

INHOUD Vax Info nr 83 - mei 2019

- 1 - HPV : KCE-rapport over economische impact vaccinatie jongens
- 2 - Pneumokokken : Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad vaccinatie zuigelingen
- 3 - Pneumokokken : Evolutie van de epidemiologie
- 4 - Veiligheid : Wat zit er in een vaccin?

1 - HPV

KCE-rapport over economische impact vaccinatie jongens

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) heeft een rapport gepubliceerd over de medische en economische impact van vaccinatie van jongens tegen HPV. Het KCE bevestigt dat HPV-vaccinatie van jongens tussen 9 en 14 jaar kosteneffectief is. Intussen hebben beide Gemeenschappen beslist om vanaf september 2019 de HPV-vaccinatie uit te breiden naar jongens.

Sinds 2010 worden er in Vlaanderen vaccinatieprogramma's voor meisjes van 12 tot 14 jaar georganiseerd, en sinds 2011 in Brussel en Wallonië. Ze werden ingevoerd op basis van een advies van de Hoge Gezondheidsraad in 2007, en waren enkel bedoeld om baarmoederhalskanker te voorkomen. Met een vaccinatiedekking van 91 procent (voor alle dosissen) is deze vaccinatie zeer succesvol in Vlaanderen. Ze is het echter minder in Brussel en Wallonië, want daar is slechts 36 tot 50 procent van de meisjes gevaccineerd.

Intussen is vastgesteld dat HPV ook verantwoordelijk is voor andere kankers, waaronder anogenitale en keelkanker. Hierdoor werden de aanbevelingen in de meeste westerse landen herzien, en is ook in ons land een vaccinatie van de jongens aan de orde. In 2017 paste de Hoge Gezondheidsraad [\[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_nl_27092017_0.pdf\]](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_nl_27092017_0.pdf) zijn advies aan. De HGR beveelt aan om voortaan meisjes én jongens tussen 9 en 14 jaar te vaccineren. Deze trend wordt ook gevolgd door de meeste andere westerse landen.

Een dergelijke uitbreiding van een vaccinatieprogramma heeft uiteraard een medische en economische impact. Aan het KCE werd gevraagd om dit in kaart te brengen (kosteneffectiviteit).

Epidemiologie van HPV

Elk jaar zijn er in België meer dan 1.000 nieuwe gevallen van kanker die zijn veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Het gaat niet alleen om, maar ook meer zeldzame kankers zoals die van de vagina, de vulva, penis en anus. De laatste drie nemen toe in ons land. In de afgelopen decennia blijkt HPV ook een toenemend aantal keelkankers (oro-pharyngeale tumoren) te veroorzaken. Een kwart van al deze kankers komt voor bij mannen.

Tabel 1. Aantal kankers veroorzaakt door HPV (2015)

Type kanker	Mannen	Vrouwen	Percentage van het totaal aantal HPV-kankers
Baarmoederhals		634	100%
Anus	69	114	88%
Vulva		40	18%
Vagina		30	71%
Penis	57		29-61%
Orofarynx	126	52	25%

Daarnaast is het HPV-virus ook verantwoordelijk voor **anogenitale wratten** (condyloma), die jaarlijks tussen de 13.000 en 20.000 mannen en vrouwen treffen. Anogenitale wratten doen zich vooral voor bij jonge volwassenen (met een piek vóór 24 jaar bij vrouwen, en tussen 25 en 29 jaar bij mannen). Mannen die seks hebben met mannen (MSM) zijn er vooral aan blootgesteld; volgens een netwerk van huisartsen zouden zij alleen ongeveer 20 procent van de gevallen uitmaken. In ongeveer 95 procent van de gevallen zijn de HPV 6 en HPV 11 types de oorzaak. Zij worden gedekt door de HPV4- en HPV9-vaccins.

Een infectie met HPV wordt ook in verband gebracht met **gewijzigde vruchtbaarheid**, zowel bij mannen als vrouwen. Volledigheidshalve vermelden we nog **recurrente respiratoire papillomatose**, een zeldzame en goedaardige tumor van de ademhalingswegen.

De doeltreffendheid van HPV-vaccins

Over het algemeen toont deze studie aan dat de drie vaccins die op de markt zijn (Cervarix, Gardasil en Gardasil 9) beschermen tegen 90 procent van de prekanker letsels die veroorzaakt worden door de HPV-types die gedekt worden door de vaccins. Deze doeltreffendheid ligt vooral hoog bij 'naïeve' personen (die nooit in contact zijn gekomen met HPV).

Er bestaat geen of weinig bewijs over de doeltreffendheid van HPV-vaccins tegen prekanker letsels van de penis en de orofarynx, wat verklaart waarom ze geen officiële indicatie zijn voor deze twee kankers. De werkzaamheid van HPV4- en HPV9-vaccins tegen anogenitale wratten door HPV-typen gedekt door de vaccins is hoog: meer dan 95 procent bij naïeve personen.

Voor baarmoederhalskanker bieden HPV2 en HPV4 allebei een bepaalde mate van kruisbescherming tegen hoogrisico HPV-types, vooral dan tegen 31, 33 en 45 (die worden gedekt door HPV9). Maar HPV2 lijkt doeltreffender op dat vlak. Deze betere kruisbescherming kan de betere doeltreffendheid van HPV2 verklaren tegen gevorderde prekanker letsels en baarmoederhalskanker veroorzaakt door alle HPV-types.

Een studie toont ook een significante kruisbescherming aan van HPV2 tegen persistente anale infecties bij vrouwen, maar er zijn geen gegevens over prekanker letsels beschikbaar. HPV4 lijkt geen enkele kruisbescherming te bieden aan mannen tegen letsels van de anus of penis en anogenitale wratten veroorzaakt door HPV-types die niet door het vaccin worden gedekt.

Voor orofaryngeale kanker lijkt HPV2 niet doeltreffend tegen persistente infecties veroorzaakt door 17 andere virale types.

