

**Federaal agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten
FAGG**

De 50 tinten vaccins de vurige vaccinator

**Pieter NEELS, MD, CHMP member
Vice-voorzitter EMA's Vaccine Working Party**

Inleiding

FAGG: Federaal agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

→ **Evalueren van baten/risico analyse van geneesmiddelen (dus niet kosten/baten analyse: RIZIV)**

→ **Alle stappen:**

- ❖ **Van klinische studie fase 1/2/3/4 tot evaluatie van de eigenlijke evidentie tot de analyse van de causaliteit van “adverse events” in post-marketing fase**

Maar... hoe evalueer je de baten van een vaccin van een ziekte die niet meer voorkomt?

→ **Wie heeft er nog een valse kroep, polio, tetanus, Hib meningitis, fulminante hepatitis B met †, gezien de laatste 10j... ?**



Inleiding

**Een goede keuze van onderwerpen was niet eenvoudig
10j geleden was vaccinologie saai**

- **DTP/polio/Hib/Hepb/MBR/**
- **Pneumococcen stonden nog ter discussie**
- **Enkele exotische reizigersvaccins...**

Maar veel in de pipeline, vaccins waren sexy geworden



Inleiding

Maar veel in de pipeline, vaccins waren sexy geworden

- **Rotavaccins**
- **HPV-vaccins (baarmoederhalskanker)**
- **Menigococcen A/B/C/W/Y**
- **Herpes Zoster**
- **Discussie over de ontwikkeling van pandemische griepvaccins**
- **Wat als polio geëradiceerd is?**
- **Nieuwe adjuvants voor krachtiger vaccins**
- **Pogingen om nieuwe TB vaccins te ontwikkelen**
- **Idem dito voor HIV**
- **Nieuwe exotische zoals Malaria en Dengue**



Overzicht van de presentatie

1. Polio, to eradicate or not to eradicate?
2. Pneumococccen vaccins, the sky is the limit?
3. ELS
4. Meningococccen, een moeilijk verhaal
5. Pertussis, een “enfant terrible”?
6. Ik ben zwanger en ik vaccineer me tegen...
7. Is Gardasil as good as Cervarix?
8. Mazelen, Rubella en bof.... Wanneer is dit nu eens gedaan?
9. EBM versus anti-vaccin lobby: niet te doen!



Inleiding

Spijtig genoeg ga ik niet zoveel antwoorden kunnen geven

→ Vaccinologie is bij uitstek een empirische wetenschap:

- ❖ **Hoewel de kennis over B/T/cellen en cytokines**

- ❖ **Blijft het steeds de vraag**

- ✓ **of een As gedetecteerd in vitro ook de bescherming gaat geven**
- ✓ **en zo ja hoelang en**
- ✓ **na hoeveel dosissen en wat is het ideale schema**
- ✓ **wat is de beschermende titer**

→ Klinische studies zijn het enige antwoord, maar dikwijls heel moeilijk uitvoerbaar:

- ❖ **Zeldzame aandoening: dus enorm grote aantallen**

- ❖ **Follow-up van 10 j van 100.000 is dit realistisch?**



Vaccinatie

Na de geboorte komen neonati van een relatief steriele omgeving naar een wereld vol virussen en bacteriën



Polio

**To eradicate
or not to eradicate**



Polio 1/2/3

- ❖ Polio 2 = geëradiceerd
(laatste wilde infectie India 10/1999)
- ❖ WHO/Unicef vaccinatie campagnes gebeuren met oraal vaccin 1/2/3 (levend geattenuëerd) twee complicaties
 - ⇒ 2/1 miljoen gevaccineerden ontwikkelt “flacid syndrom”
Vooral OPV type 2 verantwoordelijk hiervoor
 - ⇒ “reassortment”, epidemisch beschreven met OPV types die “wild” geworden waren

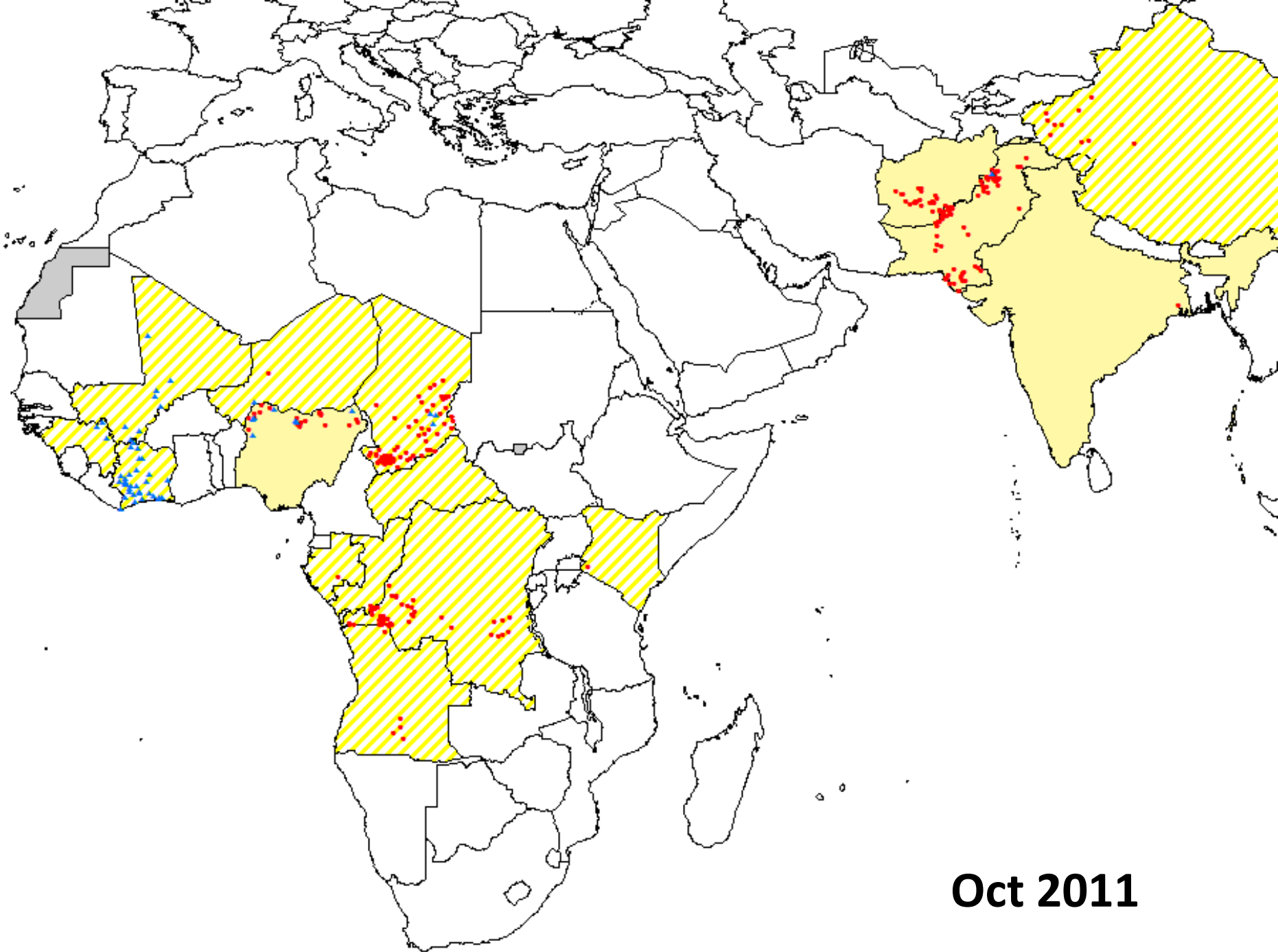


Polio

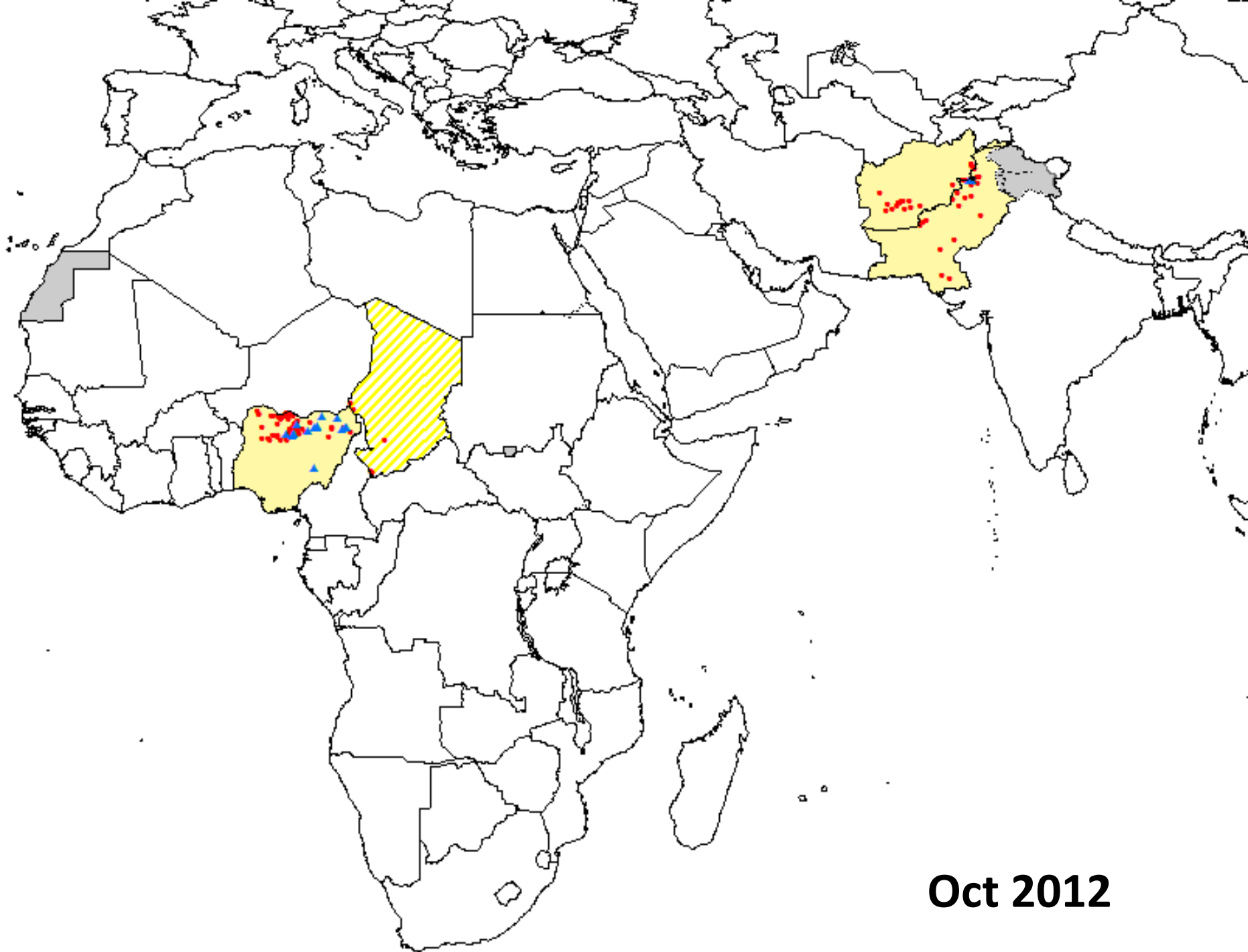
Het goede nieuws:

⇒ Anno 2012: India is polio vrij!





