



Ten geleide

Mazelen

Aan de vooravond van de wereldwijde eradicatie van polio, bereidt de wereld zich voor op de volgende niet minder belangrijke uitdaging, nl. de eliminatie en de eradicatie van mazelen.

Dit is een wereldprogramma waar elke vaccinator, elk land, elk werelddeel verzocht wordt optimaal aan deel te nemen. Maar ook hier geldt dat de sterkte van de ketting bepaald wordt door de zwakste schakel. Indien niet elk land een extra inspanning doet om mazelen onder controle te krijgen en te elimineren, zullen de globale inspanningen langer moeten worden volgehouden.

Mazelen is één van de meest besmettelijke infectieziekten. Vóór de veralgemeende introductie van mazelenvaccinatie waren er jaarlijks meer dan 150 miljoen gevallen van mazelen en 5 à 8 miljoen doden wereldwijd. Hoewel we beschikken over levend geattenuerde vaccins die zeer doeltreffend zijn, is mazelen in heel wat landen nog steeds niet onder controle.

In 1999 werden er wereldwijd meer dan 3 miljoen gevallen van mazelen gerapporteerd (maar dit zou minder dan 10% van alle gevallen zijn). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) zijn er elk jaar nog meer dan 600.000 sterfgevallen ten gevolge van mazelen (2002). De ziekte blijft zich verspreiden omdat de noodzakelijke vaccinatiegraad van minstens 95% niet bereikt is.

De oorspronkelijke doelstelling van de WGO was mazelen te elimineren in

Inhoud

Ten geleide p. 1 ▶

WGO p. 1 - 3 ▶

Mazelen p. 3 - 4 ▶

Litteratuuroverzicht p. 4 - 6 ▶

Vragen/antwoorden p. 6 - 8 ▶

Mededeling p. 8 ▶

Inhoud

Mazelen

WGO wil mazelen uitroeien

Vaccinatiegraad in een aantal Antwerpse scholen

Griepvaccinatie bij kinderen met astma

Vaccinatie en afweersysteem (deel 1)

Gebruik van de Bioset Infanrix hexa™

Europa tegen het jaar 2007. Ondertussen is dit 2010 geworden omdat 2007 niet haalbaar bleek. Om 2010 te bereiken werd in elk land van de Europese Regio van de WGO een 'Comité voor de Eliminatie van Mazelen' opgericht, met als doel alle activiteiten rond controle, surveillance en preventie in kaart te brengen en te coördineren, alsook de vaccinatiegraad te optimaliseren (zie verder op p. 2).

Alle 52 landen van de Europese regio hebben ondertussen een 2-dosissen mazelenvaccinatieprogramma. De couverture varieert van 60 tot 100%; ongeveer 50% meldt een couverture van 95% voor de eerste dosis. Maar zelfs bij een vaccinatiegraad van 95% kunnen er epidemieën optreden. Ver moeten we hiervoor niet zoeken: Nederland behaalt gemiddeld een vaccinatiegraad van 95%, maar telde in 1999-2000 meer dan 3200 gevallen van mazelen, waaronder 3 met fatale afloop. Dit bleek het gevolg van clusters waar sub-optimaal gevaccineerd wordt. Recent werd ook in België een dodelijk geval van mazelen bij een volwassene geregistreerd. Willen we mazelen elimineren tegen 2010, dan zal elke vaccinator moeten doen wat Europa en de wereld van hem of haar verwacht. Pas vanaf het ogenblik dat de eliminatie en de eradicatie van mazelen bereikt zijn, zal

de mazelenvaccinatie zichzelf overbodig hebben gemaakt.

*Prof Dr. Pierre Van Damme
In naam van het redactiecomité*

Bron:
World Health Organization European Region. Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in the European Region of WHO. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.

WGO

WGO wil mazelen uitroeien

Het regionale bureau van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) wil mazelen tegen 2010 uitroeien als bijdrage tot wereldwijde eradicatie.

De prioriteiten in deze fase zijn dan ook het verhogen van de vaccinatiegraad tot 95% voor beide dosissen

BELGIE
P.P.
1/2217
Afdelingskantoor
Brussel X

van het mazelenvaccin en het opzetten van een efficiënt bewakingsstelsel van mazelen.

Men schat dat elk jaar wereldwijd ongeveer 1 miljoen mensen overlijden aan de gevolgen van mazelen. In België werd de incidentie van mazelen in de periode 1979-1980 en 1982-2000 opgevolgd door een representatief staal van 150 peilartspraktijken die 15% van de Belgische bevolking dekten. De diagnose werd gesteld op basis van de klinische symptomen. Alhoewel een dergelijk systeem wellicht tot een onderschatting leidt, geeft het toch een goede indicatie van de jaarlijkse evolutie van de infectie. Hieruit blijkt dat de incidentie gedaald is van 998 per 100 000 in 1982 tot 6 per 100 000 in 1999 (tabel 1). Omwille van de te lage incidentie werd de bewaking van mazelen via peilpraktijken in 2000 stopgezet.