In de landen waar meer dan 50 procent van de meisjes gevaccineerd is, zien we een uitgesproken daling van anogenitale wratten bij mannen tussen 15 en 39 jaar en bij vrouwen tussen 20 en 39 jaar. Dit wijst op een onrechtstreeks effect.

In landen waar minder dan 50 procent van de meisjes gevaccineerd is, zien we geen enkel significant effect op anogenitale wratten of infecties met HPV-16 en 18. Dat mag echter niet beschouwd worden als het niet bestaan van een onrechtstreeks effect, want bij een lage dekking duurt het langer voor dit effect zich manifesteert.

Kosteneffectiviteit van vaccinatie jongens

Het KCE onderzocht verschillende scenario's. Uit de medisch-economische literatuur blijkt dat om alle hogervermelde kankers te voorkomen, de uitbreiding van de vaccinatie van enkel meisjes naar ook jongens kosteneffectief zou zijn, ongeacht het vaccin dat wordt gebruikt. Bij een lage vaccinatiegraad van de meisjes (zoals het geval is in Brussel en Wallonië) zou deze uitbreiding de kosteneffectiviteit zelfs nog meer verhogen.

Gelijkheid tussen jongens en meisjes

Het KCE stelt dat bij de beslissing om de vaccinatie uit te breiden naar jongens, ook het argument van de gelijkheid tussen jongens en meisjes moet meespelen: het vaccin enkel aanbieden aan meisjes, is nadelig voor de jongens, want ook bij mannen neemt kanker door HPV toe.

De vaccinatie van de meisjes biedt weliswaar een onrechtstreekse bescherming aan hun toekomstige seksuele partners, omdat ze hen minder met virussen zullen besmetten. Mannen die seks hebben met mannen (MSM) zullen van deze indirecte bescherming niet kunnen genieten. De vaccinatie van alle jongens zou er dus ook voor zorgen dat bepaald seksueel gedrag niet wordt gestigmatiseerd, omdat alle toekomstige MSM zouden gevaccineerd worden voordat ze seksueel actief worden.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Ten slotte moet naast de klinische en economische vragen bij de beslissing om het vaccinatieprogramma uit te breiden naar jongens ook rekening worden gehouden met belangrijke vragen inzake haalbaarheid en aanvaardbaarheid. Aangezien jongens vandaag niet opgenomen zijn in het huidige vaccinatieprogramma, zal de overstap naar een algemene vaccinatie een grote impact hebben op de organisatie van de scholen en de gezondheidsdiensten.

De kwestie van de aanvaardbaarheid van een algemene vaccinatie mag ook niet worden onderschat, want de huidige vaccinatie van de meisjes moet nu al afrekenen met een grote terughoudendheid, vooral in Wallonië waar de dekkingsgraad laag is en de anti-vaccinatielobby's actiever zijn.

Uit het literatuuroverzicht van het KCE blijkt dat, in regio's waar de vaccinatiegraad van meisjes laag is, zoals in Brussel en Wallonië, het vanuit strikt economisch oogpunt nog interessanter zou zijn om de vaccinatie van de meisjes te verhogen in plaats van ze uit te breiden naar de jongens, maar dit zou dan indruisen tegen het principe van de gendergelijkheid.

Uitbreiding vaccinatie naar jongens

Intussen hebben beide gemeenschappen beslist om vanaf september 2019 de HPV-vaccinatie uit te breiden naar jongens.

- In de Vlaamse Gemeenschap [<https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-tegen-hpv>] wordt het HPV-vaccin gratis ter beschikking gesteld voor de vaccinatie van jongens in het eerste jaar secundair onderwijs of in sommige richtingen van het Buitengewoon Onderwijs voor jongens van de overeenkomstige leeftijd van 12 jaar.

- In de Fédération Wallonie-Bruxelles [<http://www.vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/enfant-de-11-14-ans/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-responsable-des-cancers-du-col-de-l-uterus>] zal het vaccin gratis ter beschikking worden gesteld aan alle jongens van één bepaald schooljaar.

Bron:
Thiry N, Gerkens S, Cornelis J et al. Kosteneffectiviteitsanalyse van een vaccinatie van jongens tegen het HPV-virus – Synthèse [<https://kce.fgov.be/nl/jongens-vaccineren-tegen-het-papillomavirus>]
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308A_Vaccinatie_HP_V_Jongens_Synthese.pdf. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE Reports 308As.

Vax Info 83 - einde van het artikel "HPV : KCE-rapport over economische impact vaccinatie jongens"

2 - PNEUMOKOKKEN

Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad vaccinatie zuigelingen

De Hoge Gezondheidsraad heeft een nieuw advies uitgebracht over de vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken. Gelet op de meest recente epidemiologische gegevens wordt aanbevolen om voor de vaccinatie van kinderen jonger dan twee jaar het huidige 10-valente conjugaatvaccin (PCV10, Synflorix) te vervangen door het 13-valente conjugaatvaccin (PCV 13, Prevenar).

De *Streptococcus pneumoniae* ligt aan de oorsprong van meerdere pathologieën waaronder invasieve infecties zoals meningitis, sepsis, pneumonie en oorontsteking met bacteriëmie of verborgen bacteriëmie en niet-invasieve slijmvliesinfecties zoals pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis zonder bacteriëmie (CAP- *community acquired pneumonia*), acute otitis media (AOM) en sinusitis.

Invasieve pneumokokkeninfecties

Pneumokokkenvaccinatie wordt aanbevolen voor alle zuigelingen. Vaccinatie tegen pneumokokken werd geïntroduceerd in 2004, en werd vanaf 2007 veralgemeend voor kinderen met het 7-valente conjugaatvaccin PCV7 en daarna met het dertien-valente PCV13 vanaf 2011. In juli 2015 (Vlaanderen) en mei 2016 (Wallonië) werd PCV13 vervangen door het tien-valente PCV10.

