. N Barrett, D Portsmouth, H.J. Ehrlich chapter 34 – in Vaccines, 6th Edition By S. A. Plotkin, W. Orenstein and P.A. Offit. Elsevier Inc., 2013

Toestand in Oostenrijk

Voor de introductie van het vaccin (1980) werden in Oostenrijk jaarlijks tussen 300 en 700 mensen gehospitaliseerd voor een tekenencefalitis. Momenteel bedraagt de vaccinatiegraad in Oostenrijk 85% en worden nog maximaal 50 à 100 gevallen per jaar vastgesteld. De incidentie bij de niet-gevaccineerde populatie is daarentegen niet gedaald, wat erop wijst dat het virus nog altijd circuleert in de natuur.

Teken

De ziekte van Lyme

De ziekte van Lyme wordt overgedragen door teken die besmet zijn met de bacterie *Borrelia burgdorferi*. Deze bacterie leeft op kleine knaagdieren, zoogdieren en vogels. Het is de vaakst voorkomende vectorgebonden ziekte in Europa.

Niet iedereen die gebeten wordt door een teek krijgt de ziekte van Lyme. Daarvoor moet de teek minstens 12 tot 24 u op de huid gezeten hebben. Het is dus van groot belang om de teek zo snel mogelijk te verwijderen.

Kliniek

Bij ongeveer 2 tot 3% van de personen met een tekenbeet ontwikkelt de ziekte zich. In 60% van de gevallen treedt na de beet een rode, ringvormige uitslag (erythema migrans) op. Na enige tijd kunnen er griepachtige verschijnselen

optreden zoals hoofdpijn, keelpijn, vermoeidheid en koorts. In dit stadium wordt de ziekte behandeld met antibiotica.

Doorgaans kent de ziekte een mild verloop, maar complicaties komen voor. Deze kunnen leiden tot een chronische vorm van de ziekte van Lyme die gepaard gaat met huidletsels, neurologische verwickelingen en gewrichtsletsels (chronische artritis). Er bestaat geen vaccin tegen de ziekte van Lyme.

Epidemiologie

Teken die besmet zijn met *Borrelia burgdorferi* komen in heel België voor, maar vooral in de provincies Luxemburg, Limburg en Vlaams-Brabant.

Uit gegevens van het Referentiecentrum voor *Borrelia burgdorferi* blijkt dat jaarlijks ongeveer 500 mensen besmet worden. De nationale incidentie bedroeg in 2011 5,15 per 10.000 inwoners. Dit is een stijging met 9,35% in vergelijking met 2010. In de provincies Luxemburg en Vlaams-Brabant steeg de incidentie met 34,8%.

In de periode 2008-2009 bedroeg de incidentie van tekenbeten waarvoor een huisarts geconsulteerd werd 18,65 per 10.000 inwoners. Er was geen verschil tussen Vlaanderen en Wallonië. De hoogste incidenties werden gemeten in Luxemburg (49,34) en Limburg (43,71). De leeftijdsgroepen die het vaakst gebeten werden door een teek waren de 5-14 jarigen, de 55-64 jarigen en de 70-79-jarigen.

In de periode 2008-2009 consulteerde 9,02 per 10.000 inwoners hun huisarts voor erythema migrans. De oost-west-gradiënt was hier, net als bij tekenbeten zichtbaar, met de hoogste incidenties in Limburg (22,54) en Luxemburg (12,91).

Deze incidentiecijfers zijn niet toegenomen ten opzichte van 2003-2004. In onze buurlanden is wel een duidelijke toename merkbaar van tekenbeten en de ziekte van Lyme. Onderzoek in

Duitsland toont aan dat het incidentiecijfer van Lyme borreliosis meer dan verdubbeld is de laatste jaren (van 17,8 per 100.000 personen in 2002 naar 37,3 per 100.000 personen in 2006). Ook cijfers in Nederland tonen een sterke stijging aan van het aantal huisartsenconsultaties voor tekenbeten of erythema migrans. In 1994 consulteerden 191 per 100.000 personen hun huisarts voor een tekenbeet terwijl dit cijfer in 2009 al toegenomen was tot 564 per 100.000. Ook het aantal consultaties voor erythema migrans nam toe van 39 per 100.000 in 1994 tot 134 per 100.000 gevallen in 2009. Rekening houdend met deze cijfers kunnen men besluiten dat België (voorlopig) gespaard blijft.

