



## Influenzavaccinatie

### Nieuwe aanbevelingen

In 2002 werden door de sectie vaccinaties van de Hoge Gezondheidsraad de aanbevelingen voor vaccinaties bij volwassenen, waaronder ook influenzavaccinatie, geactualiseerd.\*

Griepvaccinatie is en blijft een prioriteit.

De **morbiditeit** van influenza bij de oudere bevolkingsgroep boven de leeftijd van 65 jaar veroorzaakt in de Verenigde Staten immers 200 tot meer dan 1.000 ziekenhuisopnames per 100.000 personen (10 tot 50 maal meer dan bij jongere volwassenen) en 25 tot meer dan 150 extra doden per 100.000 personen bovenop het verwachte aantal overlijdens tijdens de griepperiode (1). In een recent overzichtsartikel wordt de **besmettelijkheid** van influenza nogmaals benadrukt. Inhalatie van 3 viruspartikels kan volstaan om de infectie op te lopen. 20 tot 60 percent van de contactpersonen hebben virologische of serologische evidentie voor infectie en de helft van hen ontwikkelt griepsymptomen. Kinderen zijn de voornaamste verspreidingsbron (2).

Griepvaccinatie wordt door de Hoge Gezondheidsraad **ten zeerste aanbevolen voor alle personen met een verhoogd risico op verwickelingen**. Het gaat met name om :

- alle personen ouder dan 65 jaar, ook

\*Deze aanbevelingen kunnen geraadpleegd worden op de website van de Hoge Gezondheidsraad ([www.health.fgov.be/CSH\\_HGR/Nederlands/Brochures/nl2002\\_influenza.pdf](http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/Brochures/nl2002_influenza.pdf)) en verschijnen ook vanaf september 2003 in het Tijdschrift voor Geneeskunde.

Inhoud	Inhoud
Influenzavaccinatie p. 1 - 3 ▶	Nieuwe aanbevelingen
Sabin Prize p. 3 - 4 ▶	Op zoek naar een «Universeel» influenza A Vaccin
Tekenbeten p. 4 - 6 ▶	• Ziekte van Lyme • Frühsommer meningo-encephalitis
Vaccinatiepraktijk p. 6 - 8 ▶	In Griekenland

indien zij in goede algemene gezondheid verkeren. Het nut van griepvaccinatie is immers aangetoond bij laag-, matig- en hoogrisico bejaarden (3);

- alle personen die in een instelling verblijven;
- alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een chronische aandoening van de longen, het hart, de lever, de nieren, het metabolisme of die lijden aan immuunstoornissen. Vaccinatie resulteert in:
  - a) een vermindering van hospitalisaties omwille van verwickelingen van het onderliggend lijden, pneumonie of ernstige influenza en
  - b) een daling van de mortaliteit ten gevolge van deze aandoeningen (4,5);
- kinderen tussen de leeftijd van 6 maanden en 18 jaar, die een langdurige aspirinetherapie ondergaan wegens het gevaar voor Reye syndroom\*\*.

Daarenboven kan op **individuele basis** een indicatie gesteld worden voor griepvaccinatie **bij personen tussen 50 en 64 jaar**, vermits tenminste 1 op 3 van hen een risico op verwickelingen vertoont. Vooral personen die roken, zwaarlijvig zijn of overmatig alcohol gebruiken komen hiervoor in

\*\* Het syndroom van Reye is een zeldzame ziekte waarbij de hersenen en de lever plotseling ontstoken raken. De ziekte komt bijna uitsluitend voor bij jonge kinderen. De oorzaak is onbekend, maar sommige virusinfecties zouden aan de basis kunnen liggen. Aspirine zou het risico verhogen.

aanmerking. Velen van hen realiseren zich niet dat zij een verhoogd risico lopen voor ernstige ziekte of zelfs sterfte in geval van influenza.

Naast de strikt medische indicaties zijn er nog de **medisch-sociale indicaties**. Griepvaccinatie bij gezonde, professioneel actieve volwassenen leidt immers tot minder luchtweginfecties, minder consultaties bij de huisarts en minder dagen ziekteverzuim.

Tenslotte dienen **personen die in contact komen met risicopersonen** eveneens gevaccineerd te worden. Het betreft met name alle medisch en paramedisch personeel (o.m. van ziekenhuizen en andere verzorgingsinstellingen zoals rusthuizen) en personen (ook kinderen) die onder hetzelfde dak wonen als de risicoperson. Voor deze laatste aanbeveling zijn er meerdere studies die aantonen dat de mortaliteit bij ouderen in verzorgingsinstellingen significant lager is indien de zorgverleners gevaccineerd werden (6,7). Daarenboven was het ziekteverlet bij de zorgverleners tijdens de griepperiode, wanneer er een hoge patiëntendruk is, lager bij gevaccineerden (9,9 dagen versus 21,1 dagen per 100 personen) (8). Het geschikte tijdstip voor toediening

van het jaarlijkse griepvaccin is vanaf eind september tot begin december. De duur van bescherming is in de regel voldoende lang, zelfs indien de griep pas laat in de winter verschijnt, zoals tijdens het voorbije jaar.