Volgens de Hoge Gezondheidsraad ligt de prioriteit op het vlak van volksgezondheid bij de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij de doelgroep van kinderen jonger dan 2 jaar. Ongeacht de mogelijke indirecte effecten van het vaccineren van kinderen op de niet-gevaccineerde volwassen bevolking (geleidelijke verhoging van de niet-vaccin serotypes en de stijgende trend van de globale incidentie van IPI), blijkt uit de evolutie van de IPI-epidemiologie in België sinds de overschakeling van PCV13 naar PCV10, dat het totale aantal IPI en het aantal IPI door serotype 19A zijn gestegen, terwijl er geen wijziging is in het aantal IPI met niet-vaccin serotypes.

Rekening houdend met de lokale epidemiologie en de evolutie ervan na de introductie van de verschillende conjugaatvaccins, moet het vaccin gekozen worden dat de breedste bescherming tegen deze ernstige infecties.

Op dit moment beantwoordt een 13-valent pneumokokkenvaccin met de serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F het best aan deze voorwaarden. Daarom wordt, op basis van de huidige beschikbare gegevens, voorgesteld om voor de overheidsprogramma's over te schakelen op dit 13-valent vaccin wanneer de huidige overheidsopdrachten van de Gemeenschappen aflopen. Dit advies kan worden aangepast wanneer er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn die een herziening noodzakelijk maken.

Vaccinatieschema

- Voor zuigelingen: 3 dosissen van het conjugaatvaccin (2+1) op de leeftijd van 8, 16 weken en 12 maanden (volledige primovaccinatie).
- Voor prematuren (< 37 weken) wordt een schema met 4 dosissen aanbevolen (3+1) op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 12 maanden.

Ongewenste effecten

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

Het vaccin tegen pneumokokken wordt gelijktijdig gegeven met het combinatievaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest, polio, *Haemophilus influenzae* type B en hepatitis B op de leeftijd van 8 en 16 weken en gelijktijdig met het vaccin tegen mazelen, bof en rubella op de leeftijd van 12 maanden. De verschillende vaccins worden wel op verschillende plaatsen op het lichaam toegediend.

Bron:
Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken - kinderen en adolescenten
[http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9519_advies_vaccinatie_pneumokokken_kinderen_.pdf]
Advies 9519. 2018

Vax Info 83 - einde van het artikel "Pneumokokken : Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad vaccinatie zuigelingen"

3 - PNEUMOKOKKEN

Evolutie van de epidemiologie

Sinds de veralgemeende introductie van de vaccinatie tegen pneumokokken in 2007 observeren we in het algemeen een dalende trend in het aantal gevallen van invasieve pneumokokkeninfecties (IPI) bij kinderen jonger dan 16 jaar. In 2017 en 2018, ongeveer 2 jaar na de introductie van het tien-valente conjugaatvaccin PCV10, wordt er in vergelijking met 2015 een verschuiving gezien in de belangrijkste serotypes (ST) die IPI veroorzaken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Naast de invasieve infecties is de pneumokok ook verantwoordelijk voor een groot aantal bacteriële hogere en lagere luchtwegeninfecties. De Hoge Gezondheidsraad verwijst in haar nieuw advies onder meer naar een studie naar gehospitaliseerde CAP in België tussen 2008 en 2009 bij kinderen jonger dan 15 jaar, die aantoont dat 73,9 procent het gevolg was van een *S. pneumoniae*-infectie. Eveneens worden 80 procent van de middenoorontstekingen (AOM) veroorzaakt door *S. pneumoniae* en/of *Haemophilus influenzae*. De jaarlijkse incidentie van AOM in België bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt door de Hoge Gezondheidsraad op 136/1.000 geraamd. De diagnose van pneumokokkeninfecties gebeurt o.m. op basis van serologie met significante titerstijging.

Vaccinatie tegen pneumokokken

Vaccinatie tegen pneumokokken werd in 2004 in ons land geïntroduceerd en vanaf 2007 veralgemeend voor kinderen met het 7-valente vaccin (PCV7), en van 2011 met het 13-valente vaccin (PCV13). In juli 2015 (Vlaanderen) en mei 2016 (Wallonië) werd PCV13 vervangen door het 10-valente vaccin (PCV10).

Dankzij de vaccinatie zijn de gevallen van IPI veroorzaakt door de serotypes vervat in PCV7 praktisch verdwenen bij kinderen jonger dan 16 jaar en dit dankzij een vaccinatiegraad hoger dan 95% sinds 2011 in de drie regio's.

De impact van de vaccinatie wordt echter ook geobserveerd in een vervanging van de distributie van de circulerende serotypes, met name een vervanging van de serotypes vervat in de vaccins door serotypes niet vervat in de vaccins.

Tabel 1: Samenstelling pneumokokkenvaccins

Vaccin	Serotypes
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F
PCV13 (Prevenar13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A

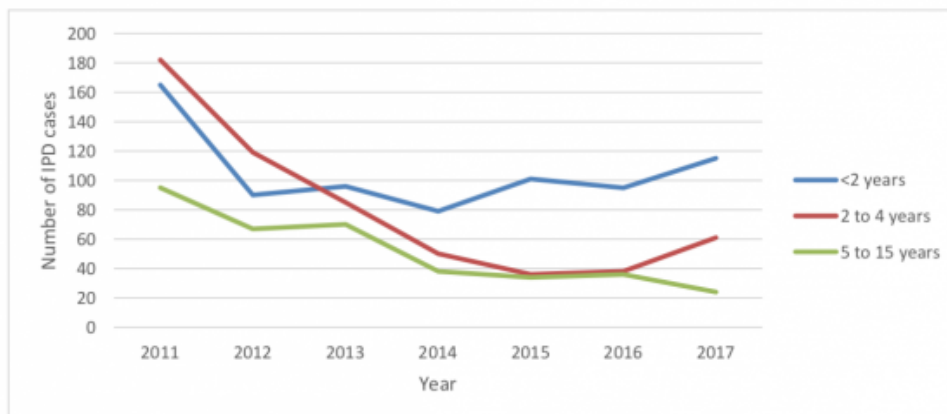
Evolutie invasieve pneumokokkeninfecties (IPI)