Referenties:

- Vanthomme K, Nathalie Bossuyt N., Nicole Boffin N & Van Casteren V. Epidemiologie van de ziekte van Lyme vastgesteld door huisartsen in 2008 en 2009. Vlaams Infectieziektenbulletin, 2011, 1.
<http://www.infectieziektebulletin.be/default-Subsite.aspx?id=27925#.UUGzdYWJWMI>
- www.zorg-en-gezondheid.be/teken.aspx
- www.wiv-isp.be/epidemiologie/epinl/plabnl/info_lyme.htm
- https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/borrelia_burgdorferi_lyme_disease/Rapporten/Forms/AllItems.aspx
- www.infectieziektebulletin.be/default-Subsite.aspx?id=27904#.UUXMY4WJ-WMJ%20
- http://meduni09.edis.at/eucalb/cms_15/index.php

Rotavirus

Vaccinatie voorkomt ziekenhuisopname

Vaccinatie tegen het rotavirus is een effectieve manier om ziekenhuisopname van jonge kinderen wegens een gastro-enteritis te voorkomen. Dit blijkt uit een studie in 39 Belgische ziekenhuizen.

Rotavirus is de belangrijkste oorzaak van ernstige acute gastro-enteritis bij zuigelingen en jonge kinderen. Bijna alle kinderen maken de infectie minstens één keer door vóór de leeftijd van 5 jaar, met een piekincidentie bij kinderen tussen 4 en 23 maanden. In westerse landen is een gastro-enteritis door het rotavirus (RVGE) zelden dodelijk, maar het is wel een belangrijke reden waarom jonge kinderen moeten worden gehospitaliseerd. In de periode 2000-2006, vóór de vaccins beschikbaar waren, werden in België naar schatting jaarlijks 5.600 kinderen onder 7 jaar opgenomen in het ziekenhuis, en waren er 26.800 ambulante raadplegingen voor gastro-enteritis door rotavirus. Bij de kinderen die in een ziekenhuis werden opgenomen, was bijna 50% jonger dan 1 jaar en 38 % tussen 1 en 2 jaar.

Er bestaan momenteel **twee oraal toe te dienen vaccins**: Rotarix™, een monovalent humaan vaccin (2 dosissen op 8 - 12 weken), en Rotateq™, een pentavalent menselijk-dierlijk vaccin (3 dosissen op 8 - 12 - 16 weken). Diverse grootschalige klinische studies hebben aangetoond dat beide vaccins een zeer grote werkzaamheid (efficacy) hebben in het voorkomen van acute gastro-enteritis door het rotavirus. België was in oktober 2006 een van de eerste Europese landen dat vaccinatie tegen het rotavirus opnam in de aanbevolen vaccinatiekalender voor zuigelingen. Sinds november 2006 wordt het gedeeltelijk terugbetaald door

de ziekteverzekering. Hierdoor was de context in België omstreeks 2008 geschikt om na te gaan in welke mate de werkzaamheid in klinische studies zich zou vertalen in doeltreffendheid op het terrein (field effectiveness). De vaccinatiegraad was immers op enkele jaren tijd snel toegenomen en ligt nu boven 90%.

Ziekenhuisstudie

Aan deze multicentrische, prospectieve case-controle studie namen 39 at random geselecteerde Belgische ziekenhuizen met een pediatrie afdeling deel. Zij vertegenwoordigen ongeveer een derde van alle pediatrie afdelingen, met 1037 van de 2787 pediatrie bedden.

In totaal werden tussen februari 2008 en juni 2010 4.742 kinderen met gastro-enteritis gescreeend voor deelname aan de studie. Bij een sneltest op een stoelgangstaaltje (n=4.138) testte 16% van de kinderen positief op rotavirus. Uiteindelijk werden 215 kinderen die in het ziekenhuis waren opgenomen met een door PCR bevestigde gastro-enteritis door het rotavirus, weerhouden voor de analyses. Tevens werden 276 controles geïncludeerd van dezelfde leeftijd die om een andere reden in hetzelfde ziekenhuis verbleven of er ambulant werden verzorgd. Alle kinderen waren 14 weken of ouder en geboren na 1 oktober 2006, dus oud genoeg om onder terugbetalingsvoorwaarden tegen het rotavirus gevaccineerd te zijn.

Van de kinderen die waren opgenomen met een rotavirus gastro-enteritis had 48% tenminste 1 vaccindosis gekregen. In de controlegroep was dit 91%. Vaccinatie gebeurde in 92% van de gevallen met het monovalente vaccin.

Het gebruik van PCR op de stoelgangstalen liet niet alleen toe om de aanwezigheid van het rotavirus te confirmeren. Daarnaast werd ook **het genotype van het rotavirus** bepaald, en

werd nagegaan of het al dan niet ging om een **co-infectie** met adenovirus, astrovirus en/of norovirus.