Naast de klassieke vaccins kwam recent een geïnactiveerd vaccin met adjuvans ter beschikking (Addigrip<sup>®</sup>). De immunogeniciteit bij (hoog-) bejaarden is beter dan deze van de klassieke vaccins zonder adjuvans, maar het aantal lokale nevenwerkingen is hoger (9). Alhoewel niet aangetoond in klinische studies hoopt men dat de betere immunogeniciteit bij deze fragiele hoog-bejaarde patiënten zal gepaard gaan met een betere bescherming tegen griep en zijn complicaties. Voor dit vaccin is er evenwel geen terugbetaling.

Tenslotte moet benadrukt worden dat vanuit het standpunt van preventieve gezondheidszorg de neuraminidase-inhibitoren zanamivir (Relenza<sup>™</sup>) en oseltamivir (Tamiflu<sup>™</sup>) geen alternatief vormen voor griepvaccinatie. Deze geneesmiddelen werden voornamelijk bestudeerd bij personen zonder chronische aandoeningen of met goed gecontroleerde chronische aandoeningen. Een gunstig effect op ernstige complicaties of sterfte werd niet gedocumenteerd. Klinische studies bij

de hoog-risicopopulatie ontbreken. Daarenboven zijn deze geneesmiddelen duur en niet terugbetaald. Ze hebben wel een preciese en beperkte indicatie bij een bewezen influenza A - infectie. Van griepvaccinatie bij ouderen en risicopersonen tonen farmaco-economische studies aan dat dit kosteneffectief is en zelfs kosten-besparend kan zijn (10).

Campagnes die de vaccinatiegraad verhogen, op de eerste plaats bij verzorgend personeel, zijn dus een nuttige investering.

*Dr. Willy Petermans, KU Leuven*

#### Voor de praktijk

- De morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van griep is verhoogd bij 65-plussers. Daarnaast bestaan nog andere jongere risicogroepen, waaronder kinderen (zie table 1), voor wie de vaccinatie wordt aanbevolen.
- De griepvaccin wordt jaarlijks toegediend, bij voorkeur tussen einde september en begin december.
- Het jaarlijkse griepvaccin biedt een ideale gelegenheid om de vaccinatie-toestand na te kijken en eventueel andere vaccins voor 60-plussers toe dienen, zoals pneumokokken en difterie-tetanus (dT).

*Een bibliografie is op aanvraag verkrijgbaar.*

#### **Tabel 1 : Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad voor de vaccinatie tegen influenza van kinderen**

Ten zeerste aanbevolen voor 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 immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd); kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.

De dosis varieert naargelang de leeftijd en een eventuele eerdere immunisatie:

- voor de kinderen tussen 6 en 35 maanden die nooit gevaccineerd werden: 2 halve dosissen (0,25 ml) met een interval van 4 weken;
- voor de kinderen tussen 36 maanden en 8 jaar die nooit gevaccineerd werden: 2 dosissen (0,50 ml) met een interval van 4 weken;
- voor de kinderen vanaf 36 maanden tot 8 jaar die vroeger gevaccineerd werden: één dosis (0,50 ml);
- vanaf 8 jaar, ongeacht de voorafgaande vaccinatiestatus, één dosis (0,50 ml).

NVDR: sommige bijsluiters kunnen licht afwijken van dit schema.

## ■ Informatiecampagne griepvaccinatie

De vzw Omtrent Gezondheid en asbl Question Santé coördineren sinds geruime tijd een jaarlijkse campagne rond de vaccinaties voor 60-plussers.

Dat gebeurt in samenwerking met de *Société Scientifique de Médecine Générale* en met Provac, met de Algemene Pharmaceutische Bond, met Ophaco, het verbond van coöperatieve apotheken, met de Artsenkrant en met de steun van alle in België aanwezige vaccinproducenten. Bovendien kan de campagne aan franstalige kant rekenen op de steun van de Franse Gemeenschap. De campagne is in loop der jaren geëvolueerd. Aanvankelijk werd de nadruk gelegd op de jaarlijkse vaccinatie tegen griep. Enkele jaren geleden werd het pneumokokkenvaccin daaraan toegevoegd, overeenkomstig de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Sinds kort wordt ook de aandacht gevestigd op het rappel tegen tetanus en difterie.

Net zoals andere jaren bestaat de campagne dit jaar uit affiches en folders die op grote schaal worden verspreid via onder meer apotheken, artsen, gemeenten, OCMW's, ziekenfondsen, diensten voor thuiszorg, enz. Daarnaast werd een nieuwe TV-spot gemaakt die spijtig genoeg alleen in de Franse Gemeenschap zal te zien zijn, en wellicht ook op enkele regionale zenders in Vlaanderen. In het verleden subsidieerde de Vlaamse Gemeenschap de uitzending van een spotje op de VRT, maar sinds vorig jaar wordt geen subsidie meer toegekend.

De medische beroepen zoals artsen en apothekers worden warm gemaakt voor de vaccinatie van 60-plussers via hun beroepsorganisaties en via een dossier in de Artsenkrant.