In 2017 ontving het Nationaal Referentiecentrum voor *S. pneumoniae* (NRC) in totaal 200 stammen van *S. pneumoniae* afkomstig van stalen uit normaal steriele sites bij kinderen van 15 jaar en jonger. Dit zijn er meer dan in 2016 (169 gevallen) en 2015 (171 gevallen). Het aantal was het hoogst bij kinderen jonger dan 1 jaar (67 gevallen), gevolgd door de groep van eenjarigen (48 gevallen) en tweejarigen (32 gevallen). In 2017 lag de distributie van de 200 stammen als volgt: 67,5% was afkomstig uit Vlaanderen, (n=135), 18,5% uit Wallonië (n=38) en 15,5% uit Brussel (n=27).

Een recente stijging is zichtbaar in de groep van 2 tot 4 jaar, gaande van 38 gevallen in 2016 naar 61 gevallen in 2017. In de leeftijdsgroep van 5-15 jaar is het aantal gevallen gedaald van 36 gevallen in 2016 naar 24 gevallen in 2017. Wanneer we het aantal gevallen van IPI vergelijken in Vlaanderen, Wallonië en Brussel, zien we enkel in Vlaanderen een stijgende trend voor de leeftijdsgroep tot 2 jaar. Bij de 2 tot 4-jarigen is deze stijging zichtbaar in de drie gewesten.

In de eerste drie kwartalen van 2018 (januari tot september) werden 95 gevallen van IPI gerapporteerd.

Aantal gevallen van invasieve pneumokokkeninfecties (IPD) bij kinderen ≤ 15 jaar volgens leeftijdsgroep en jaar van diagnose, 2011-2017, België. (Bron data: NRC *S. pneumoniae*, UZ Leuven)



In 2017 en 2018, ongeveer 2 jaar na de introductie van PCV10, wordt er in vergelijking met 2015 een verschuiving gezien in de belangrijkste serotypes (ST) die IPI veroorzaken bij kinderen jonger dan 2 jaar. We zien vooral een sterke stijging van serotype 19A.

- In 2015 waren de belangrijkste serotypes 12F (21 %), 10A (16 %), 33F (9 %) en 38 (7 %). 94 procent van de IPI's werd toen veroorzaakt door serotypes niet aanwezig in de conjugaatvaccins, 2 procent door serotypes aanwezig in zowel PCV10 en PCV13 en 4 procent door serotypes enkel aanwezig in PCV13, maar niet in PCV10 (ST19A 2 % en ST3 2 %).

- In 2017 en de eerste drie kwartalen van 2018 werden respectievelijk 78 % en 66 % van de IPI's veroorzaakt door serotypes niet aanwezig in de conjugaat vaccins.

In 2017 werd 3 procent van de IPI veroorzaakt door serotypes aanwezig in zowel PCV10 en PCV13, en 18 procent door serotypes enkel aanwezig in PCV13, maar niet in PCV10: 14,7% wordt veroorzaakt door serotype 19A (tegenover 2,1% in 2016) en 4% door serotype 3.

- Deze trend zet zich door in de eerste drie kwartalen van 2018, met 30 procent van de IPI's veroorzaakt door serotypes enkel aanwezig in PCV13, maar niet in PCV10 (6 % serotype 3 en 24 % serotype 19A). Serotype 19A (24%), serotype 12F (11 %), serotype 24F (9.5 %) en serotype 3 (6 %) zijn dan ook de belangrijkste IPI serotypes bij kinderen jonger dan 2 jaar in de eerste drie kwartalen van 2018.

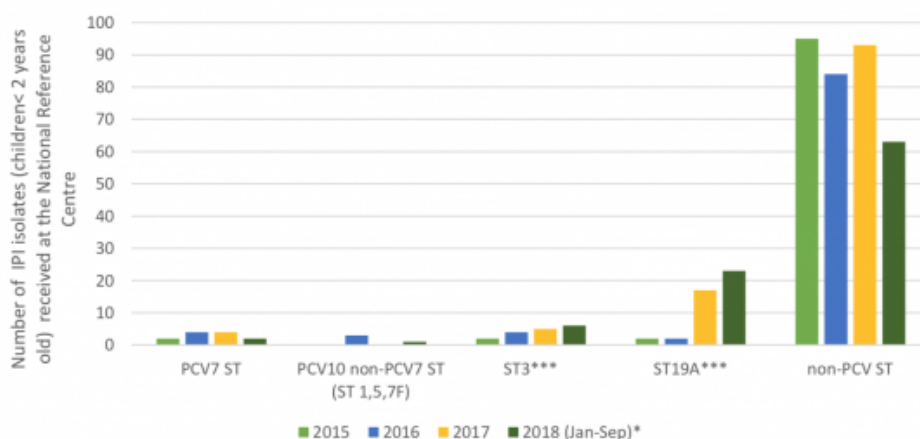
IPD < 2 years	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018* (Jan-Sep)
Number of labs	100	102	98	97	100	103	95	
Number of cases with ST determination	163	91	95	79	101	96	120	95
non PCV ST (%)[*]	31,3	65,9	84,2	88,6	94,0	86,5	78,3	66,3
ST12F (%)	7,4	16,5	10,5	22,8	20,8	10,4	15,0	10,5
ST10A (%)	3,1	1,1	8,4	12,7	15,8	9,4	8,3	3,2
ST33F (%)	1,8	5,5	12,6	8,9	8,9	9,4	10,0	5,3
ST 24F (%)	4,9	7,7	12,6	3,8	5,0	4,2	7,5	9,5
ST38 (%)	2,5	4,4	4,2	1,3	6,9	2,1	1,7	0,0
PCV10 non PCV 7 (%)^{xx}	24,5	14,2	6,3	1,3	0,0	3,1	0,0	1,1
PCV13 non PCV10 ST (%)^{xxx}	39,3	16,5	8,4	7,6	4,0	6,3	18,3	30
ST19A (%)	38,0	14,3	6,3	5,1	2,0	2,1	14,2	24,2
ST 19 A (number of cases)	62	13	6	4	2	2	17	23
ST 3 (%)	0,0	1,1	2,1	2,5	2,0	4,2	4,2	6,3