- Bij 52% (n=111) van de met PCR bevestigde gevallen van gastro-enteritis door rotavirus betrof het genotype G2P[4], 4% (n=52) G1P[8], 9% (n=20) G4P[8], 7% (n=16) G3P[8], en 5% (n=11) G9P[8].

- Bij 25% van de met PCR bevestigde gevallen was er ook sprake van een co-infectie met adenovirus, astrovirus en/of norovirus.

Doeltreffendheid van het vaccin

Om de doeltreffendheid van het vaccin te meten om een ziekenhuisopname voor gastro-enteritis door rotavirus te voorkomen, werden in de primaire analyse twee groepen met elkaar vergeleken:

- enerzijds volledig gevaccineerde (met 2 dosissen van het monovalente vaccin) (n=70) en niet-gevaccineerde (n=90) kinderen met gastro-enteritis,
- anderzijds volledig gevaccineerde (n=179) en niet-gevaccineerde (n=19) controles.

- De doeltreffendheid van 2 dosissen van het monovalente vaccin bedroeg 90% (81 tot 95%).

- Bij kinderen tussen 3 en 11 maanden was dit 91% (75 tot 97%), ≥12 maanden 90% (76 tot 96%).

- Bij kinderen met een ernstige gastro-enteritis (≥11 op de Vesikari-schaal) was de doeltreffendheid 91% (80% tot 96%)

- In de analyse was de effectiviteit van tenminste 1 vaccindosis 91% (82% tot 95%) voor beide vaccins.

- De doeltreffendheid van 2 dosissen van het monovalente vaccin veranderde weinig in subanalyses volgens genotypes of volgens co-infectie.

- De doeltreffendheid bedroeg 95% (78% tot 99%) tegen het vaccin-genotype G1P[8], en 85% (64% tot 94%) tegen G2P[4]. Dergelijke

kruisbescherming is belangrijk gezien het grote aantal rotavirusstammen.

- De doeltreffendheid van vaccinatie was 86% (52% tot 96%) in geval van co-infectie met minstens één van de onderzochte virussen (adenovirus, astrovirus en/of norovirus), tegenover 91% (81% tot 96%) wanneer geen co-infectie aanwezig was.

De doeltreffendheid van het monovalente vaccin blijkt in een Belgische populatie iets hoger te liggen dan in studies bij een armere bevolking in El Salvador en Brazilië (76% minder hospitalisaties) en in Malawi en Zuid-Afrika (61% minder episodes van ernstige gastro-enteritis). Onderzoek moet uitwijzen wat hiervan de oorzaak is: (onder)voeding, borstvoeding op het ogenblik van de vaccinatie, onderliggende medische condities, verschillen in virale epidemiologie...

In tegenstelling tot studies in Latijns-Amerika en Centraal-Australië wordt in deze studie geen verminderde doeltreffendheid van het vaccin in het tweede levensjaar vastgesteld: de resultaten bij kinderen van 3-11 maanden en van 12 maanden of ouder zijn vergelijkbaar.

■ Wat leren we uit deze resultaten?

- Slechts 16% van de ziekenhuisopnames voor gastro-enteritis waren te wijten aan rotavirus (positieve sneltest). Vóór de introductie van het vaccin was dat 58%. Dat betekent dat dankzij de vaccinatie (bij een geschatte vaccinatiegraad van 90% en een effectiviteit van 90%) elk jaar naar schatting ongeveer 4.600 kinderen jonger dan 7 jaar niet meer in het ziekenhuis moeten worden opgenomen. Deze gegevens komen overeen met de vermindering van het aantal bevestigde gevallen van rotavirus gastro-enteritis in België sinds de vaccinatie.

- Rotavirus gastro-enteritis was verantwoordelijk voor de hospitalisatie van

6,6% van de zuigelingen tussen 3 en 5 maand in de deelnemende ziekenhuizen.

Dit is vergelijkbaar met de toestand vóór vaccinatie in andere Europese landen. Dit onderstreept de noodzaak om in deze jonge leeftijdsgroep tijdig te vaccineren (vanaf 8 weken zoals aanbevolen).

■ Besluit

Deze resultaten tonen aan dat het vaccin tegen rotavirus zeer effectief is om hospitalisatie voor gastro-enteritis door rotavirus te voorkomen, zelfs bij een hoge prevalentie van genotype G2P[4] en virale co-infectie. Door de vaccinatie moeten elk jaar naar schatting 4600 kinderen jonger dan 7 jaar niet meer in het ziekenhuis worden opgenomen

Referentie:

Braeckman et al, BMJ 2012;345:e4752 doi: 10.1136/bmj.e4752

Rotavirusinfecties in kinderdagverblijven

Kind&Gezin werd vroeger frequent geconfronteerd met rotavirusinfecties in kinderdagverblijven. Sinds de invoering van het vaccin zijn geen nieuwe gevallen meer gesignaleerd.