De campagne wil de 60-plussers overtuigen om elk jaar in de herfst een balans op te maken van hun vaccinatie-status en zich zo nodig te laten vaccineren: tegen de griep elk jaar,

tegen pneumokokken om de 5 jaar en tegen tetanus en difterie om de 10 jaar.

Uit enquêtes die we al enkele jaren organiseren blijkt dat een dergelijke campagne zeker geen overbodige luxe is. Zo blijkt bv. dat 70% van de 65-plussers de griepvaccinatie belangrijk vindt, maar dat slechts 55% zich effectief laat inenten. In de provincie Antwerpen, waar de zes Logo's sinds 3 jaar een aparte griepvaccinatiecampagne voeren, is het aantal terugbetaalde vaccins sinds 1999 met 21% gestegen.

Het pneumokokkenvaccin is duidelijk minder 'populair'. Slechts 10% vindt het een belangrijk vaccin. Sinds 1997 zouden in Vlaanderen ong. 25% van de 65-plussers gevaccineerd zijn tegen pneumokokken, tegenover een 60% in de Franse Gemeenschap en in Brussel. Waarschijnlijk liggen de werkelijke percentages iets lager, maar het is duidelijk dat er een belangrijk verschil bestaat tussen de vaccinatiegraad in het noorden en het zuiden. Eén van de mogelijke verklaringen is dat de jaarlijkse vaccinatiecampagne in Vlaanderen veel minder kan steunen op radio- en TV-reclame. Bovendien bestaat er in Vlaanderen bij huisartsen geen consensus rond de indicaties voor het pneumokokkenvaccin.

## Sabin Prize

### Op zoek naar een «Universeel» influenza A Vaccin

De vierde Sabin Prize of Vaccine Research werd dit jaar dank zij het mecenaat van GSK en in aanwezigheid van mevr. Sabin toegekend aan Walter Fiers, Maria De Filette, Sabine Neiryck en Willy Min Jou van de Universiteit Gent voor hun onderzoek

naar een 'universeel' Influenzavaccin dat vooral het virale M2-eiwit viseert.

### Huidige Influenzavaccins

Het Influenza virus is drager van twee grote membraan glycoproteïnen op de mantel, hemagglutinine (HA) en neuraminidase (Na). Beide zijn zeer immunogeen. Alle bestaande griepvaccins worden geproduceerd op basis van het virus dat wordt gekweekt op bevruchte kippeneieren en de laatste tijd ook op cellen die in vitro worden gekweekt. De eerste generatie vaccins bevatte geïnactiveerd virus (1958), later gevolgd door 'split-vaccins' (1968), subunit vaccins (1976) en geadjuvanteerde vaccins (1997). De vaccins worden gedoseerd op basis van hun HA-inhoud, het dominante virale antigeen.

Deze vaccins hebben in belangrijke mate bijgedragen tot een daling van de medische en economische impact van de jaarlijkse griep-epidemieën. De situatie is echter verre van ideaal. Een efficiënte vaccinproductie in bevruchte eieren vereist een strenge selectie van de gebruikte virusstam. De bevoorrading van bevruchte eieren is onzeker wanneer zich noodsituaties voordoen of wanneer de geselecteerde virusstam dodelijk is voor vogels zoals recent het geval was met A/Hong Kong/97 (H5N1). Elk jaar legt de Wereldgezondheidsorganisatie in februari vast welke virusstammen in het volgende vaccin moeten worden opgenomen. Indien de voorspellingen van de WGO correct zijn (gemiddeld 88%), dan hebben de huidige vaccins een efficiëntiegraad van 70 tot 90% en beschermen ze in 75% van de gevallen 65-plussers tegen ernstige complicaties en overlijden ten gevolge van griep. Het grootste probleem van de huidige vaccins is echter dat ze stamspecifiek zijn en dus geen antwoord bieden op het fenomeen van de virale shift.

### Een 'universeel' Influenza A vaccin

Naast HA en NA bestaat er nog een derde viraal gecodeerd integraal membraaneiwit, het M2-eiwit. Het is een protonkanaal opgebouwd uit vier bouwstenen dat slechts in geringe mate aanwezig is op het virus maar overvloedig op de geïnfecteerde cellen. Het extracapsulaire M2e is een 97 aminozuur peptide. Misschien omwille van de kleine omvang en zijn aanwezigheid dicht bij het membraan tussen vele andere, zeer grote glycoproteïnen en glycolipiden wordt M2e zeer slecht herkend door het immuunsysteem. Waarschijnlijk ontsnapt het daardoor ook aan de drift- en shift-fenomenen.

Een analyse van alle gerapporteerde humane M2e-sequenties die sinds het eerste influenzavirus in 1933 werden geïsoleerd (55 in totaal) toont aan dat de sequentie op een opmerkelijke wijze constant is gebleven, ondanks tientallen epidemieën en drie pandemieën. Zelfs de M-sequentie van het oorspronkelijke Spaanse griepvirus A/(H1N1) verschilt slechts in een enkel aminoresidu van de universele sequentie.