^x = serotypes andere dan 4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6A,19A

^{xx}=serotypes 1,5,7F

^{xxx}= serotypes 3,6A,19A

Figuur en tabel: Evolutie van de serotypes (ST) die invasieve pneumokokken infecties (IPI) veroorzaken in kinderen jonger dan 2 jaar (data Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*). PCV: geconjugaatvaccin tegen pneumokokken. *Data van januari tot en met september 2018; *** serotypes geïncludeerd in het 13-valent conjugaatvaccin (PCV13), maar niet in het 10-valente conjugaatvaccin (PCV10).



Dragerschap van pneumokokken

Tevens zijn er gegevens over dragerschap van pneumokokken bij Belgische peuters (leeftijd 6-30 maanden) in kinderdagverblijven die sinds het winterseizoen 2015-2016 jaarlijks verzameld via een studie uitgevoerd door UAntwerpen, in samenwerking met het referentielaboratorium pneumokokken. Cultuurdetectie toont dat dragerschap van vaccin serotypes (PCV10 of PCV13) vrij stabiel bleef, behalve voor serotype 19A. Serotype 19A werd aanvankelijk zelden aangetroffen (bij <1 % van de kinderen in 2015-2016, met name bij 2 op 760 kinderen waarvan 61 % de pneumokok droegen), maar werd recent vaker (>5 %) gedetecteerd: volgens voorlopige gegevens uit 2017-2018 bij 44 van 953 kinderen, waarvan 68 procent de pneumokok droeg.

Besluit

Gezien de stijgende tendens van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen van 2 tot 4 jaar in de drie regio's en bij kinderen jonger dan 2 jaar in Vlaanderen, alsook de stijging van het aantal gevallen met serotype 19A (vervat in PCV13 maar niet in PCV10) is waakzaamheid nodig. Dit is de reden waarom de Hoge Gezondheidsraad in haar nieuwe advies aanbeveelt om over te schakelen op het 13-valent vaccin.

Bron

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken - kinderen en adolescenten [http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9519_advies_vaccinatie_pneumokokken_kinderen_.pdf] Advies 9519. 2018
- National Reference Center for Invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre invasive *S. pneumoniae* 2017-2018 [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf]
- Boon N, Wyndham-Thomas C, Lagrou K et al. Epidemiologische surveillance van invasieve pneumokokkeninfecties (IPD) – 2017 [[https://epidmio.wiv-isp.be/ID/reports/Epidemiologische%20surveillance%20van%20invasieve%20pneumokokkeninfecties%20\(IPD\)%20-%202017.pdf](https://epidmio.wiv-isp.be/ID/reports/Epidemiologische%20surveillance%20van%20invasieve%20pneumokokkeninfecties%20(IPD)%20-%202017.pdf)]. 2017. Sciensano. Jaarrapport VPD 2017.
- Wouters I, Van Heirstraeten L, Desmet S et al. Nasopharyngeal *s. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of

4 - VEILIGHEID

Wat zit er in een vaccin?

De formulering of samenstelling van een vaccin is van groot belang voor de werkzaamheid, de veiligheid en de houdbaarheid van een vaccin. Naast de werkzame stof bevat een vaccin een aantal hulpstoffen en mogelijk ook bepaalde reststoffen. In dit artikel bespreken we de verschillende bestanddelen van een vaccin.

In de bijsluiter van een vaccin staan alle bestanddelen vermeld die het vaccin bevat. De bestanddelen kunnen we onderbrengen in drie groepen.

- **Werkzame bestanddelen:** dit zijn delen van het virus of de bacterie waartegen bescherming wordt opgebouwd. Dit wordt ook de entstof genoemd.
- **Hulpstoffen:** dit zijn stoffen die aan het vaccin worden toegevoegd om de werkzaamheid te verbeteren, de houdbaarheid te verlengen en de toediening te vergemakkelijken.
- **Reststoffen:** dit zijn resten van substanties die tijdens het productieproces van het vaccin worden gebruikt. Na productie worden ze zoveel mogelijk uit het vaccin gehaald. Zeer kleine hoeveelheden kunnen evenwel achter blijven.

WERKZAME BESTANDDELEN

De werkzame bestanddelen in een vaccin zijn dode of verzwakte bacteriën of virussen, welbepaalde, doelbewust gekozen delen van deze micro-organismen of bacteriële toxines. Deze werkzame bestanddelen zorgen ervoor dat het lichaam een beschermende immuniteit opbouwt tegen de bacteriën of virussen waartegen het vaccin zich richt.

We kunnen de werkzame bestanddelen in vier groepen verdelen.

1. Levende, verzwakte virussen of bacteriën

De vaccins tegen onder meer bof, mazelen, rubella, varicella en rotavirus bevatten levende maar verzwakte virussen. Ook het historische vaccin tegen pokken, het zogenaamde koepokvaccin (vaccinia) bevatte een levend verzwakt virus. Ook sommige vaccins tegen bacteriën, zoals het oraal vaccin tegen buiktyfus en het vaccin tegen tuberculose (BCG), bevatten levend verzwakte bacteriën.

Bij de aanmaak van levend verzwakte vaccins worden verschillende productietechnieken toegepast. Men kan bijvoorbeeld gebruik maken van een minder virulent verwant dierlijk virus (zoals bij het vacciniavirus), van een chemische verzwakking (bijv. het rabiësvaccin), van een passage in celculturen (bijv. mazelen- en rubellavaccin) of van recombinant technieken (bijv. het influenzavaccin dat intranasaal wordt toegediend).