HPV vaccinatie

Recente gegevens

Recente gegevens van het ECDC¹ bevestigen dat de huidige vaccins tegen het humaan papillomavirus veilig zijn, goed worden verdragen en efficiënt zijn in het voorkomen van persisterende infecties, en van pre-cancereuze en canceuze letsels ten gevolge van de serotypes opgenomen in het vaccin. Ze bieden ook een zekere mate van kruisbescherming tegen andere serotypes. Het ECDC benadrukt de noodzaak van het behoud van screeningsprogramma's om via een uitstrijkje baarmoederhalskanker in een vroeg stadium op te sporen.

Momenteel zijn er twee HPV-vaccins beschikbaar op de Europese markt: het quadrivalente Gardasil® van Sanofi Pasteur MSD (in sommige landen wordt ook Silgard® door Merck Sharp & Dohme gecommmercialiseerd), en het bivalente Cervarix® van GlaxoSmithKline Biologicals. Het gaat in beide gevallen om geïnactiveerde vaccins. Het registratiedossier toont een goed veiligheidsprofiel en een goede bescherming tegen de HPV-types 16 en 18 die een hoog kankerrisico inhouden: men acht ze verantwoordelijk voor 73% van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa.

HPV-vaccinatie in de E.U.

22 van de 29 Europese landen hebben aanbevelingen met betrekking tot de HPV-vaccinatie. In 19 landen bestaan veralgemeende HPV-vaccinatieprogramma's. 10 landen organiseerden ook een inhaal-vaccinatie. De modaliteiten en de leeftijd waarop gevaccineerd wordt verschillen van land tot land. Alleen in Oostenrijk wordt de vaccinatie van zowel jongens als meisjes aanbevolen. Ook de vaccinatiegraad schommelt van land tot land: ongeveer 80% in het Verenigd Koninkrijk en Portugal, tussen 50 en 60% in Italië en Denemarken, minder dan 30% in Frankrijk, Luxemburg en Noorwegen.

In Vlaanderen bedraagt de vaccinatiegraad 83,5% (alle 3 de dosissen) bij de meisjes in het eerste jaar secundair. 87% van de meisjes heeft minstens één dosis gekregen.

Het quadrivalente vaccin beschermt bovendien tegen HPV-serotypes 6 en 11 die verantwoordelijk zijn voor het merendeel van de genitale wratten. In grote fase III tests is aangetoond dat beide vaccins meer dan 90% van de precancereuze letsels, die veroorzaakt worden door de serotypes 16 en 18, kunnen voorkomen bij patiënten die niet eerder geïnfecteerd waren met een van deze beide HPV-types.

Werkzaamheid en veiligheid

Bi-en quadrivalent vaccins

Een systematische review en meta-analyse gepubliceerd in 2011² heeft de werkzaamheid en de veiligheid van de HPV-vaccins (bi- en quadrivalent) geëvalueerd op basis van studies gepubliceerd vóór 31 juli 2009. Daarvoor werden zeven gecontroleerde gerandomiseerde studies geselecteerd. Het belangrijkste criterium om de werkzaamheid te evalueren was de preventie van hoge graad letsels in de baarmoederhals, van adenocarcinomen of carcinomen in situ. Persisterende infecties vormden een intermediaire indicator. De studies hadden betrekking op 44.142 vrouwen wereldwijd. De analyse toont dat de vaccins veilig zijn en goed worden getolereerd en dat ze efficiënt zijn om persisterende infecties en aandoeningen van de baarmoederhals die te wijten zijn aan de HPV-types die in de vaccins te voorkomen.

Bivalent vaccin

Een Japanse studie en de actualisatie van gegevens uit enkele lopende studies die uitsluitend betrekking hebben op het bivalente vaccin en die in 2009, 2010 en 2012^{3,4,5,6,7} werden gepubliceerd, bevestigen de doeltreffendheid van dit vaccin. Deze bedraagt

- 100% voor CIN3+ letsels geassocieerd met HPV-types 16 en 18 bij personen die op het ogenblik van de vaccinatie niet geïnfecteerd waren met HPV ('HPV-naïef') en
- 93% voor CIN3+ letsels ongeacht het HPV-type aanwezig in het letsel, inclusief letsels zonder ADN van HPV bij HPV-naïeve personen. Deze studies tonen ook een kruisbescherming tegen vooral de HPV-types 33, 31, 45 en 51. Zo bedroeg de kruisbescherming tegen CIN2+ letsels geassocieerd met 12 HPV-types d'HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68) die niet in het vaccin zijn opgenomen bij HPV-naïve personen 56,2% (IC 37,2 - 69,9), ongeacht of er sprake was van een co-infectie met HPV 16 of 18. Tegen CIN3+ letsels bedroeg deze kruisbescherming 91,4 (IC 65 - 99). Deze studies bevestigen ook de veiligheid van het vaccin. Belangrijk is aan te stippen dat deze studies werden uitgevoerd bij jonge vrouwen die gemiddeld 7,3 jaar geleden werden gevaccineerd.