M2e is nauwelijks immunogeen en er is dus ook weinig of geen hetero-subtypische kruisbescherming na een influenza-infectie. De Gentse onderzoekers ontdekten echter dat zij het M2e-peptide zeer immunogeen konden maken door het te binden aan een aangepaste drager. De antilichamen die hierdoor ontstonden beschermden muizen effectief tegen een potentieel dodelijke Influenza-infectie.

Bij de meeste van deze experimenten gebruikten ze core partikels van het hepatitis B virus (HBc) als drager. HBc-eiwit vormt gemakkelijk dimeren die zich verenigen tot een 240-subunit met een icosaedrisch partikel. Elke dimeer vormt een uitsteeksel op de capside die bestaat uit twee alfa-helicale 'haarspelden'. Deze uitsteeksel zijn zeer immunogeen. Het bovenste topje ervan vormt de belangrijkste immunodominante lus. Zij hebben de

M2e ofwel N-terminaal onderaan de uitsteeksels geplaatst ofwel ingebracht in de 'haarspelden' die de immunodominante lus vormen.

Zoals de onderzoekers eerder aantoonden bereikten ze door deze techniek een beschermende vaccinatie zowel door intraperitoneale inspuiting als door intranasale toediening. De bescherming wordt overgedragen door serum en ze wordt gemedieerd door antilichamen. Het effect is van lange duur (na zes maanden werd geen verminderde efficiëntie vastgesteld) zonder dat de werking van het vaccin wordt aangetast. Bij latere experimenten hebben ze deze resultaten gevoelig kunnen uitbreiden door verschillende types vaccin, verschillende adjuvans en verschillende behandelingsprotocollen te gebruiken.

Bij deze experimenten overleden muizen in de controlegroep vanaf 5 dagen na besmetting met het influenza-virus. De mortaliteit bedroeg meestal 100% en lag altijd boven 90%. Muizen die zowel intraperitoneaal als intranasaal gevaccineerd werden zonder adjuvans, hadden een overlevingsgraad van 70 tot 100% na besmetting. De bescherming bedroeg 100% wanneer gebruik werd gemaakt van een adjuvans. De vaccins waarbij M2e werd gebonden aan de N-terminus of geïnsereerd in de immunodominante lus van HBc hadden een vergelijkbare beschermingsgraad. Wat suggereert dat een vrije M2-eiwit amino-terminus geen essentiële rol speelt in de inductie van een beschermende immuniteit.

## ■ Besluit

Op basis van deze experimentele studies komen de Gentse onderzoekers tot het besluit dat het M2e-HBc vaccin een volledige bescherming biedt tegen potentieel dodelijke influenza-infecties bij muizen. Het is actief tegen een eiwit dat ook voorkomt in alle menselijke influenza A stammen, en het is gemakkelijk te produceren en veilig. Verder onderzoek is nodig om het preciese beschermingsmechanisme te ontrafelen en om de efficiëntie en de

duur van bescherming bij andere soorten dan de muis na te gaan. Alle gegevens wijzen er op dat dit een veel belovend 'universeel' influenza A vaccin. De Gentse onderzoekers hopen dat het in de toekomst kan uitgetest worden op mensen tijdens klinische proeven.

Paul Geerts

Een bibliografie is op aanvraag verkrijgbaar

## Tekenbeten

### Preventie en behandeling

Tijdens de zomer ontstond enige verwarring naar aanleiding van berichten in de pers over een teken-epidemie in Centraal Europa. In tegenstelling tot die berichten ging het echter niet om de ziekte van Lyme, maar om meningo-encefalitis door flavivirus (*tick-borne encephalitis* of *Frühsummer Meningo-Enzephalitis*), een ziekte die eveneens wordt veroorzaakt door besmette teken. In tegenstelling tot de ziekte van Lyme kan men zich tegen deze ziekte wél laten inenten.

### ■ Ziekte van Lyme

De ziekte van Lyme of Lyme borreliose is de meest frequente door teken overgebrachte aandoening. De verwekker is de spirocheet *Borrelia burgdorferi*, die wordt overgebracht gedurende het bloedzuigen van de teek van het geslacht *Ixodes*. Men schat dat in Europa ongeveer 10% van de teken besmet zijn met *Borrelia*.

Teken komen voor in bossen, lage begroeiing (hoog gras, varens, struiken), weiden en parken. De ziekte van Lyme treedt vooral op tussen juni en oktober. Op basis van de gevallen gediagnosticeerd tussen 1993 en 2000 door de referentielaboratoria (K.U.L. en U.C.L.), kan men stellen dat de

ziekte overal in ons land optreedt, met de hoogste incidentie in de Kempen (Antwerpse en Limburgse), de Oostkantons, het Zoniënwoud en de Ardennen.

Naargelang de studies treedt bij 1,1 tot 3,4% van de personen met een tekenbeet de ziekte van Lyme op.

Het aantal jaarlijks vastgestelde gevallen, bevestigd door één van de referentielaboratoria (K.U.L. of U.C.L.), kent sinds 1991 een constante stijging (bron : IPH).