Oct 2011



Polio

Het goede nieuws:

⇒ Anno 2012: India is polio vrij!

Het slechte nieuws:

- CIA heeft informatie over Osama Bin Laden vergaard via polio vaccinatie
 - ⇒ Al Quada verbiedt polio vaccinatie
 - ⇒ In December 2012 worden 9 polio vaccinatoren vermoord in Pakistan

Prangende vragen: hoe moet het verder?

- ⇒ OPV campagnes in Pakistan en Afganistan
- ⇒ Hoe OPV vervangen door IPV



Pneumococcen vaccins

The sky is the limit?



Pneumococcen vaccins

Historiek:

2001: registratie Prevenar PnCV7

(4/6B/9V/14/18C/19F/23F)

2009: registratie Synflorix PnCV10

(4/6B/9V/14/18C/19F/23F plus 1/5/7F)

2009: registratie Prevenar PnCV13

(4/6B/9V/14/18C/19F/23F plus 1/5/7F plus 3/6A/19A)

- Efficacy en Safety en effectiveness zijn bewezen.
 - ⇒ Kaiser Permanente Trial: 38000 babies, invasieve pneumococcen ziekte als outcome (met Prev7 *PnCV7*)
 - ⇒ Recent FinIP: 1 geboorte cohort (>47000) in Finland (met Synflorix *PnCV10*)



Pneumococcen vaccins

Maar er is meer:

In 2005 publiceerde CDC:



Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly

September 16, 2005 / Vol. 54 / No. 36

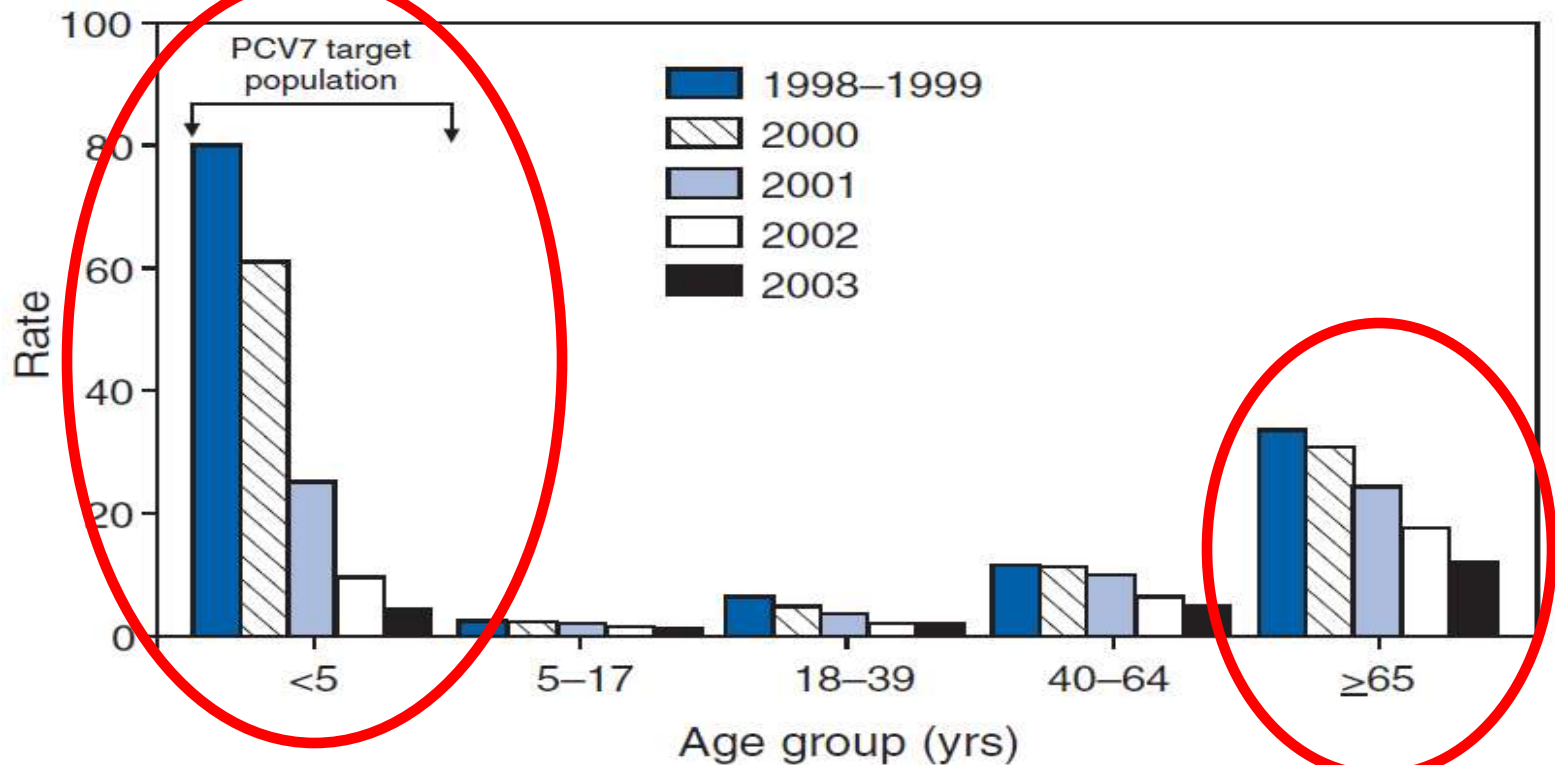
**Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with
7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of
Invasive Pneumococcal Disease — United States, 1998–2003**



Pneumococcal vaccines

Maar er is meer:

FIGURE 1. Rate* of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal disease (IPD) before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age group and year — Active Bacterial Core surveillance, United States, 1998–2003



* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998–1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).



Pneumococcen vaccins

Maar er is meer:

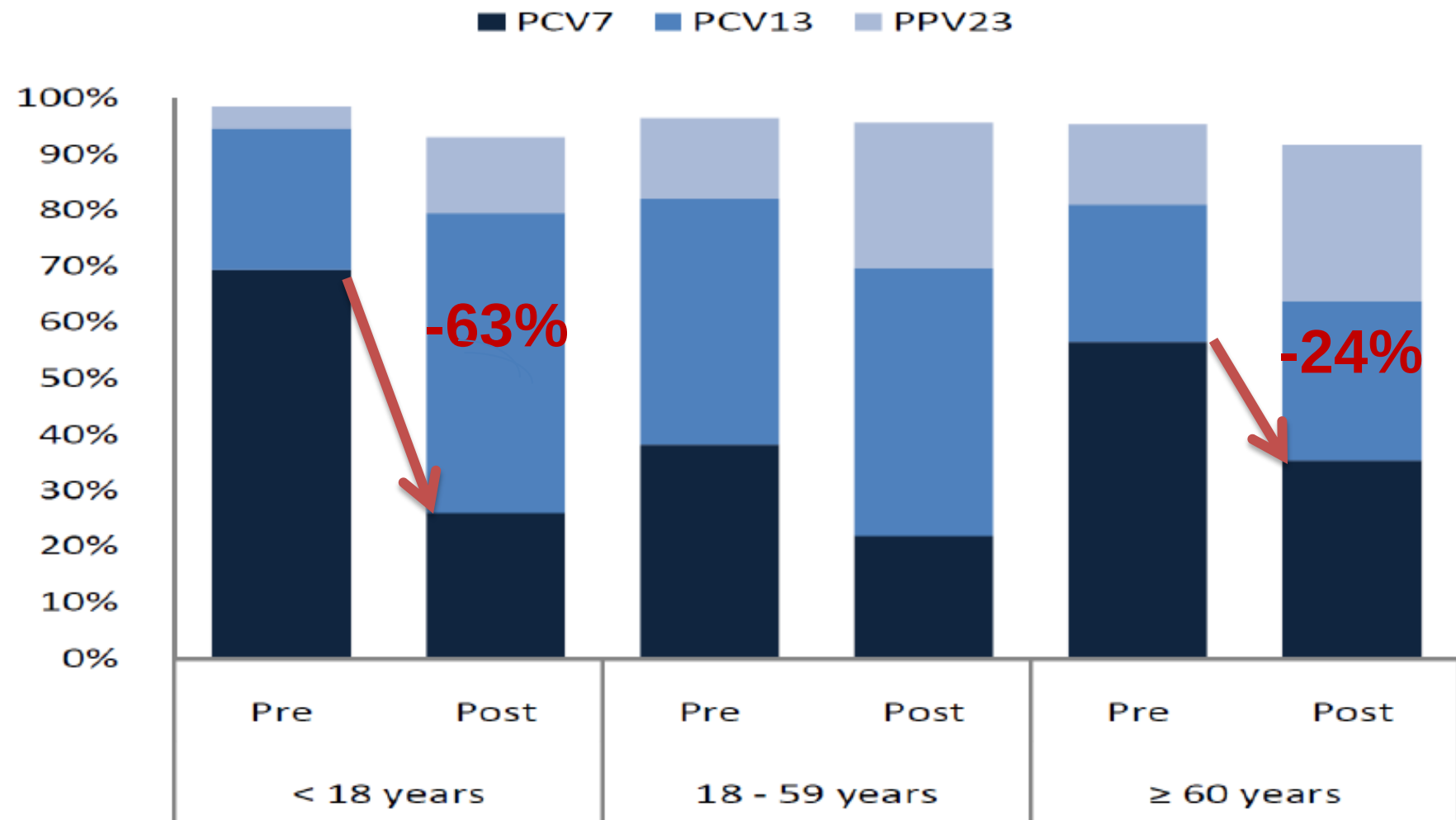
In 2005 publiceerde CDC:

- ❖ Bij kinderen <5j zien we een reductie van 80/100.000/j naar 4,7 (95% CI: 92-96)
- ❖ Bij de niet gevaccineerde >65j zien we een reductie van 33,6 naar 11,9 per 100.000/j van “invasive pneumococcal disease, of **een reductie van 35%**



Pneumococcal vaccines

Invasive Pneumococcal Disease; Belgium, 2004 - 2010



Pneumococcen vaccins

Invasive Pneumococcal Disease; Belgium, 2004 - 2010

Echter door “replacement” door andere serotypes stijgt het absolute aantal ernstige pneumococcen infecties.