Deze levend verzwakte vaccins kunnen geen ernstige ziekte meer veroorzaken, maar zorgen wel voor een hele goede afweerreactie van ons lichaam (zowel cellulair als humoraal), die langdurige (meestal levenslange) bescherming oplevert.

Nadeel van deze vaccins is dat soms bijwerkingen kunnen veroorzaken die zich manifesteren als een sterk verzwakte vorm van het oorspronkelijke ziektebeeld. Ze mogen niet worden toegediend aan mensen met een stoornis in de cellulaire immuniteit en aan zwangere vrouwen, omdat ze bij deze personen een potentieel risico inhouden voor de persoon zelf of voor het ongeboren kind. Bij hen kan het verzwakte virus immers hetzelfde effect hebben als het originele, niet-verzwakte ('wild type') virus.

2. Delen van bacteriën of virussen

Heel wat vaccins bevatten geïnactiveerde virussen of bacteriën of geselecteerde delen van deze micro-organismen. Dit zijn de zogenaamde **geïnactiveerde vaccins**. Geïnactiveerde vaccins wekken doorgaans een minder brede, overwegend humorale en ook een minder langdurende immuniteit op dan levend afgezwakte vaccins. Daarom is af en toe een hervaccinatie (booster) nodig.

- In sommige vaccins, zoals de vaccins tegen buiktyfus, kinkhoest (whole cell), inspuitsbare griepvaccins en geïnactiveerd (inspuitsbaar) poliovaccin (IPV), wordt gebruik gemaakt van **volledige (whole) micro-organismen** die chemisch of thermisch geïnactiveerd worden.
- Sommige vaccins, zoals de vaccins tegen pneumokokken, *Haemophilus influenzae* type b en meningokokken C maken gebruik van de **kapselpolysacchariden** van de respectievelijke bacteriën. De immunogeniciteit van zuivere polysacchariden is relatief beperkt, waardoor ze ongeschikt zijn voor gebruik bij jonge kinderen. Door de kapselpolysacchariden chemisch te koppelen (conjugatie) aan een drager-eiwit, kunnen ze ook bij zuigelingen worden gebruikt en wordt ook immunologisch geheugen opgewekt, waardoor ze langer bescherming bieden. Als drager-eiwit (carrier protein) worden onder andere differie- en tetanustoxoïde gebruikt. Deze vaccins worden ook conjugaat of geconjugeerde vaccins genoemd.
- De **'split'- en 'subunit'-vaccins** bevatten geen intacte, volledige viruspartikels maar, respectievelijk, chemisch afgebroken viruspartikels of gezuiverde eiwitten waarbij andere viruscomponenten zijn verwijderd. Vaak worden slechts enkele zorgvuldig

geselecteerde eiwitten van het virus of de bacterie gebruikt als antigenen voor de samenstelling van het vaccin. Bij de subunit-vaccins worden de micro-organismen eerst in celculturen gekweekt en daarna worden de antigenen via chemische weg losgeweekt. Voorbeelden hiervan zijn de vaccins tegen Japanse encefalitis, rabiës (celcultuur) en influenza (geïnactiveerd).

- Bij de **recombinant DNA-vaccins**, zoals het acellulaire kinkhoestvaccin, het HPV-vaccin en het hepatitis B-vaccin, worden recombinant DNA-technieken gebruikt om subunit-vaccins te produceren.

3. Toxine van een bacterie

Tetanus en difterie worden niet veroorzaakt door de bacterie, maar door het gif of toxine dat door de bacterie wordt gemaakt. Bij de productie van vaccins tegen deze ziekten worden de bacteriën gekweekt zodat ze gif gaan maken. Dit gif wordt door chemische behandeling met formaline onschadelijk gemaakt. Het heet dan anatoxine of toxoid. Hiervan wordt men niet ziek, maar het induceert wel de productie van beschermende antistoffen. Ook in dit geval gaat het om **geïnactiveerde vaccins**.

4. DNA vaccins

Een nieuwe ontwikkeling zijn de zogenaamde DNA- en de recombinante vector vaccins. Deze bevinden zich momenteel nog in een testfase. In de diergeneeskunde zijn al wel DNA-vaccins tegen onder meer westnijlvirus beschikbaar.

- Bij de DNA-vaccins wordt geen afgezwakt of gedood infectieus materiaal gebruikt, maar wordt het vaccin verkregen door kloneren van een of meerdere genen van pathogene micro-organismen die coderen voor eiwitten die een immuunrespons opwekken in een bacterieplasmide dat met behulp van recombinant-DNA-technieken werd aangepast. Wanneer het vaccin wordt ingespoten, komen de desbetreffende genen op het plasmide in menselijke cellen tot expressie, waarna de gastheercel antigenen zal aanmaken en het immuunsysteem zal activeren. Bij een DNA-vaccin wordt de menselijke cel dus zelf de vaccinproducent. Dat een DNA-vaccin in principe een immuunrespons kan oproepen en een gastheer kan beschermen tegen de infectie, hebben studies in diermodellen aangetoond. Momenteel zijn DNA-vaccins tegen onder meer influenza, herpes, gele koorts, westnijlvirus en zika in ontwikkeling of in testfase.
- De recombinante vector vaccins gebruiken onschadelijke verzwakte virussen of bacteriën als drager om microbieel DNA in lichaamscellen te introduceren. Bij een virus als drager maakt men gebruik van het feit dat het virus zich vermenigvuldigt door zijn genetisch materiaal in de menselijke cel te spuiten. Door dat genetisch materiaal te recombineren met genetisch materiaal van de ziekteverwekker waartegen men wil vaccineren, functioneert het virus als een soort postbode. Wanneer een bacterie als vector wordt gebruikt, rekent men erop dat het DNA de bacterie codeert om aan zijn buitenkant de antigenen te presenteren waarop het immuunsysteem reageert. Deze vaccins bootsen in feite een natuurlijke infectie na. Momenteel zijn dergelijke vaccins tegen onder meer HIV, rabiës en mazelen in ontwikkeling.