Jaar	N
1991	42
1992	101
1993	134
1994	184
1995	198
1996	234
1997	301
1998	250
1999	352
2000	389
2001	542
2002	1.126

**Men kan in het verloop van de ziekte verschillende stadia onderscheiden, die niet noodzakelijk allemaal worden doorlopen.**

- Vroeg gelokaliseerd stadium (stadium I: 2 à 30 dagen na de beet). In ongeveer 60% van de gevallen is het eerste symptoom het "erythema migrans". Dit is een rode, zich centrifugaal uitbreidende verkleuring van de huid, met een diameter van minstens 5 cm tot maximaal 60 cm; vanuit het centrum verbleekt het erythema geleidelijk. Soms treden ook griepachtige symptomen op zoals koorts, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, en lymfadenopathie.

- Vroeg gedissemineerd stadium (stadium II: binnen de weken na de beet). Bij een aantal patiënten (tot 15%) die in het eerste stadium niet of niet adequaat werden behandeld, kunnen verspreide erythema migransletsels, vermoeidheid, neurologische problemen (bv. meningitis, neuro-



pathie), cardiale problemen (vooral atrio-ventriculaire blok) en artritis optreden.

- Laat gedissemineerd stadium (stadium III: maanden tot jaren na de infectie), met bv. persisterende arthralgie, vooral ter hoogte van de knie, en zeldzaam neurologische problemen (late neuroborreliose) en huidletsels (acrodermatitis chronica atrophicans).

Ook bij een adequate behandeling blijven bij een klein percentage subjectieve klachten bestaan, vooral vermoeidheid, musculoskeletale pijn en neurocognitieve problemen. Dit syndroom, dat niet goed is gedefinieerd, wordt soms “chronische ziekte van Lyme” of “post-Lyme-syndroom” genoemd.

### Preventie

De beste preventieve maatregel is het vermijden van tekenbeten. Hiervoor zijn volgende maatregelen belangrijk: beschermende kledij (bv. lange mouwen, broekspijpen in de kousen, hoofddeksel), lichtgekleurde kledij, teken- en insectenwerende producten. In een brochure over teken, uitgegeven door het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap (administratie Gezondheidszorg) wordt vermeld dat insecten-repellants op zichzelf onvoldoende bescherming bieden tegen teken en dus een vals gevoel van veiligheid kunnen geven. Wanneer toch geopteerd wordt voor een repellant zoals diëthyl-3-toluamide (D.E.E.T.), moet men er rekening mee houden dat er enkel bescherming is op de plaatsen waar de repellant is aangebracht, en dat de bescherming slechts enkele uren aanhoudt.

Na wandelen of spelen in bossen dient men in ieder geval nauwkeurig de aanwezigheid van teken op te sporen. Eventueel aanwezige teken moeten zo snel mogelijk verwijderd worden met behulp van een pincet of tekentang.

Voorafgaandelijke desinfectie of gebruik van een lokaal anestheticum is daarbij niet nodig. Ontsmetting met alcohol na het uithalen wordt wel aangeraden. Het is nuttig de datum van de tekenbeet te noteren.

### Antibioticaprofylaxis

#### Antibioticaprofylaxis is in principe niet aangewezen.

Een aantal argumenten pleiten tegen profylaxis. In meerdere gerandomiseerde studies kon bij patiënten met een tekenbeet geen voordeel van systematische profylactische behandeling met tetracycline, amoxicilline of penicilline ten opzichte van placebo worden aangetoond. Het nut van antibioticaprofylaxis is evenmin bewezen bij hoogrisicopersonen, bv. zwangere vrouwen en personen die na een verblijf in een endemisch gebied een volwassen teek of een teek in het nymf stadium hebben verwijderd die minstens 48 uur was vastgehecht. Bovendien bestaan er risico's van ongewenste effecten van systematische profylaxis, de tijdsduur van contact met de teek is meestal onbekend en het moet gaan om de teek *Ixodes ricinus* waarvan de identificatie zelfs voor specialisten-entomologen moeilijk is. Ook weet men voor België niet hoeveel teken besmet zijn met *B. burgdorferi*.

### Vaccinatie

In de Verenigde Staten bestond tot 2002 een vaccin tegen *B. burgdorferi* op basis van OspA (*Outer Surface Protein A*). Dit vaccin is niet aangewezen in Europa gezien de grote heterogeniteit van de OspA-varianten in Europa.

Bij personen bij wie een teek werd verwijderd, dient zeker gedurende 1 maand nagegaan te worden of er huidletsels ter hoogte van de beet of andere symptomen optreden. Indien dit gebeurt, moet een arts worden geraadpleegd.

### Behandeling

Behandeling met antibiotica wordt aanbevolen vanaf het vroeg gelokaliseerd stadium. Erythema migrans verdwijnt wel vaak spontaan, maar antibiotica versnellen het herstel van de huidletsels en gaan de progressie van de ziekte tegen. In aanwezigheid van erythema migrans en voorgeschiedenis van potentiële of reële blootstelling aan een tekenbeet, moet geen serologische bevestiging gebeuren vooraleer de behandeling te starten. Tijdens het optreden van erythema migrans is de serologie trouwens meestal nog negatief. Bij vroegtijdige behandeling kan de serologie negatief blijven.