De majeure nieuwkomers zijn 1 en 19A en die zitten in het nieuwe Prevenar 13 vaccin

Pneumococcen vaccins

In 2012 keurde de CHMP twee indicatie uitbreidingen goed voor Prevenar 13:

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 weken tot en met 17 jaar.

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen van 50 jaar en ouder.



Pneumococcen vaccins

Adulte indicatie (>50j)

- ❖ Gebaseerd op “in vitro” ELISA/OPA non-inferiority tov Pneumo 23:
 - ⇒ Zijn de data van 23 PS “hard” genoeg
 - ⇒ Maar “slechts” 13 serotypes versus 23 (>100 in totaal)
 - ⇒ Nog geen klinische gegevens, wel onderweg CapiTa trial: 84000 65-plussers placebo gecontroleerd in Nederland
 - ⇒ HGR aanbeveling komt binnenkort:
 - Eerst geconjugeerd dan 23PS (hyporesponsiviteit)
 - Vragen blijven:
 - ☐ Booster?
 - ☐ Tot welke leeftijd?
 - ☐ Fit / Non-Fit / Frail



Pneumococcen vaccins

De rest van het verhaal

❖ Prevenar 13 beschermt niet tegen 13 serotypes:

⇒ GSK heeft serotype 3 uit zijn vaccin verwijderd: data van hun CT gaven aan: serotype 3 werkt niet

⇒ Data van 23 PS:



Pneumococcal vaccines

De rest van het verhaal

- Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales

Nick J. Andrews^{a,*}, Pauline A. Waight^b, Robert C. George^c, Mary P.E. Slack^c, Elizabeth Miller^b

^a Statistics, Modelling and Economics Department, Health Protection Services, Health Protection Agency, London, United Kingdom

^b Immunisation, Hepatitis and Blood Safety Department, Health Protection Services, Health Protection Agency, London, United Kingdom

^c Respiratory and Systemic Infection Laboratory, Microbiology Services Division, Health Protection Agency, London, United Kingdom

Table 5

PPV23 vaccine effectiveness (%; 95% confidence interval) according to serotype for those serotypes with at least 20 cases.

Serotype	Vaccinated:unvaccinated	VE (95% CI)	Vaccinated with 2 years:unvaccinated	VE (95% CI)
Non-vaccine types	903:369	-	186:369	-
1	41:15	12 (-104 to 39)	8:15	-6 (-154 to 56)
3	99:33	-23 (-85 to 19)	13:33	22 (-52 to 60)
4	28:24	52 (17 to 73)	5:24	59 (-10 to 84)
6B	38:19	19 (-44 to 53)	5:19	48 (-42 to 81)
7F	37:31	51 (20 to 70)	4:31	74 (26 to 91)
8	61:30	17 (-31 to 47)	9:30	40 (-28 to 72)
9N	23:16	41 (-12 to 69)	1:16	88 (6 to 98)
9V	57:24	3 (-59 to 41)	8:24	34 (-50 to 71)
11A	32:17	23 (-40 to 58)	3:17	65 (-21 to 90)
12F	17:19	63 (29 to 81)	3:19	69 (-7 to 91)
14	59:61	60 (42 to 73)	13:61	58 (21 to 77)

There was evidence of differential effectiveness by serotype, with the lowest VE shown for serotypes 3 and 1. For serotype 3 this is consistent with lack of effectiveness of an investigational 11-valent conjugate vaccine against otitis media caused by serotype 3, possibly associated with its abundant polysaccharide capsule [26]. Early estimates of the effectiveness of the serotype 3 component of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) that has now replaced PCV7 suggest a similar lack of protection against IPD [27]. We demonstrated protection in the elderly against

Embarrassing:
PCV13 approval in adults was based on non-inferiority to PPV23 for common serotypes



Pneumococcen vaccins

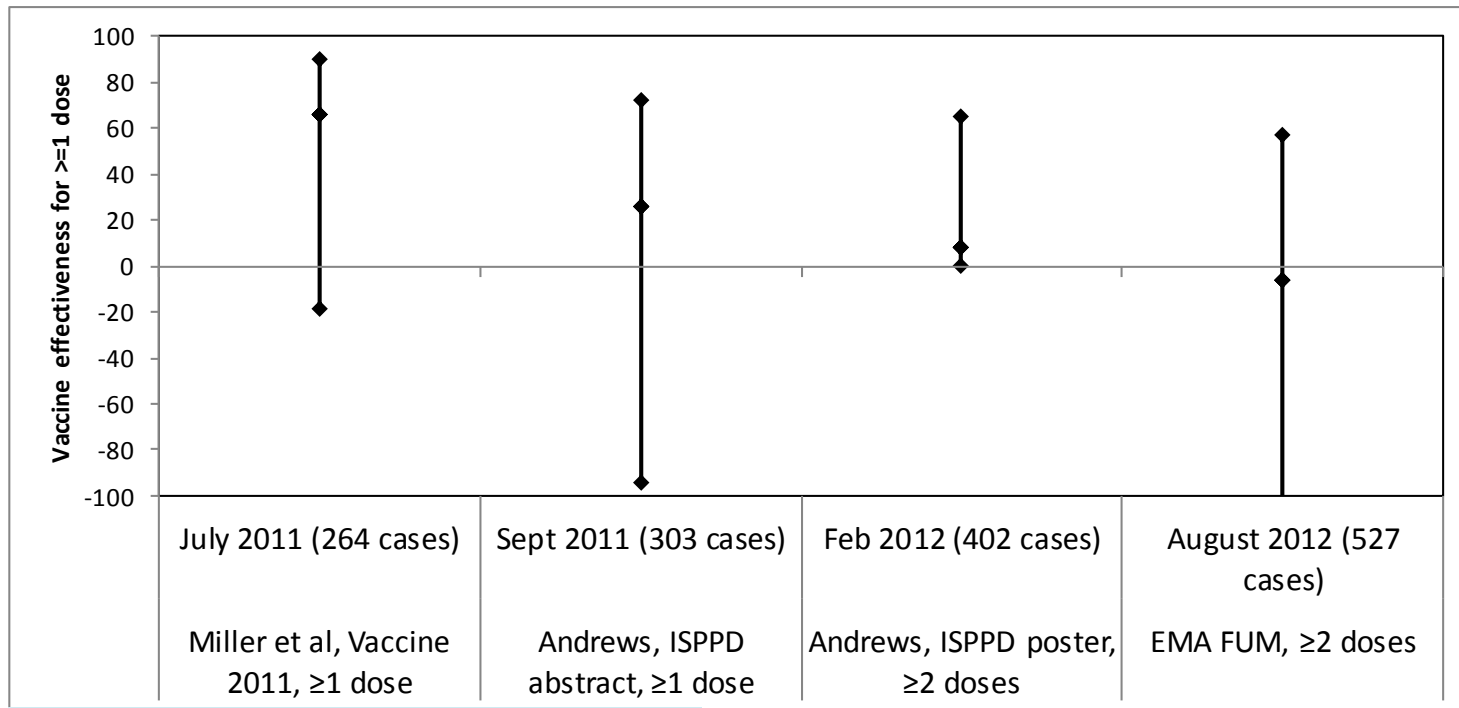
De rest van het verhaal

- ❖ Prevenar 13, wekt ELISA/OPA voor de 13 serotypes, zou dus eigenlijk moeten werken volgens de in vitro gegevens, maar het beschermt niet tegen 13 serotypes:
 - ⇒ GSK heeft serotype 3 uit zijn vaccin verwijderd: data van hun CT gaven aan: serotype 3 werkt niet
 - ⇒ Data van 23 PS:
 - ⇒ Data uit UK tonen aan dat serotype 3 niet werkt ondanks de in vitro gegevens:



Pneumococcal vaccines

PCV13 effectiveness against serotype 3 IPD, estimated in England and Wales by the HPA, using Broome method (re-constructed)



- For serotype 3, which was removed from the 11 valent precursor of PCV10 after an otitis media trial failed to show efficacy for this serotype⁵, there was no indication of protection against IPD. Overall cases numbers also did not decline from 2009/10 to 2010/11.

Effectiveness data suggest no protection so far



Pneumococcen vaccins

De rest van het verhaal

- ❖ Buiten serotype 3: geconjugeerde pneumococcen vaccins zijn zeer efficiënt!
- ❖ De toekomst:
 - ⇒ Merck werkt aan 15 valenties
 - ⇒ SP mikt op het proteïne verhaal: bescherming tegen 90% van alle pneumococcen
 - ⇒ GSKbio wil een 12 valent ontwikkelen met 2 proteïnes: ook 90% eradicatie van de pneumococ

Maar is de eradicatie van de pneumococ een goede zaak?
Wie neemt er zijn plaats in?





ELS

Of minder lief:

Extensive Lymph Swelling



**Huber, BM,
J Pediatr 2011; 158:1033.**

Extensive limb swelling is known after booster doses of diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccines and occurs **in 2% of children after the fourth diphtheria–tetanus–acellular pertussis** vaccine dose.¹ It is not associated with complications after further booster vaccinations, and the immunization schedule should be continued as recommended.

¹ Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000;105:e12.



ELS

er booster doses of
sis vaccines and occurs
diphtheria-tetanus-

It is not associated with
accinations, and the
ontinued as

sky GA, Englund JA, Meade BD, et
ellular pertussis-tetanus-



ELS

Results. Entire thigh swelling was an unsolicited reaction reported in 20 (2%) of the 1015 children who received 4 consecutive doses of the same DTaP vaccine. The reaction was associated with 9 of the 12 DTaP vaccines evaluated. Although there were no reports of swelling of the entire upper arm in 121 children given a fifth dose of the same DTaP, 4 (2.7%) of 146 recipients of 5 doses of a mixed schedule of DTaP vaccines experienced such swelling. Rates of other reactions were higher in children with entire thigh swelling than in those without. Of the children with entire thigh swelling, 60% had local pain, and 60% had erythema. All swelling subsided spontaneously without sequelae. There was a significant linear association between the rates of entire thigh swelling after dose 4 and diphtheria toxoid content in the DTaP products. Lesser degrees of swelling (>50 mm but less than entire limb) correlated with pertussis toxoid content after dose 4 and aluminum content after dose 5.



