



## Hexavalente vaccins

### Beschikbaarheid in België

De recente ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen verschillende ernstige infecties maakt het steeds moeilijker om een voor de ouders aanvaardbaar vaccinatieschema op te stellen, vooral voor zuigelingen, vanwege de vele inspuitingen en de herhaalde consultaties bij de arts. De combinatie van meerdere vaccins in een enkele spuit lijkt daarom een goede methode om weerstand te overwinnen, de vaccinatiegraad te verbeteren en kosten te drukken, en tegelijk toch nieuwe vaccins te kunnen introduceren.

De productie van deze combinatievaccins is echter niet zo eenvoudig als het lijkt. Het bijeenbrengen van verschillende antigenen kan namelijk leiden tot een verminderde immunogeniciteit. Bovendien kunnen er interacties optreden afhankelijk van de gebruikte stabilisatoren, adjuvantia of bewaarmiddelen.<sup>(1)</sup> Dit betekent dat uitgebreide galenische studies vereist zijn in verband met de stabiliteit van de componenten, de reproduceerbaarheid van het vaccin, de bewaarmethoden en de geldigheidsduur. Bovendien moeten uitgebreide klinische studies worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat de combinatie niet meer lokale of systemische nevenwerkingen veroorzaakt dan de meest reactogene component. Ook moet bewezen worden dat het vaccin even werkzaam is als de verschillende vaccins apart (equivalentietest zoals vereist door de Amerikaanse FDA).<sup>(2)</sup>

### Inhoud Inhoud

Hexavalente vaccins p. 1 - 3 ▶	Beschikbaarheid in België
Adviezen p. 3 - 4 ▶	Hoge Gezondheidsraad – Basisvaccinatieschema 2002-2003 – Griep
Kinkhoest p. 4 - 6 ▶	Verpreiding binnen het gezin
Duitsland p. 7 - 8 ▶	Het vaccinatiebeleid
Vragen/antwoorden p. 8 ▶	Mag men het geconjugeerde vaccin tegen meningokokken C toedienen samen met de andere pediatrische vaccins ?

### ■ Trivalent DTP

Het trivalente DTPw-vaccin (difterie, tetanus en whole cell pertussis) was één van de eerste combinatievaccins die in de jaren '40 werden geïntroduceerd. Het heeft bijgedragen tot een gevoelige daling van de incidentie van deze drie infecties. De reactogeniciteit van deze vaccins - die vooral veroorzaakt werd door het gebruik van hele gedode cellen van *B. pertussis* - heeft echter in diverse landen (zoals Zweden, Japan en het Verenigd Koninkrijk) geleid tot een spectaculaire daling van de vaccinatiegraad in de jaren '70. Later werden zg. acellulaire vaccins (DTPa) op basis van gezuiverde antigenen van *B. pertussis* ontwikkeld om met behoud van de doeltreffendheid minder nevenwerkingen te hebben. Klinische studies en een diermodel hebben aangetoond dat de acellulaire vaccins die naast pertussis toxine andere pertussis antigenen bevatten, meer doeltreffend zijn. De ontwikkeling van deze DTPa vaccins is een belangrijke stap geweest die snel geleid heeft tot nieuwe combinaties met andere vaccins bestemd voor zuigelingen, zoals

vaccins tegen *H. influenzae* type b (Hib), polio en hepatitis B.<sup>(2)</sup>

### ■ Tetravalent DTPa + Hib

*Haemophilus influenzae* type b (Hib) kan ernstige invasieve infecties zoals meningitis veroorzaken. De eerste vaccins tegen Hib bevatten uitsluitend kapselpolysacchariden die slechts vanaf de leeftijd van twee jaar immuniteit kunnen opwekken, terwijl de infectie vooral bij jongere kinderen optreedt. Een nieuwe generatie van geconjugeerde vaccins waarbij de polysaccharide (PRP)-component chemisch gekoppeld wordt aan een dragereiwit, heeft het probleem van de immunogeniciteit bij zuigelingen opgelost. Deze geconjugeerde vaccins leveren niet alleen een goede immunrespons op, maar induceren ook een T-cel afhankelijk immunologisch geheugen.

Door het veralgemeend gebruik van deze vaccins bij zuigelingen zijn invasieve Hib-infecties in ons land bijna verdwenen.

Verschillende studies hebben aangetoond dat een eerste serie injecties van het gecombineerde DTPa- Hib-vaccin tot een significante daling van de anti-PRP antilichamen leidt, in vergelijking met de aparte toediening van het Hib-vaccin. De klinische doeltreffendheid van het vaccin zou echter niet verminderen omdat het immunologisch geheugen voldoende geactiveerd wordt. Dat blijkt uit de anti-PRP immunorespons na een rappel met het polysaccharide antigeen alleen en uit de incidentiecijfers van Hib-infecties in landen zoals Duitsland en Canada die het combinatievaccin al sinds enkele jaren gebruiken.<sup>(3)</sup>

### ■ Pentavalent DTPa-IPV + Hib

Het levend afgezwakt OPV (Sabin) en het geïnactiveerde IPV (Salk) die de drie types poliovirus combineren, zijn in de hele wereld met succes gebruikt om de ziekte uit te roeien. In België is de poliovacinatie de enige verplichte. OPV werd tot 31 december 2000 gebruikt. Het (geringe) risico op een vaccin-geïnduceerde polio door een activatie van het levend afgezwakte virus in het darmkanaal, heeft ertoe geleid dat vanaf 1 januari 2001 is overgeschakeld op het geïnactiveerde IPV.