Patiënten met positieve *Borrelia*-serologie, maar zonder klinische symptomen van de ziekte van Lyme moeten niet worden behandeld.

Het opvolgen van de *Borrelia*-serologie na behandeling is nutteloos vermits zowel IgM- als IgG-antilichamen langdurig aanwezig kunnen blijven zonder enige relatie tot de kliniek of prognose.

Bepalen van *Borrelia*-serologie kan wel nuttig zijn bij de diagnosestelling van ziekte van Lyme wanneer de typische huidletsels anamnestic niet kunnen worden achterhaald of niet klinisch werden gedocumenteerd.

#### De behandeling van de ziekte van Lyme in het vroeg, gelokaliseerd stadium gebeurt per os gedurende 2 à 3 weken :

- Volwassenen. Doxycycline (200 mg per dag in twee giften) of amoxicilline (1,5 g per dag in 3 giften). Doxycycline is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de lactatie. Bij patiënten bij wie doxycycline gecontra-indiceerd is en met allergie voor penicillines, kan cefuroximaxetil (1 g per dag in 2 giften) worden toegediend.

- Kinderen. Amoxicilline (50 mg/kg/dag in 3 giften) of, vanaf 8 jaar, doxycycline (2 à 4 mg /kg/dag in 2 gif-

ten, met max. 100 mg per dag). Cefuroximaxetil (30 mg/kg/dag in 2 giften) is een aanvaardbaar alternatief. De macroliden kunnen in aanmerking komen wanneer de andere antibiotica niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn.

**In het gedissemineerd stadium**, met neurologische of cardiale problemen en/of gewrichtsproblemen, is vaak intraveneuze toediening van antibiotica (bv. ceftriaxon, cefotaxim) noodzakelijk. Bij patiënten met late neuroborrelieose is het therapeutisch antwoord op de antibiotica vaak laatstijdig, en soms onvolledig.

Er is geen evidentie dat bij patiënten met "post-Lymesyndroom" herhaalde of langdurige toediening van antibiotica, oraal of intraveneus, nuttig is.

## ■ Frühsommer Meningo-Encephalitis (FSME) of tick-borne encephalitis (TBE)

Het betreft een virale meningo-encephalitis door een flavivirus die wordt overgebracht door teken. Uitzonderlijk wordt deze aandoening ook overgedragen door de inname van ongepasteuriseerde melk van geiten of runderen.

De ziekte is endemisch in landelijke bosrijke gebieden van Centraal Europa. Het risico op uitgesproken ziektesymptomen wordt geschat op 1 per 500-1000 besmette tekenbeten. Een fatale afloop (1%) en neurologische sequellen (10%) zijn niet zeldzaam. In de ex-USSR, met name in Siberië, bestaat een variant met hoger sterftcijfer.

### Preventie

De hoger beschreven beschermende maatregelen tegen tekenbeten, gelden ook voor FSME. Het FSME-virus kan helaas reeds van bij het begin door de teek ingebracht worden. Voor de ziekte van Lyme geldt een minimumduur van 12 à 24 uur.

### Vaccinatie

Vaccinatie tegen meningo-encephalitis door het geïnactiveerd flavivirus is aangewezen voor avontuurlijke reizigers (kampeeders, wandelaars, trekkers, natuurvorsers...) naar gebieden met hoog risico, vooral een verblijf in de natuur in Centraal- en Oost-Europa.

Een kaart met de epidemische gebieden is te vinden op [www.baxter.de/fsme](http://www.baxter.de/fsme). Na 3 intramusculaire injecties van 0,5 ml (1 à 3 maanden tussen de eerste injecties, en 9 à 12 maanden tussen de laatste injecties) bekomt men een protectiegraad van 99%. Een herhalingsvaccin dient om de 3 jaar te gebeuren.

Een eenmalige injectie geeft slechts een bescherming van 50% na 4 weken. Daarom worden best 2 injecties toegediend met 1 à 3 maanden tussentijd (protectie van ong. 98% 2 weken na de laatste inspuiting). Bij tijdsgebrek gebruikt men een snel schema met een inspuiting op dag 1, 7 en 21, gevolgd door een eerste rappel na 12 à 18 maanden. Er is reeds 90% protectie 2 weken na de 2de injectie en 99% protectie na de derde injectie. Bij kinderen tussen 1 en 12 jaar wordt bij de eerste inspuiting een halve dosis gebruikt.

Vaccinatie onmiddellijk na een mogelijk besmette tekenbeet kan de infectie wellicht voorkomen. Ter plaatse kan men dikwijls ook beschikken over specifieke immuunglobulinen. De doeltreffendheid schommelt rond 60-70%. Ze moeten binnen de 96 uur worden toegediend. Ze zijn tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 15 jaar.