Data aangemeld op het FAGG

- **In 2011-2012 een 20-tal kinderen gedocumenteerd**
- **(via vaccinnnet: goede evolutie: snelle rapportering mogelijk, samenwerking tussen Vlaams agentschap en FAGG geïntensifieerd!)**
- **Kregen allemaal Infanrix IPV,**





Data aangemeld op het FAGG

- In 2012 een 20-tal kinderen gedocumenteerd
- Kregen allemaal Infanrix IPV, echter
 - ⇒ **Meerdere loten zijn betrokken:**
AC20B123AQ, AC20B128AI, AC20B159AH, AC20B177AE, AC20B150AM
 - ⇒ **Uniek voor vaccins: alle loten worden gecontroleerd door een OMCL, in dit geval WIV**
 - ❖ **Geen “out of specs” gevonden**
 - ⇒ **Samengesteld vaccin: onderliggende loten voor productie van DTPa zijn ook verschillend**
 - ⇒ **Check met PhV van UK en Duitsland: negatief**

De verhoogde meldingen gaan wel door...



Observed versus expected...

Uitgaande van:

- Een geboortecohort van 70.000
- 90% coverage rate
- geeft 63.000 gevaccineerden
 - ✓ 2% ELS in Vlaanderen = 1.260
 - ✓ 1 per duizend = 63

⇒ **Puur vanuit PhV: aantal gerapporteerde is lager dan het aantal verwachtte**

⇒ **Echter hoeveel ELS willen/kunnen we ons veroorloven?**



Bijkomend probleem:

Differentiaal Diagnose: Erysipelas

- **Trekt erop, maar is niet gelijk**
- **Verloop veel minder snel (de getoonde zwellingen ontstaan niet na 12-24 uur door erysipelas) en trekken niet weg na 24-48 u**

⇒ Erysipelas:

- **Hospitalisatie**
- **IV AB**
- **Inductie van causaal verband vaccinatie injectie en erysipelas**
 - ➔ **Huidinfectie na vaccinatie (erisypelas of abces) = uiterst zeldzame complicatie**
 - ➔ **Zelfs niet vermeld in Samenvatting Kenmerken Product (ex wetenschappelijke bijsluiter)**



Discussie:

- ➔ ELS is gekend, “niet ernstig” wel indrukwekkend.
Hoeveel ELS kunnen we hebben zonder schade aan het vaccinatie programma?
 - ➔ Wat zijn de alternatieven?
 - ⇒ Informeren, en aanvaarden
 - ⇒ DTPa veranderen in dTpa, risico door minder Pa
 - ⇒ Schema door mekaar gooien: later vaccineren
(Australië deed dit naar aanleiding van ELS)
 - ➔ Hoe kunnen vermijden dat ELS gehospitaliseerd wordt (met alle consequenties?)
 - ⇒ Vaccinator (meestal) ≠ behandelende arts...
- Informatie ... informatie... informatie



Meningococcen

Een moeilijk verhaal



Meningococcen

Over wie praten we:

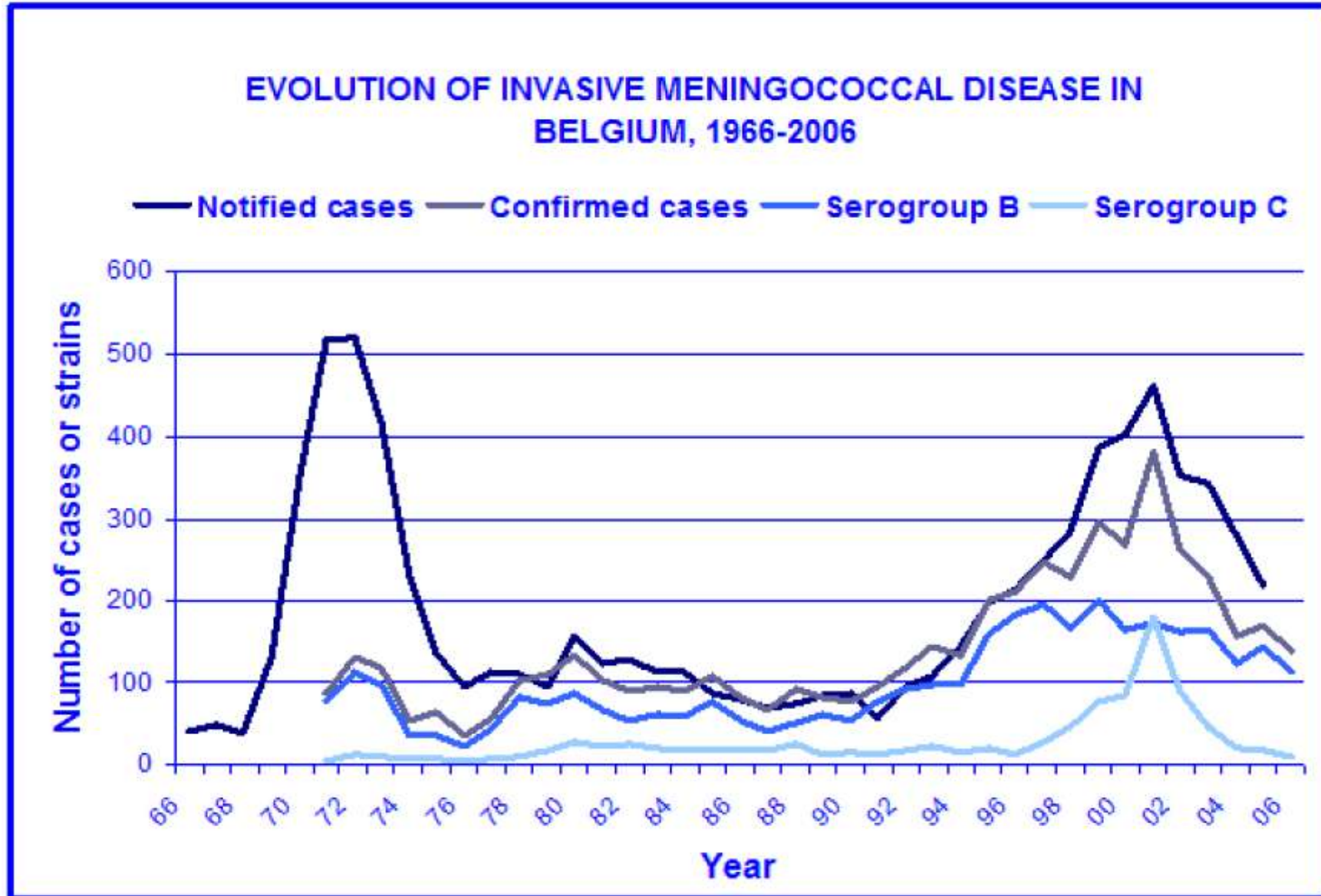
- ❖ Neisseria Meningococcus A B C W Y
- ❖ C was een probleem in de EU eind jaren '90
- ❖ A is een probleem in sub-Sahara Africa, maar niet bij ons
- ❖ Y en W komen voor in de rest van de wereld, maar marginaal in Vlaanderen, België en de EU
- ❖ Voor de Hadj (pelgrimage naar Mekka) is vaccinatie tegen Men ACWY verplicht



Meningococcen

Enkele cijfers:

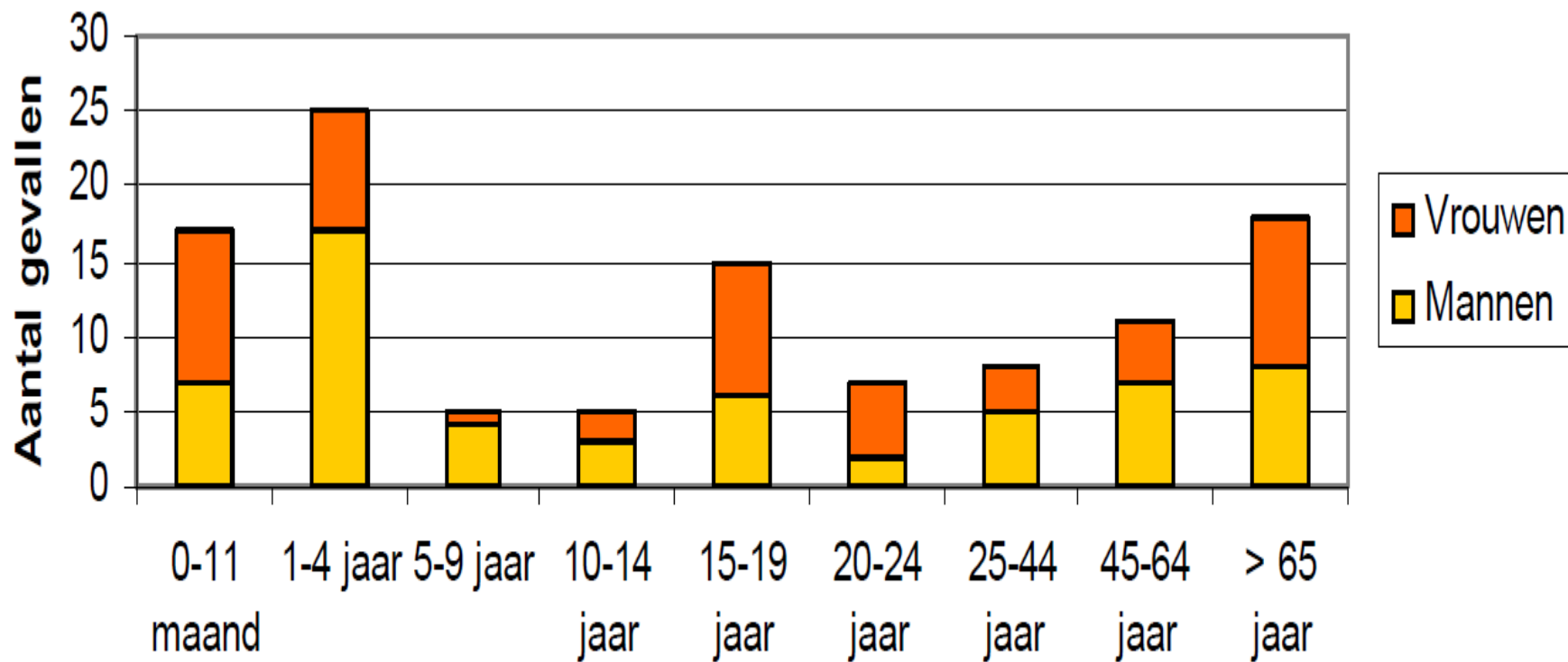
<http://bacterio.iph.fgov.be/missions/neisseria-meningitidis>