Tabel 1: incidentie van mazelen per 100000 inwoners in België

	Incidentie	95% BI
1995	105	89 - 120
1996	71	57 - 93
1997	38	28 - 49
1998	16	10 - 24
1999	6	3 - 11

■ Vaccinatieprogramma

Het mazelenvaccin is in België beschikbaar sinds 1975. Sinds 1982 wordt de systematische vaccinatie met een vaccin tegen mazelen, rubella en bof vanaf de leeftijd van 15 maanden aanbevolen. Sinds 1994 wordt tevens een tweede dosis op 11-12 jaar aangeraden. In 2002 besliste de Hoge Gezondheidsraad om de leeftijd van de eerste dosis te verlagen tot 12 maanden zodat het vaccin samen met dat tegen meningokokken C kan worden toegediend. De vaccinatiestatus wordt op de leeftijd van 6 jaar gecontroleerd in het kader van de schoolgeneeskunde en

zo nodig wordt het vaccin alsnog toegediend.

■ Vaccinatiegraad

Om de door de WGO voorgestelde eliminatie te bereiken, moet een hoge vaccinatiegraad (minimum 95%) worden bereikt en volgehouden.

De meest recente gegevens voor de Vlaamse Gemeenschap en Brussel dateren uit 1999 en 2000, en zijn gebaseerd op gerandomiseerde studies (tabel 2). In 2003 werd een nieuwe studie uitgevoerd in de Franse Gemeenschap. Uit de gegevens blijkt dat de vaccinatiegraad met de eerste dosis beneden 90% ligt, wat onvoldoende is om de ziekte te kunnen elimineren. Gegevens over de herhaalvaccinatie ontbreken momenteel nog.

■ Nationaal actieplan

Om de doelstellingen van de WGO te bereiken, werd in 2003 een 'Comité voor de Eliminatie van Mazelen in België' opgericht, bestaande uit deskundigen op het gebied van mazelen en vertegenwoordigers van de verschillende gemeenschappen en de Federale Overheidsdienst Sociale Zaken en Volksgezondheid.

Het comité werkt momenteel aan een actieplan voor de komende jaren.

Bij een vaccinatiegraad van 90% verminderen weliswaar het aantal ziektegevallen, maar lokale epidemieën blijven mogelijk. Een bewakingsstelsel bestaat enerzijds uit een

bewakingsnetwerk waarbij ziektegevallen gemeld worden, en anderzijds uit een opvolging van de serologische status binnen de bevolking.

■ Bewakingsstelsel

Sinds oktober 2002 gebeurt de bewaking van mazelen via het 'Bewaking stelsel van zeldzame aandoeningen bij kinderen' (polio, mazelen, rubella en bof) dat zich richt tot alle kinderartsen in België en in een eerste fase de huisartsen van het Brusselse Gewest.

Deelname aan de bewaking is vrijwillig, gemiddeld 40% van de artsen werken mee. In 2003 werden er door het stelsel 26 gevallen van mazelen gemeld. Via andere bronnen zoals laboratoria en meldingen van gevallen in scholen aan de gezondheidsinspecteurs van de Gemeenschappen werden 18 bijkomende gevallen gemeld. Het reële aantal gevallen van mazelen ligt beduidend hoger, vermits slechts een deel van de artsen meewerkt aan de surveillance en meldingen via laboratoria en scholen nog niet routinematig gebeuren (1). De diagnose is voornamelijk klinisch, slechts 7 gevallen (15.9%) werden serologisch bevestigd.

Klinische tekenen van mazelen (volgens de Europese consensus van 2002): algemene huiduitslag gedurende 3 dagen, koorts boven 38°C en één of meer van volgende symptomen: hoest, rhinitis, Koplikvlekken, conjunctivitis.

Tabel 2: Vaccinatiegraad van kinderen tussen 18 en 24 maanden in België

MMR vaccin	Wallonië (2003) (n = 867)		Vlaanderen (1999) (n = 1005)		Brussel (2000) - (n = 564)	
	%	95% BI	%	95% BI	%	95% BI
1 ^{ste} dosis	82,5	79,7-85,4	83,4	80,3-86,5	74,5	70,1-78,9

Indien er gestreefd wordt naar eliminatie van een aandoening zoals mazelen, is het belangrijk dat de bewaking exhaustief is zodat elk geval onderzocht wordt en follow-up snel plaatsvindt. Belangrijk is dus om artsen aan te sporen om intenser deel te nemen aan de bewaking, en in een latere fase ook alle huisartsen van België in het systeem te betrekken.

■ Bewaking via serologie

Om het optreden van epidemieën te kunnen voorkomen, is het essentieel dat de concentraties van vatbare personen worden opgespoord. Het melden van vastgestelde gevallen onderschat het aantal reële infecties, vooral wanneer sommige asymptomatisch zijn of moeilijk klinisch kunnen worden vastgesteld. De epidemiologische bewaking door serologie geeft bijkomende informatie en laat toe om mathematische modellen op te stellen die belangrijk zijn om een beleid uit te stippen.