Paul Geerts

### Bronnen:

- Folia farmacotherapeutica ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)) mei 2001, mei 2002, juli 2002 en mei 2003.
- [www.iph.fgov.be/epidemiologie/epinl/plabnl/lyme.htm](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epinl/plabnl/lyme.htm)
- [www.itg.be](http://www.itg.be)

### Voor de praktijk

- De beste preventie van de ziekte van Lyme en Frühsommer Encephalitis is het vermijden van tekenbeten (door beschermende kledij van lichte kleur, het gebruik van insectenwerende middelen...)
- Na elke potentiële blootstelling moet het lichaam gecontroleerd worden op de aanwezigheid van teken en deze moeten zo snel mogelijk worden verwijderd.
- Antibioticaprophylaxe wordt niet aangeraden. Pas wanneer klinische tekenen optreden moet zo snel mogelijk gestart worden met antibiotica.
- Het vaccin tegen Frühsommer Encephalitis (FSME Immun™ is sinds augustus 2003 beschikbaar in de apotheken) heeft beperkte en zeer specifieke indicaties.

## Vaccinatiepraktijk

### In Griekenland

Het is algemeen geweten dat vaccins, samen met zuiver water een grotere invloed op de volksgezondheid hebben gehad dan alle andere gezondheidsmaatregelen.

De vaccinatie van kinderen heeft geleid tot de eliminatie van talrijke besmettelijke ziektes. Jonge kinderartsen komen bv. niet meer in aanraking met kinderen besmet met ziektes als de mazelen, kinderverlamming, tetanus, difterie en andere besmettelijke ziektes. De introductie en het wereldwijde gebruik van vaccins heeft een enorm effect op de morbiditeit.

De groei van de biotechnologie in het afgelopen decennium heeft geleid tot de productie van nieuwe en pure vaccins en lijkt ook beloftevol voor het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde vaccins. Een andere recente ontwikkeling is de introductie van gecombineerde vaccins.

## ■ Traditioneel gebruikte vaccins

De eerste vaccins voor difterie, tetanus, kinkhoest en kinderverlamming werden ingevoerd in de jaren 1950. Deze vaccins waren effectief, maar er was een wereldwijde bezorgdheid over de neveneffecten ervan.

Bijvoorbeeld, het vaccin tegen kinkhoest, veroorzaakte irritatie van de huid ter hoogte van de injectieplaats en leidde tot koorts boven 38°C. Hoewel er geen oorzakelijk verband werd aangetoond, vreesde men dat kinkhoestvaccins bestaande uit volledige cellen konden leiden tot encephalopathie met convulsies.

Verscheidene landen, zoals Japan en Zweden, hebben de vaccinatie tegen kinkhoest meer dan 20 jaar geleden stopgezet omwille van de neveneffecten van het vaccin. In deze landen steeg het aantal gevallen van kinkhoest sterk en vele kinderen stierven aan de gevolgen van de ziekte.

In Griekenland werd de vaccinatie tegen kinkhoest nooit stopgezet waardoor het land nooit een verhoogd ziekte- en sterftecijfer heeft gekend.

Ernstige complicaties werden ook gevonden bij het orale poliovaccin (SABIN of OPV). Eén op 750.000 kinderen die de eerste dosis Sabin toegediend krijgen, lijdt aan een paralytische ziekte. In ons land zijn in de afgelopen 6 jaar 4 gevallen van paralytische kinderverlamming geassocieerd met het Sabin vaccin.

Daar er geen gevallen van inheemse kinderverlamming gevonden zijn werden alle dosissen van Sabin vervangen door een geïnactiveerd poliovaccin (IPV).

## ■ Nieuwe vaccins

De ontwikkeling van moleculaire biologie en biotechnologie heeft het mogelijk gemaakt nieuwe vaccins te

ontwikkelen. Deze nieuwe vaccins zijn even effectief als de oudere, maar vertonen een verbeterd neveneffectenprofiel. Twintig jaar geleden werden meer dan 3.000 antigenen aan een kind toegediend om het te beschermen tegen 7 ziektes (tabel 1).

**Tabel 1 - Aantal antigenen** (proteïnen en polysacchariden) in de vaccins tijdens de laatste 100 jaar

Jaar	Vaccin	Aantal antigenen	Totaal
1900	Pokken	~ 200	200
1960	Pokken	~ 200	} 3.217
	Difterie	1	
	Tetanus	1	
	Pertussis (wc)	~ 3.000	
	Polio	15	
1980	Difterie	1	} 3.041
	Tetanus	1	
	Pertussis (wc)	~ 3.000	
	Polio	15	
	Mazelen	10	
	Bof	9	
Rubella	5		
2000	DT Pacellulair	4 - 7	} 46 - 49
	Polio	15	
	MBR	24	
	Hib	2	
	Hep B	1	

Tegenwoordig kan bescherming tegen 9 ziektes bekomen worden door het toedienen van slechts 30 antigenen.

De introductie van niet-cellulaire kinkhoestvaccins heeft het mogelijk gemaakt een kind tegen de ziekte te beschermen door het slechts 2-5 antigenen toe te dienen.

Cellulaire kinkhoestvaccins daarentegen bevatten 3.000 antigenen.

De acellulaire vaccins veroorzaken significant minder bijwerkingen. Deze verbeterde veiligheid droeg bij aan de verhoogde aanvaarding van zowel ouders als de medische gemeenschap.