Meningococcen

Enkele cijfers:

<http://bacterio.iph.fgov.be/reporting/reportspdf/Rap.An.2011.NI-versFinalcouv.pdf>



Figuur 2. *N. meningitidis*: verdeling per leeftijdsgroep en geslacht (aantal; 2011)



Meningococcen

Enkele cijfers:

<http://bacterio.iph.fgov.be/reporting/reportspdf/Rap.An.2011.NI-versFinalcouv.pdf>

Tabel 4. *N. meningitidis*: verdeling in serogroepen (aantal; procentueel; 2011)

Serogroep	N	%
A	0	0,0
B	85	75,9
C	15	13,4
X	0	0,0
Y	9	8,0
W-135	1	0,9
Niet groepeerbaar	2	1,8
Totaal	112	100,0



Meningococcen

Enkele cijfers:

<http://bacterio.iph.fgov.be/reporting/reportspdf/Rap.An.2011.NI-versFinalcouv.pdf>

Tabel 5. *N. meningitidis*: verdeling per leeftijdsgroep en serogroep (aantal; 2011)

Leeftijdsgroep	B	C	X	Y	W135	Niet Groepeerbaar
< 1 maand	0	0	0	0	0	0
1-11 maand	15	2	0	0	0	0
1-4 jaar	23	0	0	0	0	2
5-9 jaar	4	0	0	1	0	0
10-14 jaar	4	0	0	0	1	0
15-19 jaar	12	3	0	0	0	0
20-24 jaar	6	2	0	0	0	0
25-44 jaar	8	0	0	0	0	0
45-64 jaar	9	0	0	2	0	0
≥ 65 jaar	4	8	0	6	0	0
Totaal	85	15	0	9	1	2



Meningococcen

Enkele cijfers:

Aanbeveling HGR: **1 injectie** op 12 maanden MenC

Vaccinatie Vlaanderen:

- In 2002 werd de vaccinatie gegeven aan 10 cohorts
- Daarna Catch-up preschool and adolescents

Vaccinatie Wallonië:

- Enkel de 4 eerste levensjaren

Vaccinatie in UK: 2+1 (3/4 plus 12 [speciaal vaccin: Menitorix: MenC+Hib])



Meningococcen

ESPID, 2012; Top G.

Enkele cijfers:

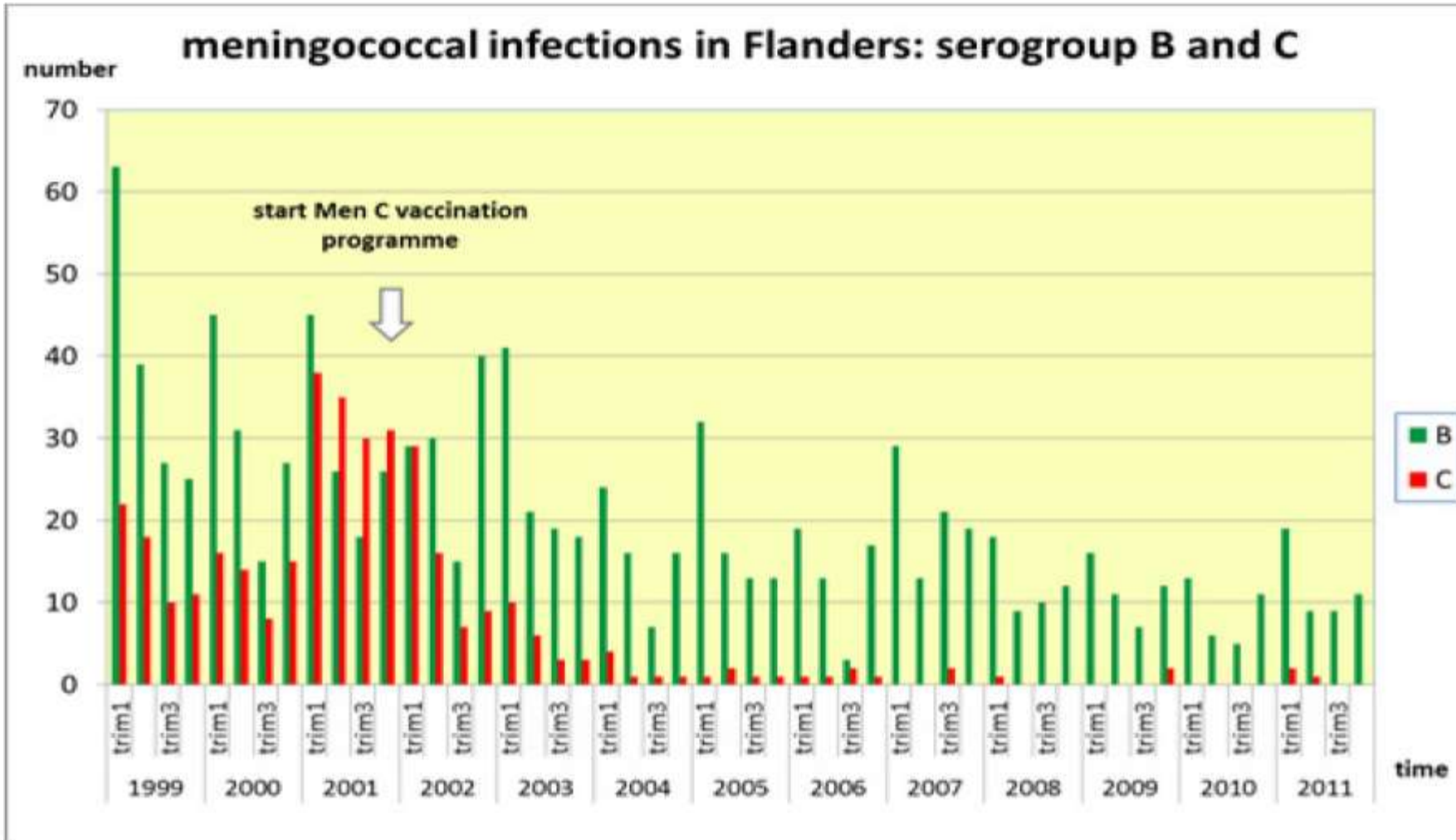


Figure 2: number of meningococcal infections of serogroup B and C per trimester, 1999-2011, all ages

Meningococcen

Enkele cijfers:

ESPID, 2012; Top G.

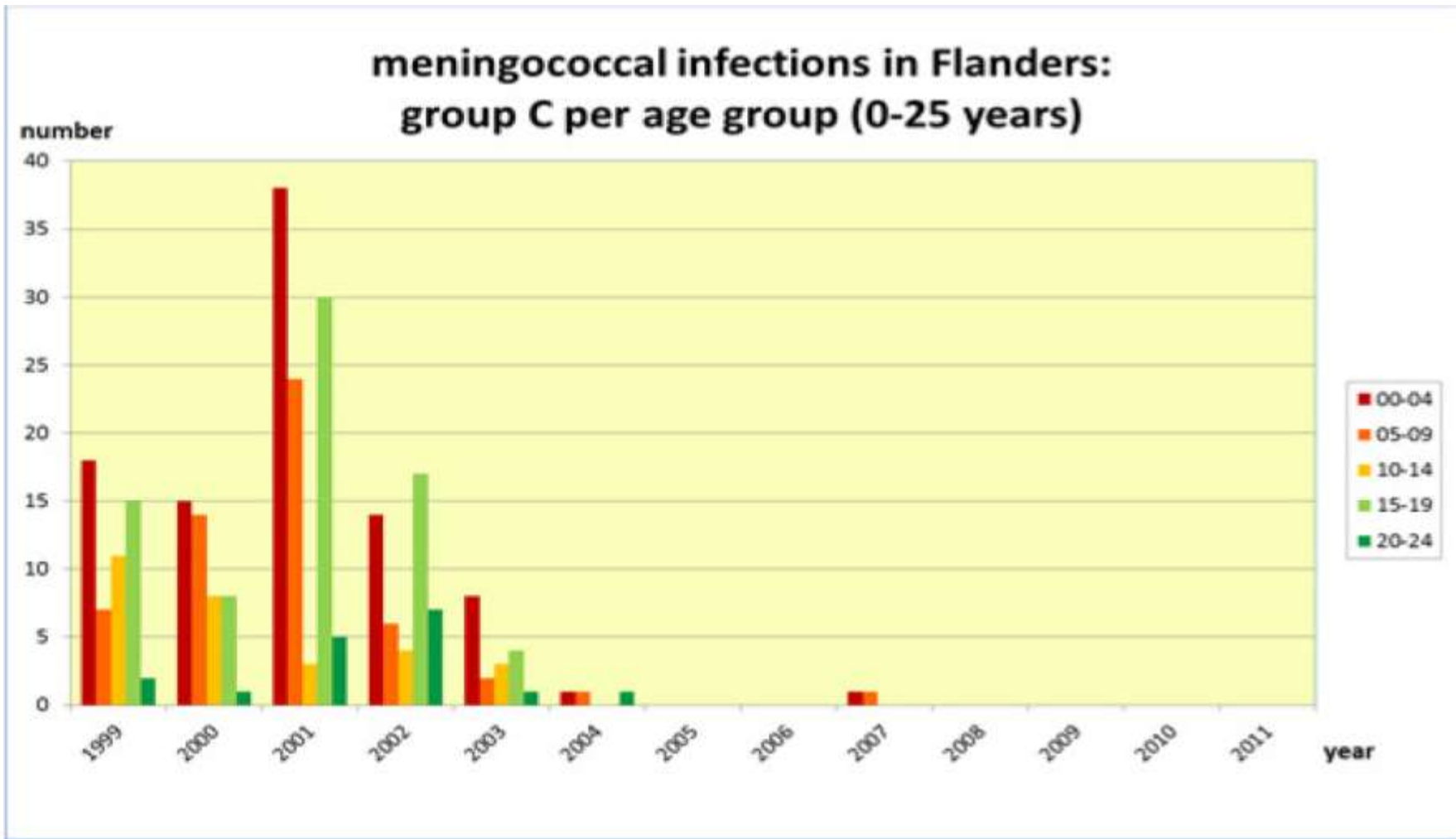


Figure 3: number of group C meningococcal infections (0-25 years) in Flanders (1999-2011)

Meningococcen

Conclusie vanuit de epidemiologie: in Vlaanderen vooral Men B, maar...