Sinds enkele jaren zijn nieuwe IPV's op de markt met een verhoogde antigeniciteit (enhanced : eIPV). De ontwikkeling van veilige en doeltreffende combinatievaccins DTPa-IPV betekent een nieuwe belangrijke doorbraak. Vandaag krijgen zuigelingen in België een combinatievaccin DTPa – IPV (0.5 ml), vermengd met Hib. Tijdens dezelfde consultatie kan ook tegen hepatitis B worden gevaccineerd, zij het op een andere injectieplaats.

### ■ Hexavalent DTPa-IPV- HepB + Hib

Sinds 1999 kunnen alle zuigelingen in België in principe gratis gevaccineerd worden tegen hepatitis B. De volgende stap moet dan ook zijn dat een gecombineerd hexavalent DTPa-IPV- Hib-HepB kan worden gebruikt, waardoor het aantal injecties vermindert. Dit laat toe om nieuwe vaccins toe te voegen aan het vaccinatieschema, zoals bv. die tegen meningokokken C, pneumokokken, enz.

Twee hexavalente vaccins, het ene gebruiksklaar (Hexavac - Aventis Pasteur), het andere waarbij Hib vlak voor de toediening vermengd wordt (Infanrix HeXa - GlaxoSmithKline) zijn uitgebreid bestudeerd in enkele grote Europese studies<sup>(4-6)</sup> en zijn in Europa geregistreerd\*. Beide vaccins verschillen lichtjes van elkaar. Ze worden goed verdragen en de antilichaamrespons voor elk bestanddeel is toereikend. Alleen de antilichaamrespons tegen Hib ligt zoals verwacht lager dan bij afzonderlijke toediening van dit vaccin.<sup>(7)</sup> Beide vaccins worden reeds algemeen gebruikt in acht Europese landen, waaronder Duitsland en Luxemburg. Hun gebruik kan ertoe bijdragen om de vaccinatiegraad te verhogen en toelaten nieuwe vaccins te introduceren.<sup>(8)</sup>

### ■ Risico op antigenenoverbelasting ?

Veel ouders en sommige artsen zijn ongerust dat de combinatie van vaccins het immuunsysteem zou overbelasten. In werkelijkheid vermindert door deze vaccins het aantal antigenen waarop ons immuunsysteem moet reageren in vergelijking met de vroegere vaccins en met een natuurlijke infectie.

Zo bevat het Hib-vaccin slechts twee antigenen, terwijl een natuurlijke infectie een reactie tegen meer dan 50 antigenen uitlokt. Bij vaccinatie tegen

hepatitis B wordt slechts tegen één antigen gereageerd, tegenover zeven bij een infectie. De trivalente DTPw-vaccins bevatten meer antigenen dan de hexavalente vaccins met DTPa.

Bovendien schatten immunologen dat ons immuunsysteem gelijktijdig kan reageren tegen meer dan 10 miljoen verschillende antigenen. Veel vaccins worden weliswaar via parenterale weg toegediend en niet via de slijmvliezen zoals bij vele niet-invasieve infecties het geval is. Daarom moet het aantal verschillende antigenen in elk nieuw vaccin nauwkeurig onder controle worden gehouden.

Eén van de voordelen van deze combinatievaccins is ook dat minder stabilisatoren, adjuvantia en bewaarmiddelen worden toegediend dan wanneer alle vaccins apart worden gebruikt<sup>(9)</sup>.

*Dr Jacques Senterre*

*Emeritus hoogleraar pediatrie (Ulg)*

\* **Infanrix HeXa is in Luxemburg op de markt en sinds 1 september 2002 ook in België.**

#### *Voor de praktijk*

Steeds meer vaccins worden aanbevolen om potentieel ernstige infecties te voorkomen. Dit leidt tot een toenemend aantal injecties en moeilijkheden bij het samenstellen van een vaccinatieschema, vooral bij zuigelingen.

De ontwikkeling van de veel minder reactogene acellulaire vaccins tegen pertussis en het verplicht gebruik van het geïnactiveerde poliovaccin hebben geleid tot de productie van nieuwe combinatievaccins. Twee hexavalente vaccins tegen tetanus, difterie, pertussis, polio, hepatitis B en Hib zijn momenteel beschikbaar en worden in 8 Europese landen gebruikt. Beide vaccins worden goed verdragen en hebben een immunogeniciteit die te vergelijken is met die van de afzonderlijke vaccins, met uitzondering van een vermindering van de antilichamenconcentratie

tegen Hib. Maar dit leidt niet tot een verminderde immuunrespons bij toediening van een rappel.