Onduidelijkheid

Er bestaat nog onduidelijkheid over de duur van de bescherming en de noodzaak van een eventueel rappel. Gegevens over de immunogeniciteit op de lange termijn tonen aan dat het gehalte antilichamen zeven jaar na vaccinatie meestal hoger ligt dan na een natuurlijke infectie. De gehalten aan antilichamen dalen sterk in de eerste twee jaren na vaccinatie, nadien vertraagt de daling. Verdere studies over de bescherming op de lange termijn en de immunogeniciteit van de vaccins zijn nodig om hun impact op de volksgezondheid te kunnen evalueren.

■ Economische evaluaties

Vershillende complexe modellen zijn ontwikkeld om de kosten-baten van beide vaccins te evalueren. Ze zijn gebaseerd op uiteenlopende hypothesen en op gegevens die van land tot land verschillen. Een vergelijking tussen het bivalente en het quadrivalente vaccin wordt bemoeilijkt door de verschillende eigenschappen van beide vaccins. Rekening houdend met de morbiditeit van ano-genitale wratten komen de modellen tot het besluit dat het bivalente vaccin 20 tot 42 Euro per dosis goedkoper moet zijn dan het quadrivalente vaccin om even rendabel te zijn^{8 9 10}.

■ Vaccinatie van jongens en jonge mannen

Regelmatig wordt de idee geopperd om ook jongens op te nemen in vaccinatieprogramma's tegen HPV. Argumenten pro zijn de preventie van aandoeningen die veroorzaakt worden door HPV, zoals condyloma, mond- en anale kankers. De veralgemeende vaccinatie van jongens zou ook de impact van de vaccinatie van meisjes versterken door een kudde-immuniteit (*herd immunity*). Alle studies in dit verband werden uitgevoerd met het quadrivalente vaccin. Deze studies zijn van recente datum en de resultaten zijn nog beperkt. In dit stadium wijzen deze studies op een uitstekende immuunrespons die zelfs hoger ligt dan bij meisjes. Het vaccin wordt ook goed verdragen en is veilig^{11 12}. Een studie over de bescherming tegen condyloma acuminata en anale dysplasie suggereert een preventieve bescherming, maar de resultaten waren statistisch niet significant¹³. Socio-economische studies die de kosten-baten hebben onderzocht van een veralgemeende vaccinatie van jongens, lijken eerder negatief. Deze studies moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege de vele onbekenden

(duur van de vaccinale bescherming, interactie met de vaccinale couverture van meisjes, preciese incidentie van de morbiditeit door HPV bij mannen, enz.). In de komende jaren wordt de vaccinatie van jongens verder onderzocht. De vaccinatie van homoseksuele mannen lijkt op basis van de huidige studies wel kosten-effectief te zijn.

■ Vaccinatieschema's

Momenteel worden volgende schema's aanbevolen : op 0 - 1 - 6 tot 12 maanden voor CervarixTM en op 0 - 2 - 6 tot 12 maanden voor GardasilTM. Het feit dat drie vaccins moeten toegediend worden over een periode van 6 maanden verklaart in belangrijke mate de kostprijs en de zwakke vaccinatiegraad in een aantal landen. De resultaten van een recente klinische studie openen perspectieven voor een herziening van dit schema. Deze studie met het bivalente vaccin toont aan dat er na 4 jaar opvolging geen statistisch significant verschil is tussen meisjes die 1 of 2 dosissen en meisjes die 3 dosissen hadden ontvangen. Deze resultaten moeten uiteraard nog bevestigd worden in andere studies en over een langere periode¹⁴.

■ Aanvaarding van de vaccinatie

Omdat de meeste Europese vaccinatieprogramma's de vaccinatie aanbevelen op de leeftijd van 10-14 jaar, is toestemming van de ouders vereist. Dat ligt soms moeilijk. Meerdere factoren kunnen de aanvaarding van dit vaccin beïnvloeden.