Polysaccharide vaccin voor Men B is niet mogelijk (Men B PS lijken te sterk op humane PS)

Nieuw: proteïne vaccin tegen
Men B: BEXSERO (Novartis)

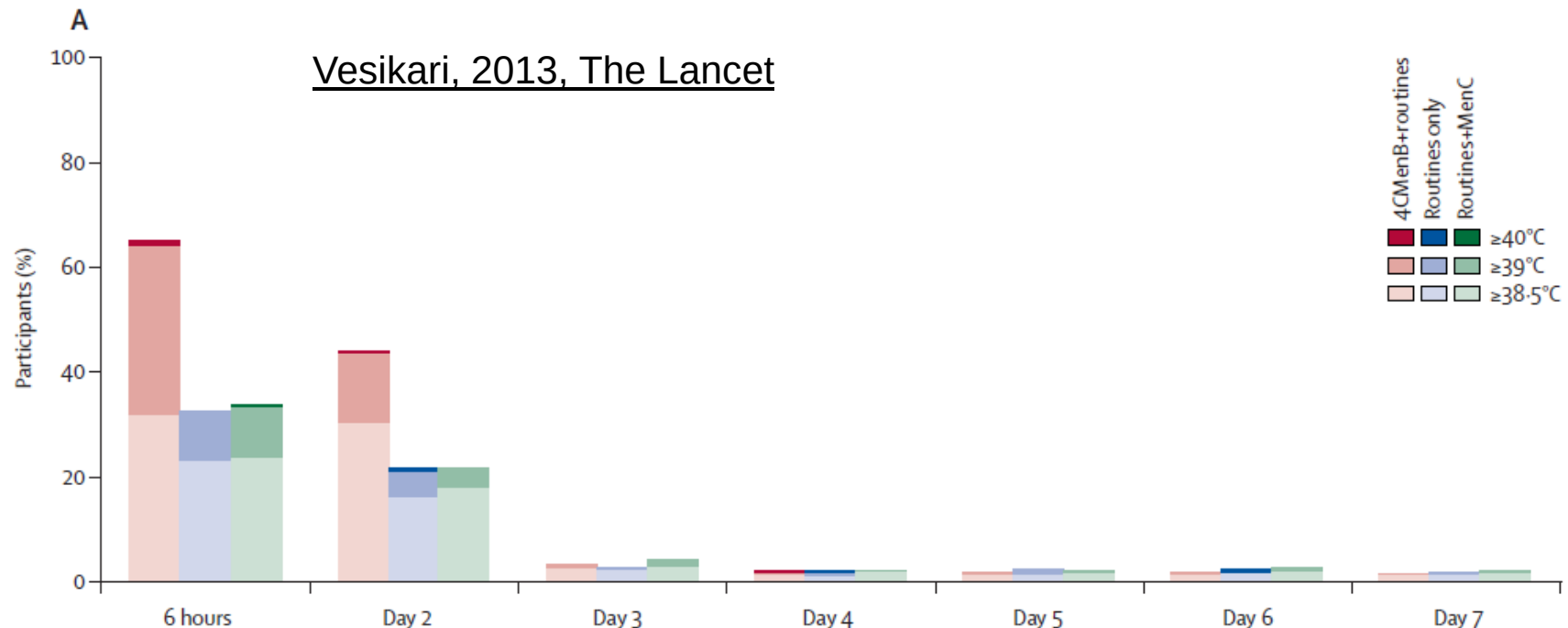
- ❖ Klinische studies enkel met serologie: ELISA en hSBA
 - ✓ Zullen de opgewekte As protectief zijn?
- ❖ Tweede probleem: wanneer geven?
 - ✓ Eerste Men B piek: 6 à 12 m
 - ✓ Maar vaccinatie schema zit al vol én.....



Meningococcen

Nieuw: proteïne vaccin tegen Men B: BEXSERO (Novartis)

- Nieuw vaccin geeft vrij veel koorts en dit vooral indien gegeven met Infanrix Hexa en Prevenar:



- Afhankelijk van de studie tot **69% >38,5°C**; en deze studies werden uitgevoerd met Prevenar 7, niet dus niet met het nu gebruikte Prevenar13, dat reactogener is 



Meningococcen

Tweede nieuwigheid:

Naast het Tetravalente PolySaccharide ACWY Mencevax (niet geconjugerd, slechts bruikbaar vanaf 2 jaar, 2 nieuwe geconjugeerde tetravalente: **Menveo** en **Nimenrix**

Menveo: vanaf 2 jaar (hun kinder trial werd afgekeurd wegens GCP falen bij kinderen onder de 24m)

Nimenrix: vanaf 12 maanden

⇒ Plaats nog niet duidelijk

⇒ In tegenstelling tot Men C en pneumococcen geconjugeerde vaccins “lijken” deze geconjugeerden minder efficiënt (noodzaak van minstens één booster)

⇒ Prijs: € 52,60 versus € 32,99



Pertussis, een “enfant terrible”?



Pertussis

Casus:

- Anne 3j, vakantie in juli, loopt een verkoudheid op
- Griepaal syndroom, 3 dagen 38°, keelpijn, snotteren, hoesten
- 1week later terug thuis: alle symptomen zo goed als weg behalve hoesten... houdt het hele gezin 's nachts en ook overdag wakker.
- U checkt haar vaccinatie status:
 - ⇒ Zij kreeg het normale vaccinatie 3+1 (Infanrix hexa) schema
- Sputumstaal onderzocht (PCR) voor pertussis
 - ⇒ Diagnose kinkhoest!



Pertussis

Hoe dit te verklaren:

- Vaccinatie geeft geen 100% bescherming
- Acellulair P is minder efficient dan whole cell
 - ✓ 3 antigenen (Infanrix hexa) versus >3000 in Pw
- Enkele nationale cijfers:



Pertussis

Hoe dit te verklaren:

- Vaccinatie geeft geen 100% bescherming
- Acellulair P is minder efficient dan whole cell
 - ✓ 3 antigenen (Infanrix hexa) versus >3000 in Pw
- Enkele nationale cijfers:
- Ook Internationaal (US/UK/Fr/DE/...) is pertussis aan een opmars ondanks hoge vaccinatiegraden:
 - ⇒ Te zwak vaccin?
 - ⇒ Genetische shift/drift van Bordetella Pertussis?
 - ⇒ Nog onvoldoende coverage?

Wordt met man en macht onderzocht!

Ondertussen bedacht zijn dat een hardnekkige hoester, een kinkhoester kan zijn



**Ik ben zwanger en ik
vaccineer me tegen...**



Zwangerschap & Vaccinatie

Uitermate moeilijke combinatie

Tot voor kort was het praktisch niet mogelijk een klinische studie uit te voeren op zwangeren

⇒ Ethisch dilemma: de altruïstische vaccinatie (ik laat me vaccineren voor mijn baby) was niet aanvaardbaar voor Ethische Com's.



Vaccines in Pregnant Women and Research Initiatives

C. MARY HEALY, MD

Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine,
 and Center for Vaccine Awareness and Research, Texas Children's
 Hospital, Houston, Texas

**Supplement COG (June
 2012):
 volume 55;2:474-...**

TABLE 1. Factors to Be Considered Before Implementing Maternal Immunization Program

Factor	Consideration
Safety	Inactivated vaccines are safe in pregnancy Live vaccines should be avoided 28 d before and during pregnancy
Immunogenicity	Does vaccine induce robust and durable immune response?
Timing of immunization	Maternal <i>and</i> infant disease burden high: immunize earlier Infant disease burden higher than maternal: immunize in early third trimester
Biological considerations	Placental transport minimal until 34 wk of gestation Amount of maternal antibody available for transport to infant Coexisting infection (eg, HIV and malaria ↓ placental transport) Antibody response*—placental transport of subclass IgG1 > IgG2 High maternal antibody levels likely to ↓ infant response to vaccines?
Implementation	Education for providers and public Acceptability to public Logistics and financing

*IgG1 response to protein antigens; IgG2 response to polysaccharide antigens; conjugation of a polysaccharide to a carrier protein (eg, conjugate vaccines) will induce IgG1 response.

HIV indicates human immunodeficiency virus; Ig, immunoglobulin.

Zwangerschap & Vaccinatie

Toch reeds jaren gekende richtlijnen, en niet alleen altruïsme

- ❖ In Afrika: succes van tetanus vaccinatie tijdens zwangerschap, bescherming van moeder en kind
- ❖ Griepvaccinatie, eerst bescherming van de moeder en haar zwangerschap (en dan hopen dat het kind ook enige bescherming meekrijgt)

⇒ WHO richtlijnen

⇒ Hoge GezondheidsRaad (HGR)