De invoering in België van het hexavalente vaccin kan leiden tot een betere vaccinatiegraad voor deze 6 ziekten en de invoering van nieuwe vaccins vergemakkelijken.

## Adviezen

### Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft recent twee belangrijke adviezen uitgebracht.

### Aanbevolen basisvaccinatieschema

Rekening houdend met het nut van een vroegtijdige vaccinatie tegen meningokok C en met de compatibiliteit van deze geconjugeerde vaccins met het MBR wordt voorgesteld de leeftijd voor beide vaccinaties te vervroegen, nl. op 12 maand.

Bronnen :

1. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: Problems and promise. *J Pediatr* 2000;137:291-5.
2. Yeh SH, Ward JI. S. Strategies for development of combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S5-9.
3. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S10-18
4. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, et al. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137:304-12.
5. Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr infect Dis J* 2000;19:1119-27
6. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, et al. Safety and immunogenicity of pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:973-80.
7. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, et al. I. Immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1135-40.
8. Rennels MB. Combination vaccines. *Pediatr infect Dis J* 2002;21:255-7.
9. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S40-4.

Aanbevolen basisvaccinatieschema (2002-2003)


Vaccins	2 maand	3 maand	4 maand	12 maand	13 maand	14 maand	15 maand	18 maand	<sup>(1)</sup> 5-6 jaar	<sup>(2)</sup> 11jaar (10-12)	<sup>(4)</sup> 15 jaar (14-16)
Poliomyelitis	<sup>(6)</sup> IPV	<sup>(5)</sup> (IPV)	<sup>(6)</sup> IPV			<sup>(6)</sup> IPV			IPV		
Difterie-Tetanus-Kinkhoest	DTPa	DTPa	DTPa			DTPa			Td of DTPa		Td
Haemophilus Influenzae b	Hib	Hib	Hib			Hib					
Hepatitis B		HBV	HBV			HBV				<sup>(3)</sup> HBV	
Mazelen Bof Rubella						<sup>(6)</sup> MBR1			<sup>(6)</sup> MBR	<sup>(2)</sup> MBR2	
Meningokokken C <sup>(7)</sup>						<sup>(8)</sup> MnC					


<sup>(1)</sup>5-6 jaar : eerste jaar basisschool  
Td in Vlaamse Gemeenschap  
DTPa in Duitse en Franse Gemeenschap

<sup>(2)</sup>10-12 jaar : vijfde jaar basisschool (Duitse en Vlaamse Gemeenschap)  
zesde jaar basisschool (Franse Gemeenschap)

<sup>(3)</sup>10-12 jaar : eerste jaar secundair (Duitse en Vlaamse Gemeenschap)  
zesde jaar basisschool (Franse Gemeenschap)

<sup>(4)</sup>14-16 jaar : derde jaar secundair

 Periode tijdens welke de vaccinatie kan toegepast worden

 Vaccinatietoestand nagaan en zo nodig aanvullen

<sup>(5)</sup> De polio vaccinatie gebeurt bij voorkeur met een gecombineerd IPV-DTP vaccin. Het schema voor dit gecombineerd vaccin omvat 3 doses met een maand interval tijdens het eerste jaar en 1 booster in de loop van het 2de levensjaar. Indien met het IPV vaccin alleen gevaccineerd wordt, dan volstaan 3 doses : het interval tussen de eerste 2 belooft in dit geval minimum 8 weken, de 3de dosis wordt in de loop van het 2de levensjaar toegediend.

<sup>(6)</sup> Data te vermelden op het wettelijk voorziene vaccinatiedocument bestemd voor de gemeente

<sup>(7)</sup> De vaccinatie tegen meningokokken C kan tussen 2 maand en 19 jaar worden toegediend, hetzij in het kader van preventiecampagnes georganiseerd door de gemeenschappen\*, hetzij in functie van een individuele keuze. Als de vaccinatie vóór de leeftijd van 1 jaar wordt gebeurd, dan moeten 3 doses vaccin met een maand interval worden toegediend.

<sup>(8)</sup> Rekening houdend met het nut van een vroegtijdige vaccinatie tegen meningokokken C en met de compatibiliteit van deze geconjugeerde vaccins met het MBR wordt voorgesteld de leeftijd voor beide vaccinaties te vervroegen, nl. op 12 maand.

\* NVDR : In de Vlaamse Gemeenschap : tussen 1 en 6 jaar en tussen 15 en 18 jaar; in de Franse en Duitse Gemeenschap tussen 1 en 6 jaar.

## ■ Griepvaccinatie

Op 21/3/2002 heeft de HGR een advies uitgebracht waarvan we hier een uittreksel publiceren.

### NVDR : *Gekende indicaties*

- Ten eerste aanbevolen vaccinatie voor: personen met complicatierisico, d.w.z. alle personen ouder dan 65 jaar, ook bij goede gezondheid; alle personen die in een instelling opgenomen zijn; alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook gestabiliseerd, van de longen, het hart, de lever, de nieren, het metabolisme, of die lijden aan immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd); kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.