België neemt deel aan het programma *European Sero-Epidemiology Network 2 project* (ESEN 2). Bedoeling van dit programma is de epidemiologische bewaking van de immuniteit tegenover verschillende infectieziekten, waaronder mazelen, te coördineren en te harmoniseren. Daartoe is in België een serumbank met bloedstalen van 3378 personen tussen 1 en 65 jaar opgericht. Voor de personen boven 18 jaar is dit gebeurd op basis van een bestand van bloedgevers, voor kinderen jonger dan 18 jaar op basis van laboratoriumstalen. Eind 2004 zouden de gegevens betreffende mazelen beschikbaar moeten zijn.

Eliminatie : het niet meer voorkomen (minder dan 1 geval per 100.000) van een infectieziekte in een welomschreven territorium, bv. België.

Eradicatie : het wereldwijd uitroeien van een infectieziekte.

■ Besluit

De Belgische beleidsmakers zijn zich bewust van het belang van een globaal actieplan om de doelstelling van de WGO inzake de eliminatie van mazelen te kunnen bereiken.

Prof. Patrick Goubau
Voorzitter van het Comité voor de
eliminatie van mazelen in België

Bron:

1. T. Lernout. Surveillance van zeldzame aandoeningen bij kinderen in België. Jaarverslag 2003. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Depot nummer D/2004/2505/10.

De medewerking van alle artsen is noodzakelijk om de eliminatie en de eradicatie van mazelen te kunnen bereiken. Vooral pediaters, huisartsen en schoolartsen wordt gevraagd om mee te werken aan de bewaking en aan de vaccinatie om een vaccinatiegraad boven 95% voor de twee dosissen MBR te bereiken.

Mazelen

Vaccinatiegraad in een aantal Antwerpse scholen

Uit een retrospectieve studie in Vlaanderen bij kinderen tussen 18 en 24 maanden oud (1999) blijkt dat de vaccinatiegraad voor mazelen slechts 83,4% bedraagt (1). Er zijn momenteel geen gegevens over de vaccinatiegraad op latere leeftijd en evenmin over de mate waarin de tweede dosis MBR wordt toegediend.

In het kader van een eindwerk aan de Universiteit Antwerpen werd bij 126 kinderen uit het zesde leerjaar basisonderwijs en 105 kinderen uit de tweede kleuterklas de vaccinatiegraad

voor mazelen nagegaan. Hiervoor werden 3 scholen gekozen die verbonden zijn aan het Vrije Centrum voor Leerlingenbegeleiding 4 (VCLB4) te Berchem.

De gegevens werden verzameld aan de hand van het computerprogramma van VCLB4 en individuele dossiers van de leerlingen in het centrum. Als de vaccinatiegegevens ontbraken of onvolledig waren, werden de ouders opgebeld voor meer informatie.

Bij de kinderen van het zesde leerjaar werd de eerste dosis MBR zeker aan 110 (87,3%) leerlingen toegediend. 6 (4,8%) leerlingen werden zeker niet gevaccineerd en van 10 (7,9%) leerlingen was de vaccinatiestatus onbekend. De vaccinatiegraad voor de eerste dosis MBR bedroeg dus minstens 87,3% en hoogstens 95,2%. Deze cijfers zijn dus hoger dan 83,4% maar met deze eerste dosis zitten we nog niet aan een dekkingsgraad van 97 à 98% die nodig is om 95% effectieve immunisatie te bereiken. Voor de tweede dosis MBR was de vaccinatiegraad minstens 92,8% en hoogstens 95,2%. De beide dosissen MBR werden zeker aan 81,0% van de leerlingen toegediend en 99,2% van de leerlingen heeft minstens één dosis van het vaccin ontvangen.

Bij de kinderen van de tweede kleuterklas was de vaccinatiegraad voor de eerste dosis MBR minstens 85,7% en hoogstens 94,3%. Ook hier zijn de cijfers dus hoger dan 83,4% maar nog te laag om 95% effectieve immunisatie te bereiken.

Er waren geen significante verschillen in vaccinatiegraad tussen meisjes en jongens en ook niet tussen de scholen onderling.

Aangezien de vaccinatiegraad voor mazelen werd nagegaan bij een kleine groep kinderen van het zesde leerjaar en de tweede kleuterklas, moeten de resultaten voorzichtig geïnterpreteerd worden en dienen ze bevestigd te

worden in een grootschaliger onderzoek.

Sinds 2002 wordt het MBR-vaccin toegediend op de leeftijd van 12 maanden samen met het vaccin tegen meningokokken C. Door deze wijziging van het vaccinatieschema zou de vaccinatiegraad voor de eerste dosis MBR kunnen verbeteren.