HULPSTOFFEN IN VACCINS

Om de werkzaamheid van het vaccin te verbeteren, bevat een vaccin hulpstoffen. Hulpstoffen zijn stoffen die goed onderzocht zijn op veiligheid en waar veel ervaring mee is. Hulpstoffen in vaccins zijn in te delen in drie groepen.

Vulmiddelen en stabilisatoren

Deze middelen worden toegevoegd zodat het vaccin beter kan worden toegediend en beter houdbaar is. Voorbeelden van vulmiddelen zijn suikers (zoals sucrose en sorbitol), glutamaat, polysorbaten (Tween TM), albumine en gelatine.

Gelatine is de meest voorkomende oorzaak van ernstige allergische reacties na toediening van een vaccin. Er zijn uiterst zeldzame anafylactische allergische reacties op gelatine beschreven na toediening van het MBR-vaccin (ongeveer 1 geval per 2 miljoen dosissen). Bij personen met een bewezen ernstige allergie voor gelatine, wordt gebruik van vaccins die gelatine bevatten, afgeraden.

Adjuvanten

Dit zijn middelen die het afweersysteem stimuleren. Vaccins die bestaan uit volledige virussen of bacteriën bevatten 'endogene' adjuvanten (DNA, RNA, kapselcomponenten). Deze endogene adjuvanten zorgen niet alleen voor een goede antistofproductie, zij zijn ook verantwoordelijk voor meer uitgesproken bijwerkingen. Heel zuivere vaccins, zoals subunit vaccins of recombinante eiwitvaccins, bevatten vrijwel geen endogene adjuvanten meer. Precies aan deze moderne, veilige vaccins dienen daarom extra stoffen te worden toegevoegd om het lichaam tot een beschermende afweerreactie aan te zetten. Deze hulpstoffen zijn niet schadelijk, maar kunnen wel voor een toename van milde en voorbijgaande bijwerkingen zorgen, zoals roodheid, zwelling en pijn rond de prikplaats.

Aluminiumzouten zijn de meeste gebruikte hulpstof in vaccins. Aluminiumzouten zorgen voor een langzame vrijstelling en een betere opname van de entstof door het immuunsysteem. De hoeveelheid aluminium die door alle vaccinaties samen in het lichaam komt, blijft onder de toelaatbare niveaus. De hoeveelheid aluminium die een kind in de eerste zes levensmaanden via vaccins toegediend krijgt (ongeveer 4,4 mg) is lager dan wat het via de voeding binnenkrijgt (ongeveer 7 mg via borstvoeding en 39 mg bij gewone flesvoeding en 117 mg bij flesvoeding op basis van soja). In de afgelopen 80 jaar waarin aluminiumverbindingen wereldwijd op grote schaal zijn gebruikt in humane vaccins, werden geen schadelijke gevolgen van het gebruik van aluminium vastgesteld.

Recent zijn ook **andere adjuvanten** ontwikkeld. De combinatie van MPL met aluminium wordt AS04 genoemd en wordt gebruikt in hepatitis B (Fendrix) en humaan papillomavirus (Cervarix) vaccins. Olie-in water emulsies waarvan squaleen de belangrijkste olie-achtige component is, worden gebruikt in een seizoensgriepvaccin (Fluad, adjuvant MF59, enkel squaleen) en in een pandemisch griepvaccin (Pandemrix, adjuvant AS03, een combinatie van squaleen met tocopherol).

Bewaarmiddelen

Deze zijn bedoeld om een vaccin langer houdbaar te maken en bederf tegen te gaan. Een conserveringsmiddel voorkomt een besmetting met een bacterie, gist of schimmel. Door verbeterde productietechnieken worden vandaag minder conserveringsmiddelen gebruikt dan vroeger. Conserveringsmiddelen zitten in erg lage doseringen in vaccins en worden als niet-schadelijk voor de mens beschouwd. Voorbeelden van conserveringsmiddelen in vaccins zijn thiomersal, 2-fenoxyethanol en formaldehyde.

Thiomersal

Thiomersal is een ethylkwikverbinding die soms in geïnactiveerde vaccins wordt gebruikt vanwege de desinfecterende werking. In 1997 werd de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) verplicht tot het samenstellen van een lijst met voedingsmiddelen en medicijnen waaraan kwikverbindingen waren toegevoegd. De maatregel was bedoeld om de blootstelling aan kwik te verminderen. Omdat er nog geen veilige norm was vastgesteld voor ethylkwik, werd besloten om ook het gebruik van ethylkwik in vaccins sterk terug te brengen. Thiomersal zit niet meer in de vaccins die in België gebruikt worden.

Formaldehyde

Formaldehyde wordt tijdens de productie en opslag van vaccins gebruikt om te zorgen dat ongewenste bacteriën niet kunnen groeien. Het wordt ook gebruikt om de gifstof van de difterie- en tetanusbacterie geschikt te maken voor vaccinatie. Voordat de vaccins in spuitjes of flesjes wordt gedaan, wordt de formaldehyde uit het vaccin verwijderd. Formaldehyde kan ook aan het eind van de productie van vaccins worden toegevoegd om de houdbaarheid te verbeteren. Het is dus zowel een reststof als een hulpstof.

De resthoeveelheid formaldehyde in het vaccin is niet schadelijk voor de gezondheid. Het menselijk lichaam bevat een kleine hoeveelheid formaldehyde die nodig is voor de stofwisseling. Formaldehyde zit van nature ook in veel fruit en groente en houdt daar de groei van bacteriën en schimmels tegen waardoor de houdbaarheid wordt verlengd.

Een dosis vaccin van 0.5 ml bevat tussen de 0.05 mg en 0.1 mg formaldehyde (dus 0.1-0.2 mg/ml). Formaldehyde kan een mogelijk (schadelijke) invloed op het lichaam hebben bij inname via de mond van 50-100 mg/kg per dag. Ter vergelijking: in een peer van 100 gram zit gemiddeld 5 mg formaldehyde (50 mg/kg).