Worden eveneens gevaccineerd: personen die de ziekte kunnen overdragen aan risicopersonen dienen gevaccineerd te worden, d.w.z. het medisch en/of administratief personeel dat in een verzorgingsinstelling of een rusthuis tewerkgesteld is; de personen en kinderen die onder hetzelfde dak wonen als de risicoperson.

### NVDR : *Nieuwe indicaties*

- Op basis van de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, kunnen de volgende personen individueel opteren voor vaccinatie :

- Alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, want er is één kans op drie dat ze ten minste één complicatierisico vertonen, vooral personen die roken, veel drinken en zwaarlijvig zijn
- Zwangere vrouwen die voorbij de eerste drie maanden van hun zwangerschap zijn tijdens het winterseizoen
- Reizigers die risico's lopen in landen met een gematigd klimaat van het zuidelijk halfrond tussen september en april. In dat geval wordt de laatste beschikbare vaccinsamenstelling gebruikt.

- Alle personen die niet tot de bovenvermelde categorieën behoren en die de ziekte wensen te vermijden.

De volledige tekst van het advies kan worden nagelezen op :

[www.health.gov.be/CSH\\_HGR](http://www.health.gov.be/CSH_HGR)

## Kinkhoest

### Verspreiding binnen het gezin

In België werd de veralgemeende vaccinatie tegen kinkhoest gestart in de jaren '50. Deze vaccinatie gebeurde voornamelijk met het Combivax®GSK-vaccin, en bestond uit 3 basisinentingingen op de leeftijd van 3, 4 en 5 maanden en een boosterdosering op 13-14 maanden. Dankzij de doeltreffendheid van de gebruikte vaccins en de hoge vaccinatiegraad in de bevolking, zag men in het verleden een belangrijke daling van het aantal kinkhoestgevallen en werden de jonge kinderen beschermd tegen een potentieel fatale ziekte. Het quasi verdwijnen van het typische ziektebeeld heeft echter ook geleid tot een gedaalde alertheid bij de artsen. Sommigen zijn kinkhoest als een verdwenen ziekte gaan beschouwen.

In het laatste decennium verschenen verschillende rapporten waarin een toename van het aantal kinkhoestgevallen werd beschreven, en dit zowel bij adolescenten en volwassenen als bij zuigelingen.<sup>(1,8,9,11)</sup> Of het hier om een werkelijke toename gaat dan wel om een betere detectie dankzij nieuwe diagnostische methoden, is niet duidelijk.<sup>(11)</sup> Daarbij is de situatie verschillend van land tot land, met een aantal grote epidemieën in sommige landen zoals Nederland. Ondanks grote geografische verschillen lijkt de toename bij ongevacineerde zuigelingen (- 2 maand) reëel in alle landen, ook in deze waar geen epidemieën heersen,<sup>(6, 8)</sup> zoals in ons land waar we vanaf 1996 een matige stijging zagen van het aantal kinkhoestgevallen.<sup>(5)</sup> De oorzaak van deze toename is waarschijnlijk multifactorieel. Eén van de factoren is de verminderde vaccinatiegraad omdat het oorspronkelijk vaccin weinig populair was. Vooral de booster werd weggelaten omwille van zijn bijwerkingen. Daarom werd in

januari 2001 overgeschakeld op een acellulair vaccin en werden de basisinentingingen vervroegd naar de leeftijden van 2, 3 en 4 maanden.

### ■ Rol van de familiale transmissie

De besmetting van de zuigeling wordt vooral toegeschreven aan adolescente of volwassen gezinsleden die een reservoir zouden vormen voor circulerende *B. pertussis* stammen<sup>(8, 9)</sup>. Tot vandaag werd nog niet aangetoond dat dezelfde *B. pertussis* stam, die een atypische, milde ziekte veroorzaakt bij de adolescent of de volwassene, kan leiden tot een typische kinkhoest bij een ongevacineerde zuigeling (- 2 maand).

Recent werden technieken ontwikkeld voor de typering van *B. pertussis* stammen: typering van het pertactine (prn) en het pertussis toxine (ptxS1) gen gebeurt door sequentie-specifieke PCR en sequentie-analyse. Moleculaire typering van de *B. pertussis* stammen kan ook gebeuren door pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Deze laatste techniek werd reeds in andere studies gebruikt om de transmissie van *B. pertussis* tijdens een epidemie te bestuderen.<sup>(2)</sup>

In februari 1999 werd in het AZ - VUB een prospectieve familiestudie gestart om het besmettingspatroon van kinkhoest te bestuderen. Bij de gezinsleden van een door PCR en/of kweek bewezen met kinkhoest besmet kind (indexpatiënt) werd een nasofaryngeaal aspiraat voor PCR en kweek van *B. pertussis* afgenomen. Daarnaast werden de leeftijd, de symptomen en de vaccinatiestatus van de gezinsleden opgetekend. Indien in één familie een positieve kweek van zowel de indexpatiënt als van één of meerdere gezinsleden bekomen werd, werden de geïsoleerde stammen vergeleken door enerzijds typering van het prn- en het ptxS1-gen en anderzijds PFGE.