De Hoge Gezondheidsraad onderzoekt momenteel de noodzaak om de leeftijd voor de tweede dosis MBR te vervroegen naar 5-6 jaar. Verschillende landen hebben dit reeds gedaan om het aantal vatbare leeftijdsgroepen te verkleinen.

Het huidige bewakingssysteem door een netwerk van kinderartsen en huisartsen moet verder uitgebouwd worden en de verplichte melding van mazelen moet uitgebreid worden naar alle artsen.

Dr. S. Verstrepen (1, 2), Prof. Dr. P. Van Damme (1), Dr. M.E. Van Alsenoy (2)

1. Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen
2. Centrum voor Leerlingenbegeleiding 4, Antwerpen

Bron :

1. Vellinga A, Depoorter AM, Van Damme P. Vaccinatiegraad in Vlaanderen 1999. Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse gemeenschap 2000; 32(4): 6-9.

Literatuuroverzicht

Griepvaccinatie bij kinderen met astma

De vraag of alle kinderen met astma moeten worden gevaccineerd tegen influenza kan niet ongenueanceerd worden beantwoord.

Sinds enkele jaren is er een zeer duidelijke stellingname van gezag-

hebbende instanties ten voordele van een jaarlijkse influenzavaccinatie bij kinderen (1,2,3). Zeer recent werden deze standpunten bekrachtigd. (4,5). Er wordt geadviseerd vooral jonge kinderen en kinderen met bepaalde chronische aandoeningen, waaronder astma, te vaccineren. Ondanks deze aanbevelingen stelt men vast dat tot nu toe slechts een kleine groep kinderen het vaccin krijgt toegediend (6,7).

■ Influenzavaccin

In België zijn enkel geïnactiveerde influenzavaccins ter beschikking. Het zijn alle trivalente vaccins (TIV) waarvan de samenstelling jaarlijks door de WHO wordt vastgesteld op basis van de tijdens het voorgaande jaar geïsoleerde virusstammen. Ze bestaan uit antigenen van twee A-stammen en één B-stam. Naargelang hun bereidingsmethode uit het volledige virus onderscheidt men twee vormen: de 'split'-vaccins (Alfa-Rix™, Fluvirin™, Mutagrip S™, Vaxigrip™) die gefragmenteerde virusdeeltjes bevatten en de 'subunit'-vaccins (Addigrip™, Influvac S™) die enkel bestaan uit gezuiverde oppervlakte-antigenen. De immunogeniciteit en reactogeniciteit is nagenoeg gelijk voor beide soorten. De toediening gebeurt bij voorkeur intramusculair, maar kan ook subcutaan (behalve : Addigrip™). Het vaccin is niet goedgekeurd voor toediening beneden de leeftijd van 6 maanden.

De *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en het *Committee on Infectious Diseases* (*Redbook Committee*) van de Amerikaanse Academie voor Pediatrie bevelen aan alle kinderen te vaccineren tussen 6 en 23 maanden. Ze stellen voor ook oudere huisgenoten en alle verzorgers van kinderen jonger dan twee jaar te vaccineren. Voorrang zou moeten worden gegeven aan alle kinderen

(vanaf 6 maanden) met hoog-risico aandoeningen waaronder chronische respiratoire ziekten zoals astma en mucoviscidose (4,5).

Voor kinderen tussen 6 maanden en 9 jaar- sommige bronnen vermelden 6 jaar- die nooit gevaccineerd werden, worden twee dosissen voorgesteld met een interval van 4 weken. De aanbeveling om tussen de leeftijd van 6 en 35 maanden halve dosissen (0.25 ml) toe te dienen wordt niet in elk schema gespecificeerd; er werd nooit enig verschil in kans en/of ernst van bijwerkingen aangetoond in vergelijking met een volledige dosis.

De toediening wordt nog steeds ontraden bij mensen die een anafylactische reactie vertoonden op kippenewit, alhoewel daarvoor weinig of geen wetenschappelijke onderbouw bestaat. In een zeer goed gedocumenteerd onderzoek werd aangetoond dat een 2-dosis protocol met een vaccin dat minder dan 1.2µg/ml wit van ei bevat, veilig is bij personen met een bewezen anafylaxie op eieren (8). Dit aspect zal uitgebreider aan bod komen in een volgend nummer van Vax Info.

Ook over het gelijktijdig toedienen met andere vaccins bestaat zeer weinig onderzoek. Maar algemeen wordt aangenomen dat dit is toegestaan, mits dit op verschillende plaatsen gebeurt (3).

De doeltreffendheid en de veiligheid van het trivalente vaccin werden slechts in een minderheid van gecontroleerde, prospectieve trials bij kinderen van verschillende leeftijden nagegaan, weliswaar met verschillen in methodologie en bij jonge kinderen in eerder kleine aantallen (9). Samenvattend kan daaruit worden besloten dat de graad van protectie toeneemt met de leeftijd, met daarin een grote variatie vooral bij kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar. Een recente gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij ongeveer 800 kinderen tussen 6 en 24 maanden, kon geen ernstige neven-

effecten aantonen in de groep die met het trivalent vaccin werd gevaccineerd (10). Een retrospectieve analyse van meer dan 250.000 kinderen beneden de 18 jaar, waaronder 9000 kinderen tussen 6 en 23 maanden, die samen meer dan 430.000 dosissen van het TIV werden toegediend, kon geen ernstige nevenwerkingen identificeren (11).