Ook komt formaldehyde voor op de lijst van kankerverwekkende stoffen. Dit is echter alleen het geval bij blootstelling via de lucht. Formaldehyde via injectie, zoals bij vaccins, is niet kankerverwekkend.

2-Fenoxyethanol

2-fenoxyethanol wordt als bewaarmiddel gebruikt in sommige vaccins zoals Boostrix, Imovax, Avaxim.

RESTSTOFFEN IN VACCINS

Reststoffen zijn restanten van stoffen die tijdens het productieproces worden gebruikt voor het kweken van de virussen of bacteriën en de bewerking voor gebruik in een vaccin. Deze stoffen worden zoveel mogelijk verwijderd voor het vaccin in de spuit of het flacon wordt gedaan. Maar kleine restjes kunnen achterblijven in het uiteindelijke vaccin. De hoeveelheden zijn zo klein, dat ze geen gevolgen hebben voor de gezondheid.

Resten van kweekbodem

Voor het maken van vaccins moeten bacteriën en virussen gekweekt worden. Om te kunnen groeien hebben ze een voedingsbodem nodig. Virussen hebben een voedingsbodem van levende cellen nodig om zich te kunnen vermeerderen. In plaats van steeds opnieuw cellen uit organen (of dieren) te halen, kan dat tegenwoordig met permanente cellijnen. Deze cellen kunnen steeds verder worden doorgekweekt zonder gebruik van nieuwe donoren. Voor bof en mazelen betreft dat een celkweek van een kippenembryo en voor rodehond een celkweek van menselijke cellen.

Bij de productie van griepvaccins en het gele koorts-vaccin worden **bebroede kippeneieren** als voedingsbodem gebruikt.

In de praktijk is gebleken dat vaccins die restanten kippenei-eiwitten bevatten vrijwel nooit problemen geven bij mensen die een eiwitallergie hebben of hebben gehad, omdat de hoeveelheid kippeneiwit die in het vaccin achterblijft, heel klein is. Uit meerdere onderzoeken is ook gebleken dat mensen met een eiwitallergie gewoon gevaccineerd kunnen worden. Voor alle zekerheid kunnen personen die in het verleden een heftige reactie hebben vertoond na het eten van eieren een huidtest ondergaan, voorafgaand aan toediening van een vaccin waarin mogelijk restanten van kippeneiwit zitten.

Antibiotica

Antibiotica worden gebruikt tijdens het productieproces van sommige vaccins om ervoor te zorgen dat ongewenste bacteriën niet kunnen groeien. Voordat de vaccins in spuitjes of flesjes worden gedaan, worden deze stoffen uit de vaccins verwijderd. Er kunnen zeer kleine hoeveelheden (sporen van) antibiotica achterblijven in de vaccins. Deze restanten hebben vrijwel nooit bijwerkingen tot gevolg. Dit komt omdat de antibiotica in vaccins andere antibiotica zijn dan de antibiotica die meestal aan baby's en kleine kinderen via de mond worden toegediend, zoals penicilline.

Bij hoge uitzondering kan een vertraagd-type allergische reactie optreden. Een voorbeeld hiervan is een huidreactie op de plek van de inenting. Deze reacties kunnen jeuken, maar zijn verder onschuldig en verdwijnen vanzelf binnen enkele dagen.

Heel soms zijn kinderen allergisch voor neomycine, streptomycine of polymyxine. Dit moet door de ouders aan de verpleegkundige of arts gemeld worden voordat de vaccinatie gegeven wordt. In overleg wordt dan bepaald of toediening van een vaccin waarin sporen van een of meerdere van deze producten voorkomen, verantwoord is.

Gist

Het hepatitis B vaccin wordt geproduceerd in gistcellen die het vaccineiwit, hepatitis B surface antigen (HBsAg), tot expressie brengen. In het eindproduct van het complexe productieproces kunnen sporen van deze gist worden aangetroffen. Bij personen met een overgevoeligheid voor gist kunnen deze gistresten een ernstige allergische reactie veroorzaken (ongeveer 1 geval per 600.000 dosissen). Daarom wordt aangeraden om dit vaccin (Engerix-B) bij personen met een gekende anafylactische reactie op gist, in het ziekenhuis toe te dienen.

Lactose

Sommige vaccins zoals Infanrix, bevatten minieme hoeveelheden lactose. Er bestaat geen enkel bewijs dat deze minieme hoeveelheden een probleem zouden kunnen vormen bij zuigelingen met een lactose-intolerantie.

Bij zuigelingen met galatosemie bestaat er een theoretisch risico dat de lactose wordt omgezet in glucose en galactose. Omwille van de ernstige gevolgen van galactosebelasting bij die kinderen, wordt veiligheidshalve geadviseerd om geen vaccin met lactose toe te dienen.

DNA

Bij vaccins waarbij humane embryocellen worden gebruikt (zoals hepatitis A, rubella en varicella), kan DNA van de embryocellen in het vaccin terechtkomen. Het gaat echter om uiterst kleine hoeveelheden en sterk gefragmenteerd DNA waaruit geen volledige proteïne kan gevormd worden en dat niet kan geïncorporeerd worden in het cellulair DNA.

In 2010 werd DNA van een niet-ziekteverwekkende virusstam voortkomend uit het porcien circovirus type 1 gevonden in een aantal loten van het orale vaccin tegen rotavirus (Rotarix). Na evaluatie van de beschikbare informatie, besloot de EMA dat de aanwezigheid van dit DNA geen gevaar voor de gezondheid betekende.

Bronnen

[Rijksvaccinatieprogramma: Wat zit er in een vaccin?

<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/wat-zit-er-in> [<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/wat-zit-er-in>]

Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Handboek Vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. 2011

www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients [<http://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients>]