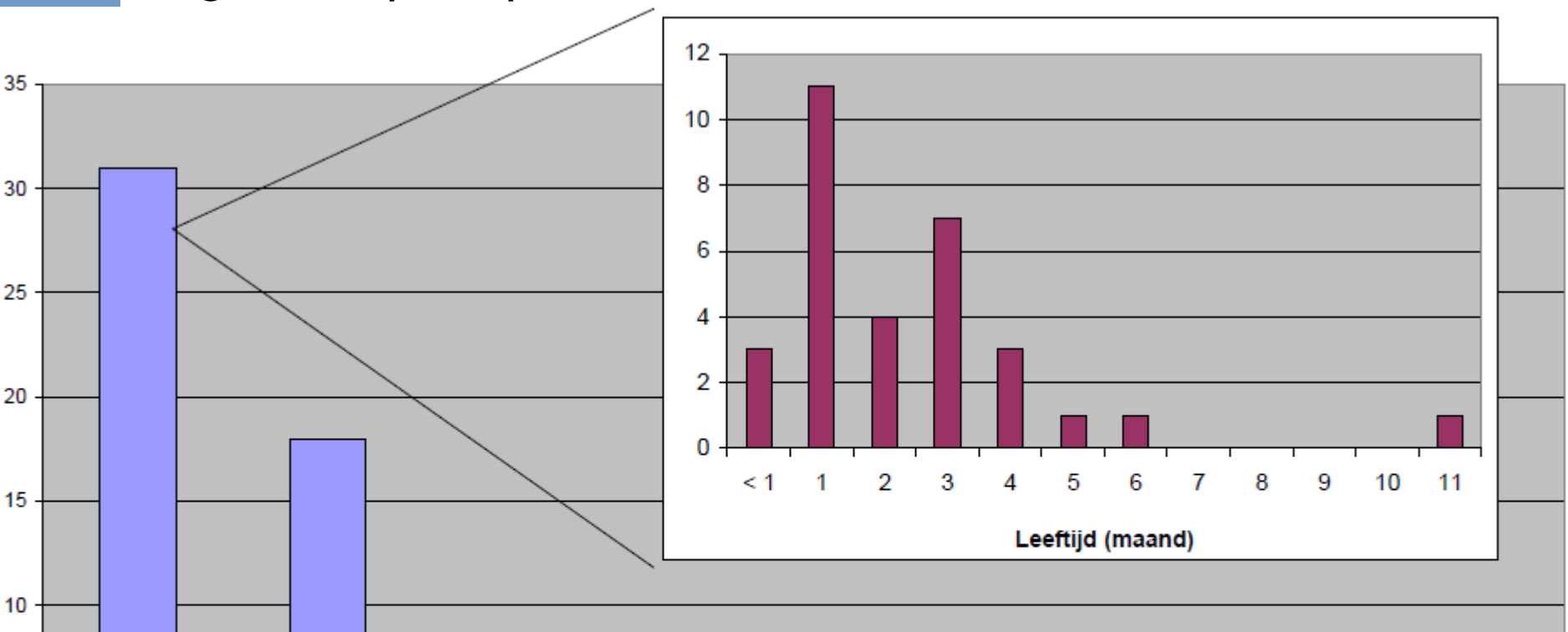
Dus in Vlaanderen vaccinatie tegen griep van alle zwangere vrouwen



Maar er is meer...

Zwangerschap & Vaccinatie

B. pertussis : Verdeling van de leeftijd van de patiënten met diagnose op respiratoire monsters !



- 30% van de gevallen bij kinderen jonger dan 1 jaar.
- 90% van deze kinderen (88 van de 98 jonger dan 1 jaar) zijn jonger dan 6 maand!
- Maar hoeveel kinderen sterven of hebben ernstige sequelën?

Zwangerschap & Vaccinatie

Maar er is meer... Pertussis!

⇒ Coccoon vaccinatie (mama+papa+oma+...) geen succes

- ❖ Buiten mama, vaccinatie moeilijk te motiveren
- ❖ Duur
- ❖ Weinig efficient!

US/UK: pertussis endemie met hoge mortaliteit:

⇒ Aanbeveling vaccinatie van zwangere op 32 weken

Nederland: RIVM zou wel willen maar kan niet (bijsluiter)!



Zwangerschap & Vaccinatie

Vlaanderen: <http://www.vvog.be/artikel?id=31206837,sectie=spider>

Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie

1. Preconceptionele vaccinatie is de meest ideale situatie.
2. **Indien niet gebeurd, voorkeur voor vaccinatie tijdens de zwangerschap, tussen 24 (suikertest) en 30 weken is een goed moment.**
 - a. Hierdoor is er voldoende productie van antistoffen bij de moeder met transfer naar de fetus, die de neonat zullen beschermen tijdens de kritische eerste 2 maanden.
 - b. De vrees dat de neonat onvoldoende antistoffen zou aanmaken door het maternale vaccin, is ongegrond.
 - c. De veiligheid van het vaccin tijdens de zwangerschap werd nu voldoende aangetoond.
3. Postnatale vaccinatie toont onvoldoende bescherming voor de kritieke periode neonataal.
4. **Vaccinatie gebeurt preferentieel door de huisarts. Indien het vaccin door de gynaecoloog wordt toegediend, dient registratie te gebeuren via <https://www.vaccinnet.be>**



Zwangerschap & Vaccinatie

Maar,... Zal het werken? 4 weken na vaccinatie pieken de As, overdracht tijdens het laatste trimester is goed, maar zullen deze As ook bescherming geven?

Vaccinologie = empirische wetenschap, dus de vraag is, beschermen we onze neonati door deze altruïstische vaccinatie?

EBM, niet echt!

- ⇒ twee vrij kleine studies geven aan dat navelstrengbloed goede As titers bevatten, na vaccinatie van zwangere
- ⇒ Maar neen, klinische gegevens dat dit werkt zijn er nog niet

Maar als één van mijn dochters morgen zwanger is... zal ik proberen haar te overtuigen om te vaccineren: de mogelijke benefits zijn veel groter dan de risico's



Zwangerschap & Vaccinatie

Dus er is maar één conclusie:

Zwanger?

- ⇒ **Vaccineer tegen griep onmiddellijk**
- ⇒ **Vaccineer tegen pertussis (dTpa) vóór 32 weken**



Is Gardasil as good as Cervarix?



De HPV vaccins

Gardasil Tetravalent 16/18/6/11 versus **Cervarix** bivalent 16/18:

- ⇒ 16/18 tekenen voor $\pm 70\%$ van de oncogene types
- ⇒ 6/11 zijn erg weinig oncogeen, veroorzaken wratten, condylomata

De SKP van Gardasil is niet altijd even klaar en duidelijk:

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde vulvaire en vaginale laesies (genitale wratten, VIN, VaIN), CIN van welke graad dan ook en cervicale kankers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3, AIS en cervicale kankers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie en ziekte (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005).



De HPV vaccins

Belangrijke vraag blijft: wat is de relevantie van deze cijfers...

Diffusie van As geeft bescherming... maar tot hier toe geen meldingen van “break through” infecties met Gardasil

Wel meer “cross protection” met Cervarix dan met Gardasil tegen oncogene types.

Merck heeft een 9-valent (6/11/16/18/31/33/45/52/58) in fase 3, bescherming rond de 90%



De HPV vaccins

Onopgeloste vragen blijven:

- **Gevaccineerd op 13 → beschermd op 23?**
- **To boost or not to boost?**
- **Starten met Gardasil en door gaan met Cervarix?
Geen data die dit ondersteunen!**



**Mazelen, Rubella en bof....
Wanneer gaat dit nu eens
gedaan zijn?**



Mazelen, rubella, bof

1. Mazelen:

➤ Eradiceerbare ziekte (de Amerika's zijn mazelen vrij [mazelen = daar import (voornamelijk uit Europa)])

➤ Mazelen vaccins zijn zeer doeltreffend, maar

❖ Mazelen is zeer besmettelijk

❖ Eradicatie vereist zeer hoge vaccinatiegraad

❑ WHO stelt: 95% 2 dosissen

❑ Vlaanderen:

○ 1^{ste} dosis 96,6% 2012

○ 2de dosis (bij adolescenten) 92,5%

⇒ Dus verhogen vaccinatiegraad is cruciaal, nu nog uitbraken in milieus die niet vaccineren

⇒ En trekken dan jonge, nog niet gevaccineerden mee



Mazelen, rubella, bof

2. Rubella:

➤ Rubella vaccinatie is doeltreffend, echter

❖ Rubella is zeer besmettelijk

❖ Risico op infectie van onbeschermde zwangerschap blijft hoog én congenitaal risico na besmetting ook

⇒ Mag men vaccineren tijdens zwangerschap?

☐ Formeel en medico-legaal: NEEN

☐ Zwangerschap is absolute contra-indicatie

Maar...

⇒ In de literatuur geen enkel geval beschreven van congenitaal rubella syndroom na rubella vaccinatie

⇒ Au contraire: >3500 kinderen van sero-negatieve moeders die gevaccineerd werden tijdens zwangerschap zonder sequelen!



Mazelen, rubella, bof

3. Bof:

- Bof vaccinatie is niet zo doeltreffend! 2 injecties nodig
- Huidige generatie studenten, >18j, te lage vaccinatiegraad
- Wild bofvirus $\neq$ vaccin virus
 - Waarom geen nieuw vaccin?

⇒ Dus risico op epidemie reëel zoals we vandaag zien

⇒ Maar niet elke dikoor = bof

- ☐ Er circuleren nog andere virussen (vb Coxsackie), dus toch opletten

Wat te doen bij een casus: isoleren: minstens 1 week...

 **Dus ook hier nog heel wat werk aan de winkel!**

EBM versus anti-vaccin lobby: niet te doen!



EBM versus anti-vaccine lobbies



EBM versus anti-vaccine lobbies

Kent u een lobby
tegen anti-hypertensiva,
tegen diabetes behandeling uit “principe”
tegen anti-kanker behandeling?

Ok, er zijn alternatieve believers, maar...

De anti-vaccin lobby is iets anders:

- ❖ Zij proberen met alle middelen mensen te overtuigen dat vaccineren:
 - Tegennatuurlijk is
 - Wetenschappelijk niet onderbouwd
 - Dat infecties doormaken heilzamer is...



Do You know WHAT'S IN A VACCINE?

■ ammonium sulfate (salt)

Suspected gastrointestinal, liver, nerve and respiratory system poison.

■ beta-propiolactone

Known to cause cancer. Suspected gastrointestinal, liver, respiratory, skin and sense organ poison.

■ genetically modified yeast, animal, bacterial & viral DNA

Can be incorporated into the recipient's DNA and cause unknown genetic mutations.

■ latex rubber

Can cause life-threatening allergic reactions.*

■ monosodium glutamate

(MSG)/glutamate/glutamic acid.

Being studied for mutagenic, teratogenic (developmental malformation and malformities) and reproductive effects. A neurotoxin. Allergic reactions can range from mild to severe.

■ aluminum

Implicated as a cause of brain damage/suspected factor in Alzheimer's Disease, dementia, seizures and colitis. Allergic reactions can occur on skin.*

■ formaldehyde (formalin)

Major constituent of embalming fluid; poisonous if ingested. Probable carcinogen; suspected gastrointestinal, liver, immune system, nerve, reproductive system and respiratory poison. Linked to leukemia, brain, colon and lymphatic cancer.

■ micro-organisms

Live and killed virus and bacteria or their toxins. The polio vaccine was contaminated with a monkey virus now turning up in human bone, lung-living (mesothelioma), brain tumours and lymphomas.

* When babies are hours or days old it is impossible to know if they have an allergy.

■ polysorbate 80

Known to cause cancer in animals.

■ tri(n)butylphosphate

Suspected kidney and nerve poison.

■ glutaraldehyde

Poisonous if ingested. Causes birth defects in experimental animals.