De economische impact van een veralgemeende influenzavaccinatie bij kinderen is uiteraard afhankelijk van het gezondheidssysteem waarin dit wordt bestudeerd (12).

Gebruiksvriendelijke levend verzwakte influenzavaccins, die nasaal via spray of druppels kunnen worden toegediend, zijn op heden in België niet geregistreerd. Ze werden tot nu toe enkel bestudeerd bij gezonde individuen. Ze zijn voorlopig tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij personen met astma en/of overgevoelige luchtwegen (4,9).

■ Influenzavaccinatie bij kinderen met astma

Epidemiologische studies ondersteunen de hypothese dat respiratoire virale infecties meer respiratoire morbiditeit veroorzaken bij kinderen met de diagnose van astma. Astma exacerbaties met verhoogde medicatienood, een groter aantal ambulante consulten en hospitalisaties worden gemeld in retrospectief alsook prospectief onderzoek in aansluiting met respiratoire virale infecties (13,14, 15,16). Het relatieve aandeel van de influenzavirussen is daarbij niet steeds duidelijk. Bij jonge kinderen (< 2 jaar) zijn vooral het RS en parainfluenza virus verantwoordelijk voor acute lagere luchtwegproblemen met tekens van luchtwegobstructie (17). In deze leeftijdsgroep is het stellen van de diagnose van astma niet gemakkelijk (18). Bij oudere kinderen staan de rhinovirussen duidelijk op de

voorgond en kan de inbreng van influenzavirussen in het veroorzaken van astma-opstoten bij kinderen met voorafbestaand astma geschat worden op minder dan 10 % (13). Alhoewel wordt verondersteld dat ernstige en matig tot ernstige astmatische kinderen meer nadeel ondervinden van een influenza-infectie dan kinderen met een lichtere vorm van astma, werd dit nooit in enig onderzoek op prospectieve wijze geëvalueerd (19).

Influenza-infecties kunnen bij astmatische kinderen een acute afname van de longfunctie veroorzaken gedurende meerdere dagen (20). Bij jonge kinderen zijn vooral ernstige influenza-infecties met noodzaak tot hospitalisatie en beademing gecorreleerd met recidiverende opstoten van wheezing (21). Onderzoek bij volwassenen toont aan dat een aanslepende verhoogde reactiviteit van de luchtwegen mogelijk is na een influenzainfectie (22).

Tot op heden toonde geen enkele studie aan dat influenzavaccinatie de nadelige gevolgen van een influenza-infectie bij kinderen met astma ook daadwerkelijk voorkomt (23). Een recente retrospectieve studie die het effect van influenzavaccinatie naging op de preventie van astma exacerbaties bij kinderen was niet conclusief (7).

Enkele studies bestudeerden de veiligheid op respiratoir vlak van het geïnactiveerd influenzavaccin bij kinderen met astma. Verschillen in studie design maken vergelijkingen moeilijk. Een placebo-gecontroleerd onderzoek bij een 700 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar kon gedurende een opvolging van twee weken, geen verschil in astma exacerbaties aantonen na vaccinatie ten opzichte van placebo, zelfs niet bij de meer ernstige astmatici (24). Zelfs bij toediening van een influenzavaccin tijdens een acute astma opstoot bij kinderen onder prednison therapie, kon binnen de 48 uren geen verschil in

astma exacerbaties noch andere nevenwerkingen worden aangetoond in vergelijking met een controle groep zonder astma en zonder prednison behandeling. Er was evenmin een verschil in de antistofaanmaak tussen beide groepen (25). De vaststelling van een verhoogd risico op astma exacerbaties na vaccinatie in een retrospectief cohorte onderzoek in een groep van meerdere tienduizenden kinderen met astma van 1 tot 6 jaar, werd toegeschreven aan inadequate stratificatie volgens de ernst van astma (7). In een groep van astmatische kinderen kon over het verloop van 2 weken geen toename van de bronchiale reactiviteit worden aangetoond na toediening van geïnactiveerd influenza vaccin (26).

■ Besluit

Men kan besluiten dat gezaghebbende organisaties de vaccinatie tegen influenza aanraden, niet alleen voor alle kinderen tussen 6 en 23 maanden, maar bij voorrang voor alle kinderen vanaf 6 maanden met hoog-risico aandoeningen, waaronder astma. De informatie die op heden in de literatuur ter beschikking is om deze laatste stelling te onderbouwen, is echter schaars en reikt onvoldoende gegevens aan om dit advies als op evidentie gebaseerd te omschrijven.