Het recombinante hepatitis B vaccin was een andere belangrijke ontwikkeling. Wereldwijde vaccinatie tegen deze ziekte zou niet mogelijk

zijn geweest met een serumafgeleide vaccin. De routinematige vaccinatie tegen hepatitis B is mogelijk gemaakt door de recombinante hepatitis B vaccins, die officieel is gestart in 1998.

De introductie van het geconjugeerde *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccin heeft het sterftecijfer van Hib meningitis bij kinderen sterk doen dalen. Oudere niet-geconjugeerde vaccins boden geen bescherming voor deze kwetsbare populatie. Het Hib vaccin werd in 2000 officieel opgenomen in het vaccinatieschema.

Recent werd een stamverwant vaccin tegen meningokokken meningitis type C beschikbaar. In een grote vaccinatiecampagne werd 2/3 van de kinderen tot 14 jaar geïmmuniseerd. Dit heeft geleid tot een sterke daling van de morbiditeit en mortaliteit door *N. meningitidis* type C veroorzaakte meningitis. Vorig jaar stierf geen enkel besmet kind aan de ziekte. In 1998 werd nog 65% van de gevallen van meningitis veroorzaakt door *N. meningitidis* C.

Het nieuwe geconjugeerde 7-valente vaccin tegen *Streptococcus pneumoniae* is goedgekeurd door de overheid en is vanaf oktober 2003 beschikbaar.

Ook het vaccin tegen varicella is goedgekeurd en circulatie van dit vaccin wordt verwacht in 2004.

## ■ Gecombineerde vaccins

Verscheidene combinatievaccins zijn tegenwoordig beschikbaar. Deze polyvalente vaccins werden ontworpen om bescherming te bieden tegen meerdere besmettelijke ziektes zoals difterie, tetanus, kinkhoest, kinderverlamming, *Haemophilus influenzae* type B en hepatitis B.

Gebruik makend van traditionele vaccins zou een 2 jaar oud kind 22 tot

24 injecties toegediend moeten krijgen om voldoende beschermd te zijn tegen deze ziektes. Vandaag is volledige vaccinatie tot de leeftijd van 2 jaar haalbaar met 7 inspuitingen met combinatievaccins. Daardoor krijgt de baby veel minder injecties. Dat leidde ook tot een sterke vermindering in het aantal bezoeken aan de kinderarts.

## ■ Vaccinatiesysteem

Griekenland is een voorbeeld van een privaat vaccinatiesysteem dat draaiende gehouden wordt zonder inbreng van de overheid.

De meeste kinderen krijgen hun vaccinaties van privé-kinderartsen.

De kost en toediening van de vaccins wordt betaald door één van de ziekenfondsen, door werkgevers of, in uitzonderlijke gevallen, door de ouders zelf.

De overheid voorziet in gratis vaccinaties in vaccinatieziekenhuizen, maar dat alleen voor onverzekerde mensen die sociale zorg krijgen.

Binnen het Ministerie voor Gezondheid bestaat een Nationaal Comité voor Vaccinatie. Dit comité werkt samen met specialisten om nieuwe vaccins te evalueren, vaccinatiedoelen op te stellen en interventieplannen op te maken.

In de privé sector zijn kinderartsen vrij om te beslissen welke toegestane vaccins ze willen toedienen. Bijgevolg wordt het aangewezen vaccinatieschema van het Nationale Comité voor Vaccinatie niet altijd strikt gevolgd door de kinderartsen in de privé sector die meer dan 70% van de kinderen vaccineren (tabel 2).

Het officiële vaccinatieschema wordt enkel gevolgd in de openbare gezondheidsinstellingen, waar de overige 30% van de kinderen worden gevaccineerd.

Een recent voorbeeld van hoe het systeem werkt is dat van het geconjugerd *N. meningitidis* type C vaccin. Daar het Nationaal Comité voor Vaccinatie de integratie van dit vaccin in het vaccinatieschema niet goedkeurde, werd grootschalige vaccinatie, met een geschat 75% bereik, uitgevoerd door privé kinderartsen.

*Andreas Constantopoulos M.D.*  
*Professor of Pediatrics,*  
*Athens University*  
*President of Greek Pediatric Society*  
*Chairman of 2nd Ped.*  
*Clinic "Aglaiia Kyriakou" Children's*  
*Hospital*

Tabel 2 - Immunisatieschema in Griekenland\*

Vaccins	2 maanden	4 maanden	6 maanden	12 maanden	18 maanden	4-6 jaar	11-12 jaar
DTPa	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa	Td
IPV	IPV	IPV	IPV		IPV	IPV	
Hib	Hib	Hib	Hib		Hib		
Hep B	Hep B	Hep B	Hep B				Hep B
MBR				MBR		MBR	
Men-C				Men-C			

\*Hep A, BCG: alleen voor hoog risicogroepen.

## 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.

## Mededeling

### Boostrix™

Boostrix™, een gecombineerd vaccin tegen tetanus, difterie en kinkhoest (dTPa), is sinds half oktober beschikbaar in de apotheek (publieksprijs 21,85 Euro).

Indicatie : herhalingsvaccinatie vanaf 4 jaar.