■ gelatin

Produced from selected pieces of calf and cattle skins, de-mineralized cattle bones and pork skin. Allergic reactions have been reported.*

■ gentamicin sulfate & polymyxin B (antibiotics)

Allergic reactions can range from mild to life threatening.*

■ mercury (thimerosal)

One of the most poisonous substances known. Has an affinity for the brain, gut, liver, bone marrow and kidneys. Minute amounts can cause nerve damage. Symptoms of mercury toxicity are similar to those of autism.

■ neomycin sulfate (antibiotic)

Interferes with Vitamin B₆ absorption. An error in the uptake of B₆ can cause a rare form of epilepsy and mental retardation. Allergic reactions can be mild to life threatening.*

■ phenol/phenoxyethanol (2-PE)

Used as antiseptics. Toxic to all cells and capable of disabling the immune system's primary response mechanism.

■ human & animal cells

Human cells from aborted fetal tissue and human albumin. Pig blood, horse blood, rabbit brain, guinea pig, dog kidney, cow heart, monkey kidney, chick embryo, chicken egg, duck egg, calf serum, sheep blood and others.

A major cause of the Roman Empire's decline, after six centuries of world dominance was its replacement of stone aqueducts by lead pipes for the transport and supply of drinking water. Roman engineers, the best in the world, turned their fellow citizens into neurological cripples. Today our own "best and brightest," with the best of intentions, achieve the same end through childhood vaccination programs yielding the modern scourges of hyperactivity, learning disabilities, autism, appetite disorders, and impulsive violence.

— Harris L. Coulter, Ph.D.



Wereld-première: Collectieve aankoop van 42 chembusters



Na ons internationaal symposium van 28 mei 2010 over deze wereldwijde schande heeft zich spontaan een initiatief ontwikkeld om gezamenlijk over te gaan tot de bestelling van een **chembuster** voor de prijs van zowat 230 euro. De chembuster bestaat uit een basis van organonite (een mengeling van vooral hars, aluminium- & ijzersnippers, rozekwarts) waarin zes koperen, holle buizen worden gestoken in de vorm van een zespuntige ster en met telkens onderaan een kwarskristal. Een chembuster is een soort van **energetische generator** die in de tuin geplaatst wordt. Het trekt de negatieve 'vuile' energie aan en transformeert deze tot positieve 'schone' energie. Op die manier is het in staat de kunstmatige bewolking die veroorzaakt wordt door de chemtrails relatief vlug (binnen het half uur ongeveer) te doen verdwijnen en dit binnen een gebied met een diameter van minimum 10 kilometer. Bovendien stelt men proefondervindelijk vast dat de energie in de onmiddellijke omgeving heel positief en harmonieus wordt, dat planten beter groeien, dat er meer vogels in de tuin komen vertoeven, enz. Een vijftal leden van de Belfort-group hebben zo'n toestel reeds meerdere maanden, maar nu is dit aantal fors toegenomen door deze collectieve bestelling bij een gespecialiseerde firma in Zuid-Afrika. De coördinatie hiervan gebeurde door initiatiefnemer **Reinhard Becker van het Ama Wellness Centrum te Kortrijk** waar men al enkele jaren heel actief bezig is met het meten en bevorderen van het energie- en gezondheidsspeil, dat bij heel veel mensen dalend is o.a. ten gevolge van de chemtrails. Op **woensdagavond 15 september om 20 u** gaan we over tot de **feestelijke overhandiging van 42 chembusters**, die buiten op het terras zullen uitgesteld staan.



KOPPEN

#koppen



[start](#) | [deze week](#) | [video](#) | [contact](#)

10 jaar na 9/11: Vlaamse complottheorieën springlevend

Tags: [Koppen](#)



VANDAAG OP ÉÉN

TELETEKST

TELETEKST 888

DEZE WEEK OP ÉÉN

BLOKKEN-QUIZ

WEBSHOP

THUIS

Wat gebeurt er in Thuis?

DAGELIJKSE KOST

Gerookte zalm met
hangop en toast.

DE LAATSTE SHOW

KOPPEN

REVIEW ARTICLE

Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds?

Lucija Tomljenovic¹ & Christopher A. Shaw^{1,2}

¹Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada and ²Program in Experimental Medicine and the Graduate Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada



Altogether the above observations do not support the claim made by the US CDC and the FDA, that is, 'This [Gardasil] vaccine is an important cervical cancer prevention tool that will potentially benefit the health of millions of women' (6) and, instead, appear to suggest that current worldwide immunization campaigns (Table I) with either of the two HPV vaccines are neither justified by long-term health benefits nor economically viable.



The almost exclusive reliance on manufacturers' sponsored studies, often of questionable quality, as a base for vaccine policy-making should be discontinued. So should be the dismissal of serious ADRs as coincidental or 'psychogenic' in spite of independent research suggesting otherwise. It can hardly be disputed in view of all the evidence (i.e. case reports and vaccineADR surveillance in various countries) that HPV vaccines do trigger serious ADRs. What does remain debatable, however, is the true frequency of these events because all systems of monitoring for vaccineADRs currently in place rely on passive reporting. Passive ADR surveillance should thus be replaced by active surveillance to better our understanding of true risks associated with particular vaccines (especially new vaccines). The presentation of partial and non-factual information regarding cervical cancer risks and the usefulness of HPV vaccines, as cited above, is, in our view, neither scientific nor ethical. None of these practices serve public health interests, nor are they likely to reduce the levels of cervical cancer. Independent evaluation of HPV vaccine safety is urgently needed and should be a priority for government-sponsored research programmes. Any future vaccination policies should adhere more rigorously to evidence-based medicine as well as strictly follow ethical guidelines for informed consent.



EDITORIAL

Human papillomavirus vaccines: Understanding the benefit–risk

PIETER NEELS¹, PIERRE VAN DAMME², MARC VAN RANST³ &
JEAN-MICHEL DOGNÉ^{1,4}

¹*Federal Agency for Medicinal and Health Products, Brussels, Belgium,* ²*Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium,* ³*Department of Microbiology and Immunology, Rega Institute, University of Leuven, Leuven, Belgium,* and ⁴*Department of Pharmacy, University of Namur, Belgium*



EBM versus anti-vaccine lobbies

De media houden hiervan:

- De anti-vaccin lobby brengt smeuijge verhalen (Vaccin tue Béb )
- Brengen academici en autoriteiten in diskrediet
- Wetenschap: geen boodschap aan

Good news is no news

Maar hoe hierop reageren?

⇒ Informatie informatie informatie informatie...

⇒ Maar niet echt gemakkelijk voor een officiële autoriteit!



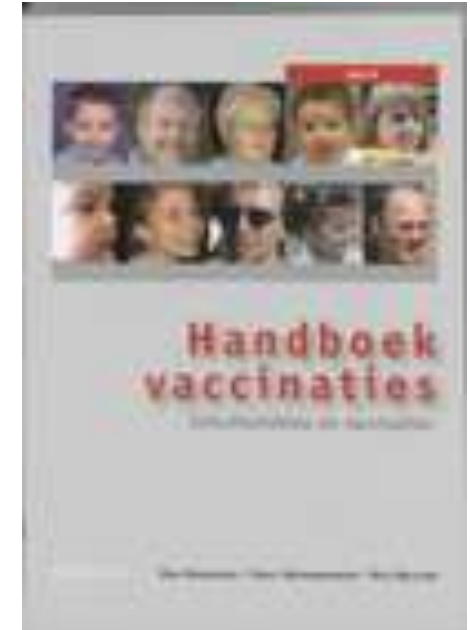
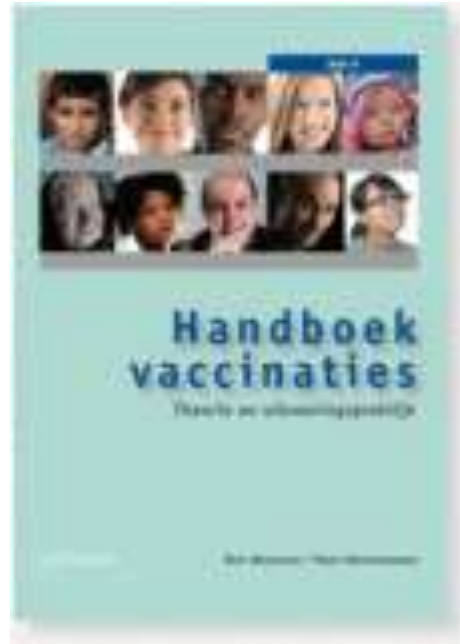
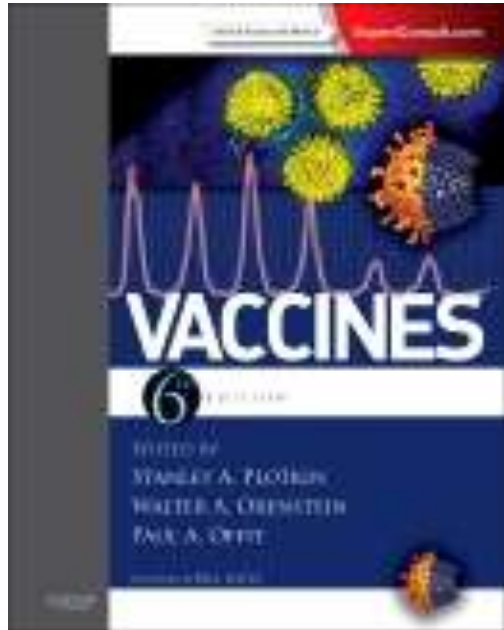
Samenvattend

1. Polio is nog niet geëradiceerd en 't is nog niet voor morgen
2. Pneumococcenvaccins zijn efficiënt en geven we bij het begin en voor het einde
3. ELS is niet banaal, maar wel gekend en hoeft geen hospitalisatie, noch AB
4. De toekomst zal ons leren hoe we de nieuwe Men vaccins moeten gebruiken
5. Kinkhoest eradiceren zit er niet in
6. Zwangeren vaccineren doe je tegen griep en kinkhoest
7. Gardasil en Cervarix voorkomen beide efficiënt HPV infectie
8. Vaccinatie tegen mazelen en rubella is efficiënt, bof kan beter



Referenties

Vaccines, 6th Edition Plotkin



Handboek vaccinaties deel A, Burgmeijer R., Hoppenbrouwers K. ISBN 9789023247487

Deel B Infectieziekten En Vaccinaties, K. Hoppenbrouwers, N. Bolscher, R. Burgmeijer. ISBN 9789023243397



Dank voor de aandacht,

**Zouden er nog vragen
kunnen zijn?**