Het lijkt redelijk influenzavaccinatie te overwegen bij kinderen mits de diagnose van astma vaststaat en de kans op respiratoire deterioratie verhoogd is als gevolg van een infectie door influenza. De ernst van astma, weerspiegeld in de medicatienood, kan daarbij als selectie criterium worden gebruikt, samen met socio-economische overwegingen.

*M. Raes, kinderarts
Virga Jesseziekenhuis, Hasselt*

Bronnen:

1. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR 1999; 48: 1-28
2. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001; 345: 1529-1536
3. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics 2002; 110: 1246-1252.
4. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics 2004; 113: 1441-1447
5. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR 2004; 53 (RR06): 1-40.
6. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Bohlke K, Ward JI, Marcy MS, Okoro CA, Vaccine Safety Datalink Team. Influenza vaccination in children with asthma in Health Maintenance Organizations. Vaccine 2000; 18: 2288-2294
7. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, Mullooly JP, Black SB, Shinefeild HR, Bohlke K, Ward JI, Marcy SM, Vaccine Safety Datalink Team. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? J Pediatr 2001; 138: 306-310.
8. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfeld LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtinger SB, Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr 1998; 133: 624-628.
9. Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 198-200.
10. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Haralam MA, Byers CJ, Zoffel LM, Fabian IA, Bernard BS, Kerr JD. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. JAMA 2003; 290: 1608-1616.
11. France EK, Glanz JM, Xu S. Safety of trivalent inactivated vaccine among children: a population-based study. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 17, 2002.
12. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. Pediatrics 2000; 106: 973-976.
13. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs LK, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DAJ, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ 1995; 310: 1225-1229.
14. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, Cunningham A, Robinson BS, Myint SH, Ward ME, Tyrrell DAJ, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 654-660.
15. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000; 34: 232-239.
16. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. J Pediatr 2000; 137: 856-864.
17. Glezen WP. Diagnosis of viral respiratory illness. In: Chernick V, Kendig EL Jr, eds. Disorders of the Respiratory Tract in Children, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1990, 393.
18. Bush A. Chronic cough and/or wheezing in infants and children less than 5 years old: diagnostic approaches. In: Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO, eds. Textbook of Pediatric Asthma, 1th edn. London: M Dunitz, 2001, 99-120.
19. Hayden GF, Frayha , Kattan H, Mogarri I. Structured guidelines for the use of influenza vaccine among children with chronic pulmonary disorders. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 895-899.
20. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. Chest 1991; 100: 1235-1238.
21. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 193-197.
22. Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, Jacobs L, Mills J, Nadel JA. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 358-361.
23. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, 2.
24. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001; 345: 1529-1536.
25. Park LC, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxters BD. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. Pediatrics 1996; 98: 196-200.
26. de Jongste JC, Degenhart HJ, Neijens HJ, Duiverman EJ, Raatgeep HC, Kerrebijn KF. Bronchial responsiveness and leucocyte reactivity after influenza vaccine in asthmatic patients. Eur J Respir Dis 1984; 65: 196-200.

Vragen/antwoorden

Vaccinatie en afweersysteem (deel 1)

Het aantal vaccins dat aan zuigelingen en jonge kinderen wordt toegediend neemt steeds toe. Het is dus niet verwonderlijk dat ouders van jonge kinderen zich afvragen of het wel wenselijk en veilig is om al die vaccins aan hun kinderen toe te dienen.

In 1994 werd eerst het *Haemophilus influenzae* type b toegevoegd aan het Belgische vaccinatieschema, gevolgd door de aanbeveling in 1996 om ook zuigelingen te vaccineren tegen hepatitis B in een "drie dosissen schema". Aanvankelijk vereiste dit een even groot aantal bijkomende injecties maar gelukkig konden deze extra inspuitingen worden vermeden dank zij de introductie van combinatievaccins waarin een steeds groter aantal vaccins werd opgenomen.

Op dit moment worden zuigelingen gevaccineerd tegen zes verschillende ziekten door middel van een hexavalent vaccin dat toegediend wordt op de leeftijd van 2, 3, 4 en 15 maanden. Deze hexavalente vaccins bevatten naast de klassieke triade van difterie toxoid (D), tetanus toxoid (T) en acellulair pertussis vaccin (Pa), ook het gedode poliovaccin (Salk, IPV), het hepatitis B en het *Haemophilus influenzae* B vaccin.

Het laatste vaccin dat werd toegevoegd aan het Belgische vaccinatieschema is het geconjugeerde Meningokokken type C-vaccin dat op de leeftijd van 1 jaar wordt toegediend.

Het is niet uitgesloten dat in de nabije toekomst aan zuigelingen en jonge kinderen nog meer vaccins zullen worden aangeboden. Vaccins tegen pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) en het herpes zoster virus

(varicella, windpokken) zijn reeds op de markt en vaccins tegen het rotavirus en het respiratoir syncytiaal virus (RSV) zijn in een vergevorderd stadium van hun ontwikkeling.