In een periode van 36 maanden werd bij 93 symptomatische kinderen (indexpatiënten), 41 meisjes en 52 jongens, een besmetting met *B. pertussis* aangetoond door middel van PCR en/ of kweek.

52/ 93 indexpatiënten waren jonger dan 4 maanden en niet of onvolledig gevaccineerd. De andere 41/ 93 indexpatiënten waren tussen 4 maanden en 17 jaar oud, en slechts 8/ 41 waren volledig gevaccineerd. Toestemming van de ouders voor inclusie in de familiestudie werd bekomen voor 28/ 93 indexpatiënten. Nasofaryngeale aspiraten voor PCR en kweek van *B. pertussis* werden afgenomen bij 63 gezinsleden van deze 28 indexpatiënten. 25 gezinsleden, behorend tot 18 gezinnen werden positief bevonden in PCR en/of kweek. Alle besmette gezinsleden, behalve twee, waren ouder dan de betreffende indexpatiënt en slechts 6 besmette gezinsleden waren symptomatisch, vóór of op het moment van de diagnose bij de indexpatiënt. De 2 jongere gezinsleden, een broer van 4 maanden en een nichtje van 6 maanden, hadden typische kinkhoest symptomen, terwijl de andere 4 symptomatische gezinsleden milde, atypische symptomen vertoonden. De vaccinatiestatus en de leeftijdsdistributie van de positieve en negatieve gezinsleden waren niet significant verschillend. In beide groepen was de overgrote meerderheid volledig gevaccineerd.

Voor 10 gezinnen werd zowel bij de indexpatiënt als bij minstens één gezinslid een *B. pertussis* stam geïsoleerd. Bij vergelijking van de verschillende stammen afkomstig uit één gezin, bleken de isolaten steeds een identiek prn- en ptxS1-genotype en PFGE-type te bezitten, terwijl er een duidelijke heterogeniteit was in de PFGE-types van isolaten afkomstig uit verschillende gezinnen.

Uit een vorige studie is gebleken dat de in België circulerende *B. pertussis* stammen voornamelijk behoren tot de pertactine types 2 en 3 en het pertussis

toxine type S1A.<sup>(5)</sup> Dit was ook steeds het geval voor de isolaten uit onze studie. Het PFGE-type van de in België circulerende *B. pertussis* stammen is veel verscheidener. In een vorige studie werden in België een 30-tal verschillende types bepaald.<sup>(5)</sup> Hieruit blijkt dat voor de differentiëring tussen verschillende *B. pertussis* stammen en het bestuderen van de verspreiding van *B. pertussis*, de moleculaire PFGE-typering het meest geschikt is.

Deze familiestudie toont aan dat de transmissie van *B. pertussis* in het gezin hoog is en zowel jonge ongevaccineerde zuigelingen als reeds eerder gevaccineerde adolescenten en volwassenen besmet worden. Deze bevinding ondersteunt de veronderstelling van andere auteurs, dat vaccinatie wel beschermt tegen ziekte maar in dit geval niet tegen infectie.<sup>(7,10)</sup>

De transmissie van *B. pertussis* in het gezin is hoog. Zowel jonge ongevaccineerde zuigelingen (-2 maand) als reeds eerder gevaccineerde adolescenten en volwassenen kunnen besmet worden. Vaccinatie beschermt dus wel tegen ziekte maar niet tegen infectie die vaak asymptomatisch is.

De moleculaire typering door PFGE heeft duidelijk aangetoond dat alle gezinsleden door dezelfde *B. pertussis* stam worden besmet. Een belangrijk verschil in de symptomatologie van de indexpatiënten en de gezinsleden werd echter vastgesteld. De jonge indexpatiënten vertoonden immers allen typische kinkhoest-symptomen, terwijl de reeds gevaccineerde gezinsleden bijna allen asymptomatisch waren. Hieruit kunnen we besluiten dat de morbiditeit van pertussis niet afhankelijk is van een bepaald PFGE-type maar wel van de vaccinatiestatus (en de leeftijd) van de persoon.

De talrijke asymptomatische gezinsleden bevestigen dat asymptomatische kinkhoestinfectie bestaat, waardoor

meteen de belangrijke rol van vroeger gevaccineerde personen in de circulatie en transmissie van *B. pertussis* aangetoond wordt.

## ■ Perspectieven

Ondanks de reeds geleverde inspanningen, zijn het nog steeds de jonge ongevaccineerde zuigelingen die het grootste risico lopen op een ernstige en mogelijk dodelijke ziekte na besmetting met *B. pertussis*. Bescherming van deze leeftijdsgroep zal vermoedelijk niet kunnen bereikt worden door de zuigelingenvaccinatie alleen. Natuurlijk is een eerste voorwaarde het behouden van een doeltreffende vaccinatie, te beginnen vanaf de leeftijd van 2 maanden, en een hoge vaccinatiegraad in de bevolking.