- De vrees voor ongewenste bijwerkingen wordt in sommige media aangewakkerd. Het is daarom belangrijk dat correct informatie over de voordelen en eventuele bijwerkingen van het vaccin wordt gegeven.
- Sommige ouders en opvoeders vrezen dat de vaccinatie een invloed kan hebben op het seksuele gedrag van jonge meisjes (grotere permissiviteit, vals gevoel van bescherming tegen SOA, enz.). Een retrospectieve cohortestudie gepubliceerd in *Pediatrics* ontkracht deze vrees¹⁵. Een groep van 493 jonge meisjes die gevaccineerd waren werd vergeleken met 905 niet-gevaccineerde leeftijdsgenoten wat betreft zwangerschap, raadpleging voor SOA en voor anticonceptiva. De HPV-vaccinatie op de leeftijd van 11-12 jaar was niet geassocieerd met een verhoogde seksuele activiteit.

De veralgemeende HPV-vaccinatie in België

- Federatie Wallonië-Brussel: het bivalente vaccin (CervarixTM) wordt sinds 2012 gratis ter beschikking gesteld voor de vaccinatie van meisjes in het tweede jaar van het secundair onderwijs of die 13-14 jaar oud zijn en in het bijzonder onderwijs zitten.
- In 2013 richtte de vaccinatie buiten de PMS en de *Services de Promotion de la Santé à l'Ecole* zich tot meisjes geboren in 1999 en 2000.
- In de Vlaamse Gemeenschap wordt sinds 2010 het quadrivalente vaccin (GardasilTM) gratis ter beschikking gesteld voor de vaccinatie van meisjes in het 1ste jaar secundair of die 12 jaar oud zijn.
- De ouders van alle kinderen die in aanmerking komen voor gratis vaccinatie worden door de schoolgeneeskunde op de hoogte gesteld. De ouders zijn vrij in de keuze van de vaccinator. De vaccins kunnen toegediend worden door de schoolarts of de behandelende arts. In het laatste geval moet wel een consultatie worden betaald.
- De vaccinatie bestaat uit toediening van drie dosissen, intramusculair (*m. deltoïdus*) tijdens het schooljaar.
- Het vaccin wordt door het Riziv terugbetaald voor meisjes van 12 tot 18 jaar. Het remgeld bedraagt 11,60 € (7,70 € in geval van verhoogde terugbetaling).

Incidentie baarmoederhalskanker
Baarmoederhalskanker is wereldwijd de belangrijkste vorm van kanker bij vrouwen na borstkanker. In België, net als in de meeste westerse landen, ligt de incidentie veel lager. Die wordt geschat op 13 à 14 op 100.000. Het cumulatieve risico om vóór de

leeftijd van 75 jaar gediagnosticeerd te worden met baarmoederhalskanker schommelt dus rond de 1%. De mortaliteit-incidentieratio bedraagt 33, wat betekent dat 1 op de 3 vrouwen met baarmoederhalskanker aan die kanker overlijdt.

Antivaccinatie

Vaccineren... of niet vaccineren: that's the question

Human Immunology gaat in een recent artikel in op de argumenten tegen vaccinatie, een onderwerp dat ook al geregeld aan bod is gekomen in Vax Info.

De auteurs herinneren eraan dat het verzet tegen vaccinaties even oud is als de vaccinatie zelf. In 1850 werd in Groot-Brittannië een liga opgericht die zich verzette tegen de veralgemeende pokkenvaccinatie. In de daaropvolgende jaren ontstonden gelijkaardige organisaties in andere Europese landen en in de Verenigde Staten. De argumenten tegen vaccinatie blijven grosso modo dezelfde: het geloof dat vaccinatie meer schade veroorzaakt dan de ziekte zelf, dat het vaccin zeer giftige stoffen bevat, dat het in tegenstelling tot de infectie zelf geen blijvende immuniteit oplevert.

Communicatie

De communicatie van de antivaccinatiegroepen is echter sterk geëvolueerd. Ze presenteren zich bijvoorbeeld niet langer als antivaccinatiegroep, maar gebruiken namen zoals 'Generation Rescue', 'Global Research', 'Moms against mercury', 'The informed parent', 'National Vaccine Information Center', 'Vaccination Liberation'. Bij ons gaat het bijvoorbeeld om de Belfort Group, de Vereniging voor Vaccinatievrijheid, de Zelfhulpgroep Vaccinatieschade, de vzw Preventie Vaccinatieschade, de Nederlandse 'Vereniging Kritisch Prikken' en 'Initiative citoyenne' in de Franse Gemeenschap. Op die manier wordt de antivaccinatieboodschap verpakt in een discours dat zich beroept op algemeen aanvaarde waarden. Het debat tussen wetenschappelijke

	Jaarlijkse incidentie baarmoederhalskanker	Jaarlijkse mortaliteit baarmoederhalskanker
Wereldwijd	529 828	275 128
Ontwikkelde landen	76 507	33 159
Ontwikkelingslanden	453 321	241 969
België	667	275