Het is dus niet verwonderlijk dat ouders van jonge kinderen zich afvragen of het wel wenselijk en veilig is om al die vaccins aan hun kinderen toe te dienen. De meest gestelde vragen die deze bezorgdheid uitdrukken zijn: "Is het wel goed om een zuigeling of een jong kind met al die 'vreemde stoffen' in te spuiten?" of met andere woorden "Is het afweersysteem van een zuigeling wel voldoende rijp om de blootstelling aan al die lichaamsvreemde stoffen te verwerken?" en "Wordt er niet te veel gevaccineerd?" en de daaraan geassocieerde vragen "Is het niet beter dat kinderen sommige kinderziekten zelf doormaken in plaats van er tegen gevaccineerd te worden?" en "Zijn al die vaccins niet de oorzaak van het toenemend aantal gevallen van astma en eczeem?"

Hoe "rijp" is het afweersysteem van een zuigeling?

Het aantal verschillende B en T cel receptoren waarover een mens kan beschikken wordt geschat op respectievelijk 10^{14} en 10^{18} . Het grootste deel van deze diversiteit is al aanwezig bij de geboorte zodat een pasgeborene meteen beschikt over het vermogen om immunologisch te antwoorden tegen de meeste antigenen waarmee hij wordt geconfronteerd. De doeltreffendheid van het neonataal immuunantwoord wordt geïllustreerd door het beschermend effect van de hepatitis B vaccinatie tijdens de eerste levensdag bij kinderen van chronisch HBV geïnfecteerde moeders. In het eerste levensjaar geniet een zuigeling ook van de passieve bescherming van de maternale antilichamen die hij krijgt via de circulatie en de moedermelk. Naarmate de tijd vordert en een kind steeds meer en nieuwe microbiële antigenen ontmoet, zal zijn immunologisch repertorium verder toenemen.

Er bestaan evenwel een aantal kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen het immuunsysteem van het jonge kind en de volwassene. Een opvallend verschil is het onvermogen van kinderen beneden 2 jaar om adequaat te reageren op polysaccharide antigenen. Deze antigenen die de immunoloog kent als niet T cel afhankelijke B cel antigenen wekken bij oudere kinderen en volwassenen probleemloos een goede antilichaamreactie op, terwijl dit bij zeer jonge kinderen (< 2 jaar) niet lukt. Dit verklaart de verhoogde vatbaarheid van zuigelingen en jonge kleuters voor infecties door bacteriën met een polysaccharidekapsel zoals *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Deze immaturiteit, waarvan het onderliggend mechanisme nog niet goed is gekend, zorgt er ook voor dat jonge kinderen evenmin reageren op polysaccharidevaccins tegen de hiervoor vermelde bacteriën. Men kan het defect opheffen door het polysaccharide-antigeen te koppelen aan een andere molecule, bijvoorbeeld een zeer immunogeen eiwit zoals tetanus toxoid, om aldus de B lymfocyt die de antilichamen zal maken tegen het polysaccharidedeel hulp te geven vanwege een T lymfocyt die het tetanus toxoid deel herkent. Op deze ingenieuze wijze heeft men van een polysaccharide-antigeen een T cel-afhankelijk antigeen gemaakt en kan men ook bij zuigelingen en jonge kinderen een bescherming tegen *Haemophilus influenzae* type b of *Neisseria meningitidis* type C opwekken.

De vrees dat het immuunsysteem van een zuigeling zou uitgeput raken door de toediening van enkele vaccins is ongegrond. De reservecapaciteit van het immuunstelsel is gigantisch. Volgens sommige berekeningen wordt bij de gelijktijdige toediening van 11 vaccins slechts één duizendste (0.1%) van de theoretische capaciteit van het immuunsysteem aangesproken. B en T

lymfocyten, de belangrijkste cellen verantwoordelijk voor een antigeen-specifiek immuunantwoord, worden voortdurend aangevuld vanuit respectievelijk het beenmerg en de thymus, waardoor een uitputting van het immuunsysteem nooit optreedt.

Wordt het immuunsysteem van een jong kind niet "overbelast" door de vele vaccins die het vandaag krijgt aangeboden?

De toename van het aantal vaccins dat aan zuigelingen en jonge kinderen wordt gegeven en waarover nogal wat ouders zich zorgen maken is slechts schijn en vanuit immunologisch standpunt zelfs een foutieve perceptie. Er wordt inderdaad tegen een groter aantal aandoeningen gevaccineerd, maar de samenstelling van de vaccins is in de voorbije jaren dermate veranderd, zeg maar verbeterd, dat het aantal antigenen waarmee het jonge kind nu wordt geconfronteerd meer dan 20-voudig is verminderd. Dit wordt het best geïllustreerd aan de hand van de tabel die toont hoe in de 20e eeuw het aantal immunogene eiwitten (antigenen) aanvankelijk toenam van enkele honderden tot meer dan 3000, om thans terug te lopen tot een 50-tal (zie tabel). In één oogopslag kan men zien dat het stopzetten van de systematische vaccinatie met vacciniavirus (koepokken) en de vervanging van het "whole cell" pertussis vaccin (Pw) door het acellulaire pertussis vaccin (Pa) de blootstelling aan "vreemde stoffen" met meer dan 3200 antigenen heeft gereduceerd.