Daarnaast moet getracht worden om secundaire verspreiding van kinkhoest te voorkomen. De actuele richtlijnen hiervoor zijn het onmiddellijk instellen van een antibiotica profylaxe bij de indexpatiënt en de besmette gezinsleden. Indien het niet mogelijk is om op een snelle manier de besmette gezinsleden te identificeren, is het aan te raden alle gezinsleden profylactisch te behandelen. Clarithromycine, een macrolide, is de eerste keuze voor chemoprofylaxe. Tot op heden is de resistentie van *B. pertussis* tegen dit antibioticum zo goed als onbestaand.<sup>(4)</sup> De grootste uitdaging voor de bescherming van de jonge ongevaccineerde zuigeling, is de eliminatie van het reservoir voor circulatie en besmetting van *B. pertussis* door preventie van asymptotische infecties bij reeds gevaccineerde individuen. Om dit doel te bereiken werden reeds in meerdere landen, waaronder Frankrijk, Canada en Duitsland, boosterdosissen met het acellulaire vaccin ingevoerd bij adolescenten en risicogroepen.<sup>(3,4)</sup> Het is echter nog niet duidelijk of deze maatregel voldoende effect zal hebben en of verdere boosting bijvoorbeeld

om de 10 jaar niet noodzakelijk zal zijn. Verder onderzoek is nodig om de ideale strategie te ontwikkelen om herinfecties bij gevaccineerde personen te voorkomen.

I. De Schutter<sup>1</sup>, A. Malfroot<sup>1</sup>, G. Muyltermans, D. Piérard<sup>2</sup>

1 Departement Pediatrie (Eenheid Kinderlongziekten, Infectieziekten en Mucoviscidose)

2 Klinische Microbiologie, AZ-VUB Brussel

#### Voor de praktijk:

- De intrafamiliale transmissie van *B. pertussis* is hoog. Infecties bij volwassenen zijn meestal asymptomatisch
- Zuigelingen moeten vanaf de leeftijd van 2 maanden worden gevaccineerd
- Om een secundaire verspreiding van kinkhoest te voorkomen, wordt aangeraden om bij een besmetting met pertussis onmiddellijk profylactisch antibiotica (clarithromycine) toe te dienen aan de indexpatiënt en de potentieel besmette familieleden

Bronnen :

1. Bass JW, Stephenson SR. The return of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 141-144
2. Brennan M, Strebel P, George H, Yih WK, Tachdjian R, Lett SM, Cassidy P, Sanden G, Wharton M. Evidence for transmission of pertussis in schools, Massachusetts, 1996: Epidemiologic Data Supported by Pulsed-Field Gel Electrophoresis Studies. *J Infect Dis* 2000; 181 : 210-215
3. Edwards KM. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? Should routine pertussis immunization be recommended? *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 1698-99
4. Heininger U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 203-13
5. Hoebrex N, Muyltermans G, Soetens O, De Schutter I, Malfroot A, Piérard D,

- Lauwers S. Molecular typing of *Bordetella pertussis* isolated in Belgium from 1987 to 2000, Abstract book 41st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago 2001: p 279, n° G-1821
6. Hoppe JE. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 244-7
7. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection: Pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 77-88
8. Ranganathan S, Tasker R, Booy R, Habibi P, Nadel S, Britto J. Pertussis is increasing in unimmunised infants: is a change in policy needed? *Arch Dis Child* 1999; 80: 297-299
9. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, Amundson G, Baughman A, Wattigney W. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis* 2001; 183: 1353-9
10. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E, Rimmar Y, Gershstein V, Gershstein R, Marva E, Lahat N. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *J Emerg Infect Dis* 2000; 6: 526-529
11. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182: 1409-16

tijdelijke uitzonderingen in het verleden niet te na gesproken. De STIKO is een officiële instantie waarvan de aanbevelingen volgens een arrest van het Hooggerechtshof worden beschouwd als de 'state of the art' op het vlak van vaccinaties.

De STIKO beveelt momenteel volgende vaccinaties aan:

- difterie, tetanus, pertussis, polio (IPV), Hepatitis B, Hib, mazelen, rubella en bof voor kinderen
- een rappel om de tien jaar van difterie en tetanus
- griep en pneumokokken voor 60-plussers.

Voor de primo-vaccinatie van kinderen worden vooral DTPa-Hib combinaties gebruikt en sinds kort DTPa-IPV-Hib-HBV.

Op enkele uitzonderingen na worden deze vaccins door de verzekeringsinstellingen terugbetaald. Vermits volgens de Duitse wet alle Duitsers onder de ziekteverzekering vallen, zijn alle door de STIKO aanbevolen vaccins in de praktijk gratis. Vaccins die nodig zijn in het kader van de veiligheid op het werk worden betaald door de werkgevers.