Referenties:

- European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
- Lu B, Kumar A, Castellsague, Giuliano. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis 2011 Jan 12; 11:13.
- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer. 2010 Jul;20(5):847-55.
- De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. Vaccine. 2010 Aug 31;28(38):6247-55.
- GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X for the HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan 13(1):89-99.
- Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P for the HPV PATRICIA Study Group. Cross protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by nonvaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan 13(1):100-10.
- Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. Eur J Public Health 2010;20:213-9.
- Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. BMJ. 2011 Sep 27;343:d5775
- Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. Vaccine 2007;25:5399-408.
- Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. J Adolesc Health. 2009 Jan;44(1):33-40.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 viruslike particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 Nov;118(5):2135-45.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al; for the CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011 Sep
- Robert A, Bednarczyk, Robert Davis, Kevin Ault, Walter Örenstein, and Saad B. Omer. Sexual Activity-Related Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination of 11- to 12-Year-Olds Pediatrics peds.2012-1516; published ahead of print October 15, 2012, doi:10.1542/peds.2012-1516

experts en de antivaccinatie-lobby, die elke wetenschappelijke methode en literatuur gebaseerd op peer-review en Evidence Based Medicine afwijst, is vaak surrealistisch te noemen. Volgens de auteurs van dit artikel heeft het dan ook weinig zin om deze antivaccinatie-groepen op basis van wetenschappelijke argumenten te overtuigen van de voor- en nadelen van vaccinatie.

Artsen kunnen echter wel een actieve rol spelen door het publiek, en meer bepaald ouders en beleidsmakers, goed te informeren aan de hand van wetenschappelijke argumenten.

■ Argumenten tegen vaccinatie

Er worden uiteenlopende argumenten tegen vaccinatie gebruikt.

- De vermeende of reële, maar uiterst zeldzame bijwerkingen van vaccinatie.
- Onwetendheid of onbegrip over de basisprincipes van vaccinatie, vaak gekoppeld aan een naïef geloof in simplistische argumenten tegen vaccinatie.
- De weigering om gepubliceerde wetenschappelijke gegevens te aanvaarden, waarbij soms zelfs allerhande complottheorieën worden opgevoerd.
- Het kritiekloos aanvaarden van allerlei beweringen van alternatieve genezers en andere 'gezondheidsgoeroes'.
- Een persoonlijke ervaring met een echt of vermeend ongewenst effect van vaccinatie bij een verwante, wat uitmondt in een persoonlijke kruisvaart.

Het artikel gaat uitgebreid in op een basisargument van de antivaccinatie-lobby, met name dat vaccinatie onveilig zou zijn. Deze bewering is gebaseerd op drie veronderstellingen :

- het overbelasten van het immuunsysteem,
- de onaanvaardbare stijging van het aantal auto-immuunziekten,
- de inferieure vaccinale bescherming in vergelijking met een natuurlijke infectie.

■ Overbelasting van het immuunsysteem

Kinderen zouden te veel vaccins krijgen waardoor hun immuunsysteem overbelast wordt. Deze bewering gaat ervan uit dat het menselijk organisme niet in staat is om te reageren op een hoog aantal vaccinale antigenen.

Kinderen zouden met name te vroeg gevaccineerd worden, op een ogenblik dat hun immuunsysteem nog niet gerijpt is, waardoor ze een 'cytokine-storm' moeten doorstaan wat aanleiding is tot ongewenste effecten.

Dat word in dit artikel weerlegd.

- Kinderen worden vanaf de geboorte geconfronteerd met een veelheid aan micro-organismen waarvan de antigenenlading zowel in kwantiteit als diversiteit veel hoger ligt dan de vaccinale antigenen.
- De werking en de veiligheid van gecombineerde vaccins worden uitgebreid getest voor ze op de markt komen. Ze worden ook vergeleken met de monovalente vaccins. Deze studies hebben nooit enige aanwijzing voor een immunitaire overbelasting aangetoond.
- De postmarketing studies die de veiligheid van vaccins opvolgen, en waarbij vele duizenden en zelfs miljoenen kinderen worden bestudeerd, hebben evenmin enige aanwijzing voor een immunitaire overbelasting aangetoond.
- De vaccinale antigenen waaraan kinderen vandaag blootgesteld worden, is veel lager dan vroeger. Het pokkenvaccin uit het begin van de 20ste eeuw bevatte bijvoorbeeld meer dan 200 eiwitten, en het whole cell pertussisvaccin meer dan 3.000. De vijftien vaccins die vandaag in de Verenigde Staten worden aanbevolen (in België gaat om 12 vaccins) voor kinderen tot 5 jaar bevatten samen ongeveer 150 eiwitten en polysacchariden.