De vaccins die vandaag worden gebruikt munten uit in zuiverheid en bevatten stuk voor stuk goed gedefinieerde producten met een beperkte antigeeninhoud. Zo bevat het hepatitis B vaccin slechts één recombinant eiwit, met name het hepatitis B oppervlakte antigeen en vinden we in het poliovaccin een 15-tal virale eiwitten. Alhoewel er nu een adequate bescherming wordt geboden tegen een steeds groter aantal ziekteverwekkers is het immuun-

Evolutie van het aantal antigenen, immunogene proteïnen en polysacchariden, in vaccins van 1900 tot op heden (bron : Offit et al.)

1900		1960		1980		2004	
Vaccin	Antigenen	Vaccin	Antigenen	Vaccin	Antigenen	Vaccin	Antigenen
Pokken	~200	Pokken	~200	Difterie	1	Difterie	1
		Difterie	1	Tetanus	1	Tetanus	1
		Tetanus	1	Kinkhoest*	~3000	Kinkhoest**	2 of 3
		Kinkhoest*	~3000	Polio	15	Polio	15
		Polio	15	Mazelen	10	Mazelen	10
				Bof	9	Bof	9
				Rubella	5	Rubella	5
						Hib***	2
						Hepatitis B	1
						MenC****	2
Totaal	~200	Totaal	~3217	Totaal	~3041	Totaal	48-49

* Kinkhoestvaccin op basis van volledige bacterie
 ** Kinkhoestvaccin op basis van 2 of 3 gezuiverde eiwitten
 *** Hib: *Haemophilus influenzae* type b, geconjugeerd vaccin
 **** MenC : Meningokokken type C, geconjugeerd vaccin

systeem van het jonge kind dus nog nooit minder belast geworden dan vandaag.

De idee dat vaccinatie zou leiden tot een onderdrukking van het afweersysteem houdt evenmin steek. Kinderen die adequaat werden gevaccineerd hebben geen hoger risico op infecties dan niet-gevaccineerde kinderen. Integendeel, goed gevaccineerde kinderen zijn beschermd tegen de ernstige morbiditeit en/of de sequellen van infecties met *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, poliovirus, hepatitis B virus, mazelenvirus, bofvirus, rubellavirus, ...

Vroegtijdige vaccinatie tegen sommige infecties beschermt het gevaccineerde kind tegen aandoeningen waarvan de ernst en morbiditeit toenemen op latere leeftijd (bv. mazelen).

Isabel Leroux-Roels (1),
 Corinne Vandermeulen (2),
 Geert Leroux-Roels (1)

(1) Centrum voor Vaccinologie - UGent en UZGent - (2) Dienst Jeugdgezondheidszorg - K. U. Leuven

Bronnen :

- Vandermeulen C. Zijn vaccins gevaarlijk of niet ? Patient Care 2002; 25(9): 12-20
- Offit PA, Quarles J, Gerber M, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S. Addressing parent's concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system. Pediatrics 2002;109:124-129.
- Kemp A, Bjorkstén B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:74-80
- Warner JO. The hygiene hypothesis - Editorial. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:145-146.
- Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. New Engl J Med 2001;345:1331-1335.

Mededeling

Recent zijn enkele problemen gerapporteerd in verband met het vrijkomen van rubberen partikels bij gebruik van de bioset Infanrix hexa™. Bij de reconstitutie van het vaccin kan de tip van de injectienaald in zeldzame gevallen een stukje van de rubberen dop losmaken, dat dan achterblijft in de flacon. Het losgemaakte deeltje is met het blote oog zichtbaar. Onderzoek heeft aangetoond dat het hoogst onwaarschijnlijk is dat dit (macroscopisch) deeltje door de spuit wordt opgezogen. Er is dus geen gevaar voor de gezondheid. Dit probleem treedt op wanneer het vaccin onmiddellijk vóór reconstitutie uit de koelkast is gehaald en het rubber nog koud is. Onderzoek heeft aangetoond dat wanneer de flacon op kamertemperatuur is (25 ± 3°C) voordat de spuit erop wordt bevestigd, het probleem zich haast niet voordoet. Derhalve wordt het aanbevolen dat het vaccin op kamertemperatuur (25 ± 3°C) te brengen ten minste vijf minuten vóór bevestiging van de spuit op de kap van de flacon en de reconstitutie van het vaccin.

OPZET VAX INFO

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

Alle gepubliceerde artikelen worden besproken door de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie. 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 «Vaccinaties».

Met de steun van GlaxoSmithKline.