Bijkomende vaccins worden aanbevolen en worden ook terugbetaald voor bepaalde personen die een verhoogd risico lopen ten gevolge van een bepaalde aandoening of mogelijke blootstelling aan bepaalde micro-organismen. Dit is bijvoorbeeld het geval voor varicella bij bepaalde immunogedeprimeerde kinderen, of Frühsommer-Meningo-Encephalitis (FSME) voor personen uit een endemisch gebied. Ook deze vaccins, met uitzondering van dat tegen FSME, worden meestal door de verzekeringsinstellingen terugbetaald.

Recent heeft de STIKO benadrukt dat het tot de verantwoordelijkheid van de artsen behoort om hun patiënten ook te informeren over alle andere beschikbare vaccins, ook al worden ze niet 'officieel aanbevolen', of die nodig

## Duitsland

### Het vaccinatiebeleid

In Duitsland kunnen artsen elk vaccin kiezen dat geregistreerd en beschikbaar is in het land. Alle vaccins die door de *Ständige Impfkommission* van het Robert-Koch-Institut in Berlijn (STIKO - Nationale Commissie van vaccinatie-experts) worden beschouwd als 'van algemeen belang' worden automatisch 'officieel aanbevolen' door de 16 Duitse deelstaten. Deze vaccins worden op vrijwillige basis terugbetaald door de verzekeringsinstellingen, enkele plaatselijke en

zijn om bijzondere risico's ten gevolge van een of andere onderliggende aandoening te voorkomen. In de meeste gevallen moet de patiënt zelf die vaccins betalen.

Geen enkele vaccinatie is verplicht.

De 16 Duitse deelstaten betalen een schadevergoeding voor alle eventuele nevenwerkingen van officieel aanbevolen vaccins wanneer die nevenwerkingen ernstiger zijn dan kon worden verwacht. In de laatste 40 jaar werd in ongeveer 4000 gevallen een dergelijke schadevergoeding uitbetaald. Tussen 1 januari 2001 en 19 oktober 2001 werden in het kader van een nieuwe wetgeving 236 gevallen van nevenwerkingen gerapporteerd aan de openbare gezondheidsdiensten op een totaal van ongeveer 30 miljoen vaccinosissen. In 9 gevallen werd een blijvend letsel vastgesteld, maar telkens bleek dat de schade niet veroorzaakt was door het vaccin.

Ongeveer 85% van de zuigelingen ontving drie dosissen DTP, en ongeveer 70% is gevaccineerd tegen MBR. De vaccinatiegraad op latere leeftijd ligt rond 30% (2de dosis MBR, HBV voor jongeren). Ook de vaccinatiegraad voor de aanbevolen volwassenenvaccins ligt zeer laag (waarschijnlijk onder de 50%), maar hierover bestaan geen preciese cijfers. In oostelijk Duitsland ligt de vaccinatiegraad doorgaans hoger. In streken waar de artsen de richtlijnen van de STIKO niet volgen, worden sommige kinderen niet gevaccineerd en breken geregeld epidemieën van bv. mazelen uit. Meestal gaat het hier om antroposofische artsen die aanhanger zijn van de leer van de religieuze mysticus Rudolf Steiner.

### ■ Vaccinatiesuccessen en problemen

Het vaccinatiebeleid in Duitsland is er in geslaagd om bijna alle inheemse gevallen van ziekten zoals difterie,

polio en invasieve Hib-infecties uit te roeien. Gegevens van een recent representatief bevolkingsonderzoek tonen evenwel aan dat de primovaccinatie van zuigelingen bij ongeveer 15% van de kinderen onvolledig is en dat meer dan de helft van de vaccins te laat wordt toegediend. De overgrote meerderheid van de bijna 50 gevallen van invasieve Hib-infecties die jaarlijks in Duitsland worden vastgesteld en alle dodelijke Hib-infecties betreffen niet- of ondergevacineerde kinderen.

Met een vaccinatiegraad tegen mazelen van ongeveer 70% zijn er nog geregeld opflakkingen van mazelen, terwijl niet bekend is hoeveel gevallen van congenitale rubella optreden bij gebrek aan betrouwbare gegevens.

Alhoewel er in het Duitse gezondheidsstelsel voldoende geld ter beschikking is voor vaccinaties, bestaan er een aantal weerstanden tegen vaccinatie waardoor men er niet in slaagt om kinderen en volwassenen een voldoende bescherming te geven.

### ■ Oorzaken voor het ondergebruik van vaccins

Het gaat om een geheel van factoren zoals een gebrekkige informatie van de ouders, onaangepaste of verkeerde informatie in de media of door sommige artsen, het ontbreken van wettelijke sancties na een door vaccinatie vermijdbare dood of ziekte, een gebrek aan politieke steun of omgekeerd te veel politieke steun in sommige deelstaten voor anti-vaccinatiegroepen, een onaangepaste vergoeding voor vaccinaties, verschillende structurele problemen waardoor de vaccinaties niet tijdig kunnen gebeuren, een gebrek aan invloed van sociaal geneeskundigen in bepaalde deelstaten, en een gebrek aan motivatie bij diegenen die wel invloed hebben, onder meer ten gevolge van het ontbreken van epidemiologische gegevens over sommige besmettelijke ziekten in Duitsland.