■ Toename van het aantal auto-immuunziekten

Het gaat dan onder meer over diabetes

type 1, Multiple Sclerose (MS), Guillain-Barré syndroom enz. Tot nu toe werd een oorzakelijk verband tussen deze aandoeningen en vaccinatie nog nooit aangetoond. Er bestaat ook geen enkel wetenschappelijk bewijs die de hypothese van een structurele gelijkenis tussen vaccinale eiwitten en bepaalde menselijke celonderdelen, ondersteunt.

Er bestaan wel associaties in de tijd tussen vaccinatie en bepaalde aandoeningen. Bekend is bijvoorbeeld de associatie tussen het griepvaccin dat in 1976 werd gebruikt en het Guillain-Barré syndroom, of de associatie tussen het MBR-vaccin en bepaalde gevallen van ideopathische trombocytopenische purpura.

Het mechanisme achter deze associaties is nog onduidelijk. Bovendien gaat het hier om uiterst zeldzame fenomenen (ongeveer 1 per miljoen toegediende dosissen) waardoor het vrijwel onmogelijk is om dit grondig te onderzoeken. Bovendien zijn ook sommige natuurlijke infecties, zoals de griep, geassocieerd met bijvoorbeeld het Guillain-Barré syndroom. Er wordt dan ook onderzoek verricht in hoeverre bepaalde infecties waartegen een vaccin bestaat, dit soort aandoeningen kunnen uitlokken.

■ Inferieure vaccinale bescherming

De idee dat vaccinatie minder bescherming biedt dan de natuurlijke infectie en daardoor tot een verhoogd risico leidt, wordt door tal van onderzoeken tegengesproken. Zo verhoogt het griepvaccin niet de kans op bronchitis, pneumonie, myocarditis of sinusitis en leidt het, in tegenstelling tot de infectie zelf, evenmin tot een verhoogd absentisme.

De immuniteit na een natuurlijke infectie kan van langere duur zijn dan die bekomen na vaccinatie. Maar dat is niet altijd het geval: vaccinatie tegen hepatitis A en B levert bijvoorbeeld een levenslange bescherming op. Bovendien mag men niet vergeten

Cocoonvaccinatie tegen kinkhoest

Een jong gezin heeft ons gecontacteerd met een getuigenis over het overlijden van hun 3 maanden oude baby door kinkhoest. Deze jonge ouders waren verontwaardigd over het feit dat hen nooit een ‘cocoonvaccinatie’ was aangeboden. Een rappel van de vaccinatie tegen kinkhoest wordt aanbevolen bij alle jongeren tussen 14-16 jaar (vaccin dTpa – Boostrix™).

De toediening van één dosis dTpa wordt door de Hoge Gezondheidsraad tevens aanbevolen “ongeacht de voorgeschiedenis van een (volledige of onvolledige) kinkhoestvaccinatie, aan volwassenen die geen herhalingsinenting dTpa hebben gekregen op 14-16 jaar, en die in contact komen met ongevaccineerde of onvolledig gevaccineerde zuigelingen (< 12 maanden) volgens het principe van de cocoonvaccinatie, met name: jonge of toekomstige ouders, grootouders en hun naaste familiecontacten, alsook het verzorgend personeel van pediatrie diensten, materniteiten en kinderdagverblijven en onthaalmoeders van jonge kinderen.” Een interval van 1 maand tussen een vroegere dT en een dTpa inenting wordt als veilig minimum interval beschouwd.

dat de bescherming door een mazeleninfectie wel ten koste gaat van 1 dode per 3.000 geïnfecteerde personen, zonder nog te spreken over de morbiditeit. Het MBR-vaccin heeft daarentegen nog nooit een dode geëist, ondanks de miljoenen dosissen die hiervan zijn toegediend.

■ Besluit

De invloed van het antivaccinatie discours vormt soms een bedreiging voor de volksgezondheid. De auteurs geven het voorbeeld van het onderbreken van de veralgemeende vaccinatie tegen pertussis in sommige landen onder druk van de anti-vaccinatie lobby. Dat leidde tot een toename van de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van pertussis met een factor 10 tot 100 in vergelijking met landen waar wél gevaccineerd werd.

De rol van de arts om het publiek en van de wetenschapper om beleidsmakers correct te informeren met wetenschappelijke argumenten, is dus erg belangrijk.

Referentie:

G.A. Poland, R. M. Jacobson. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy. Human Immunology 73 (2012) : 859-866.

**OPZET
VAX INFO**

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

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

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

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

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