De oplossing voor deze problemen ligt in de oprichting van een nationaal

#### Duitsland : Vaccinatieschema voor personen zonder onderliggende ziekten.

Kinderen tussen 12 en 15 jaar die geen varicella hebben doorgemaakt, kunnen zich daartegen ook nog laten vaccineren (STIKO 2002) B=booster

Vaccin/ antigeencombinaties	Leeftijd in maanden					Leeftijd in jaren			
	2	3	4	11-14	15-23	5-6	9-7	> 18	≥ 60
DTPa-IPV-VHB-Hib	1.	2.	3.	4.					
DT/dT						B	B		B
Pa							B		
IPV							B		
HBV							3 doses		
MBR									
Influenza									
Pneumokok									

vaccinatieagentschap met voldoende bevoegdheden om het vaccinatiebeleid te kunnen doordrukken en de structurele tekorten op te lossen. In Duitsland hebben alle kinderen en volwassenen toegang tot de beste vaccins die op de wereldmarkt te krijgen zijn. Ook worden relatief hoge prijzen betaald voor die vaccins. Desondanks worden ze te weinig gebruikt en gaan elk jaar miljoenen Euros verloren aan ziekten die via vaccins kunnen worden voorkomen. De overgrote meerderheid van de Duitsers aanvaardt dat vaccinatie de meest economische weg is om ziekten te bestrijden, maar het ontbreekt aan politieke wil om het gezondheidsstelsel zo te organiseren dat de hele bevolking kan genieten van de voordelen van vaccinatie.

*Prof. Dr. Heinz-J Schmitt, Zentrum  
Präventive Pädiatrie, Johannes  
Gutenberg Universität  
Mainz, Duitsland*

## Vragen/antwoorden

**Mag men het geconjugeerde vaccin tegen meningokokken C toedienen samen met de andere pediatrie vaccins?**

We hebben inlichtingen gevraagd bij de drie producenten van het vaccin tegen meningokokken C om na te gaan of hun vaccin samen met de andere aanbevolen pediatrie vaccins mag toegediend worden.

De drie vaccins kunnen tegelijk met het MBR-vaccin worden toegediend. Wat de gelijktijdige toediening van dit vaccin met een pentavalent vaccin tegen difterie-tetanus-pertussis acellulair-IPV en Hib betreft, zijn slechts gegevens bekend over MeningiteC. Het pentavalent vaccin dat bij deze studie werd gebruikt was Infanrix IPV+Hib (GSK). De

producent van MeningiteC zal worden gevraagd of overwogen wordt om een wijziging van de registratie te vragen zodat de gelijktijdige toediening ervan met vaccins die IPV bevatten, mogelijk wordt.

Voor het vaccin NeisVac-C zijn geen gegevens bekend in verband met de gelijktijdige toediening met vaccins die IPV of pertussis acellulair bevatten.

Samenvattend kan worden gezegd dat alleen het MBR-vaccin samen met de huidige meningokokken C-vaccins kan worden toegediend.

Om deze reden heeft de Hoge Gezondheidsraad besloten om het vaccinatieschema 2002 aan te passen (zie het artikel 'Vaccinatieschema 2002-2003'). Voortaan wordt aanbevolen om het MBR-vaccin en het meningokokken-C vaccin samen toe te dienen tussen 12 en 14 maanden en de rappelvaccinatie IPV-DTP/Hib te verschuiven naar de leeftijd tussen 14 en 18 maanden. Die laatste vaccinatie zou dan de basisvaccinatie van de zuigelingen afsluiten. Hierdoor wordt een vroegere bescherming tegen meningokokken C bereikt, zonder dat het aantal vaccinaties moet worden verhoogd.

*Dr. Béatrice Swennen*

## 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 «Vaccinatie», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie. Auteurs noch experts worden voor hun medewerking vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen maar deze laatsten.

Redactiesecretariaat  
Paul Geerts

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

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat,  
Sans Soucistraat 65, 1050 Brussel.  
Fax : 02/512 54 36.

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

Het drukken en de verspreiding van "Vax Info" is mogelijk dankzij het mecenaat van GlaxoSmithKline.

### Sabin Prize of Vaccine Research For Belgium & Luxembourg

Deze tweejaarlijkse prijs waaraan een bedrag van 10.000 € is verbonden, wil een originele gepubliceerde of voor publicatie aanvaarde studie over vaccins of vaccinaties tegen besmettelijke ziekten bij de mens bekronen.

De kandidaturen moeten ingediend worden vóór 15 januari 2003. Een publicatie in het Nederlands, Frans of Engels moet in 5 exemplaren worden opgestuurd naar de jury op volgend adres:

GlaxoSmithKline, Hugues Bogaerts, rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart.

Meer informatie en het volledige reglement van de prijs kunnen op hetzelfde adres worden aangevraagd (tel 02 / 656.83.20).