



Nieuwe H1N1

Vaccinatiestrategie

Het Interministerieel Commissariaat Influenza zal in de komende weken haar strategie en aanbevelingen bekendmaken in verband met de vaccinatie tegen de nieuwe pandemische griep of H1N1 Influenza.

Het nieuwe H1N1 griepvirus dat in april 2009 voor het eerst is opgedoken in Mexico, geeft stilaan zijn geheimen prijs. Maar er blijven nog vele onbekenden, zoals bijvoorbeeld het preciese profiel van een eventuele epidemie in Europa. Men verwacht dat meer mensen zullen getroffen worden door de nieuwe griep dan door de klassieke seizoensgriep omdat minder mensen in het verleden immuniteit hebben opgebouwd tegen deze nieuwe griepstam. Ouderen zouden wel een beperkte immuniteit hebben tegen het nieuwe griepvirus. Mensen die geboren zijn vóór 1957 dragen in hun lichaam de herinnering aan de Spaanse griep (H1N1) of een variant daarvan. Hoeveel mensen bij een pandemie zullen besmet worden, is momenteel niet te voorspellen. Bij vorige pandemieën werd 20 tot 35% van de bevolking besmet. In gesloten gemeenschappen en bij familieleden van besmetten lagen de percentages nog hoger. Experts verwachten dat ongeveer 10% van de bevolking op het hoogtepunt van de epidemie ziek kan worden.

■ Naar een vaccinatiestrategie

De toediening van een vaccin gemaakt op basis van één stam van het pandemisch

Inhoud Inhoud

Nieuwe H1N1 p. 1 - 2 ▶	Vaccinatiestrategie
Research p. 3 ▶	Sabin Prize
Zwangerschap p. 3 - 5 ▶	Vaccinatie van de zwangere vrouw
Malaria p. 5 - 7 ▶	Een vaccin op komst ?
Vragen/antwoorden p. 7 - 8 ▶	Bescherming tegen hepatitis B na vaccinatie

virus lijkt een goede strategie om bepaalde groepen van de bevolking te beschermen. Bij het ter perse gaan werden de vaccins nog volop getest en beschikten we nog niet over gegevens inzake efficiëntie en veiligheid van de vaccins.

De eerste vaccins zullen in de komende weken in beperkte hoeveelheden op de markt komen. Daarom is het nodig dat de beschikbare vaccins selectief worden ingezet om in eerste instantie de belangrijkste risicogroepen te beschermen, om de verspreiding van de ziekte zo veel mogelijk in te dijken en om essentiële activiteiten van het maatschappelijk leven in stand te houden.

Gezondheidswerkers moeten gevaccineerd worden om henzelf maar ook hun patiënten te beschermen tegen de griep. Dat laatste betreft vooral immuungedeprimeerde patiënten en kinderen beneden 6 maanden. In geval van een epidemie is het ook belangrijk dat het gezondheidspersoneel niet massaal ziek wordt. Daarom raadt de *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)* on Immunisation van de **WHO** (24/07/2009) aan om prioritair alle gezondheidswerkers te vaccineren (zie kader 1).

Het huidige pandemische griepvirus verschilt op diverse punten van het virus verantwoordelijk voor de seizoensgriep en ook van vorige pandemische griepvirussen. Daarom zijn ook de risicogroepen niet dezelfde.

Volgens de ECDC (*European Center for Disease Control and Prevention*) lopen volgende groepen **een verhoogd risico op complicaties** ingeval van besmetting:

- Personen jonger dan 65 jaar met een chronische aandoening;
- Jonge kinderen (vooral kinderen beneden 2 jaar);
- Zwangere vrouwen.

Oudere personen zijn niet in dit lijstje opgenomen omdat ze minder kans maken om besmet te worden. Maar de ECDC stipt wel aan dat ze in geval van besmetting

Kader 1: prioriteiten WGO-SAGA

1. Gezondheidspersoneel
2. Zwangere vrouwen (vermindering morbiditeit en mortaliteit)
3. Iedereen ouder dan 6 maanden met een chronische aandoening (vermindering morbiditeit en mortaliteit)
4. Gezonde jongeren en jong volwassenen (> 15 jaar en < 49 jaar) (vermindering morbiditeit en mortaliteit)
5. Gezonde kinderen (vermindering van transmissierisico, alhoewel het effect van deze maatregelen nog onzeker is)
6. Gezonde volwassenen tussen 49 en 65 jaar (vermindering morbiditeit en mortaliteit)
7. Gezonde 65-plussers (vermindering morbiditeit en mortaliteit)

mogelijk ernstiger complicaties zullen doormaken dan jongeren.

In de Verenigde Staten heeft het CDC (*Centers for Disease Control*) en het ACIP (*Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices*) bekend gemaakt welke mensen als eerste in aanmerking komen voor het vaccin tegen de Mexicaanse griep. Wanneer het vaccin beschikbaar komt en nog niet direct in voldoende aantallen beschikbaar is, zullen eerst de risicogroepen worden ingeënt. Dit zijn de mensen met een hoog risico op complicatie, mensen die een zeer hoog risico hebben om in contact te komen met het virus en degenen die kleine kinderen kunnen infecteren.

- Zwangere vrouwen;
- Mensen die samenleven met of zorgen zorgen voor kinderen jonger dan 6 maanden;
- Gezondheids- en ambulancepersoneel in direct contact met patiënten;
- Kinderen tussen de 6 maanden en 4 jaar;
- Kinderen tussen de 5 en 18 jaar met chronische aandoeningen.

Indien voldoende vaccins beschikbaar zijn, wordt ook aanbevolen om prioriteit te geven aan kinderen, gezien ze gemakkelijk besmet worden en de belangrijkste verspreiders zijn van de infectie.

Bij het ter perse gaan van Vaxinfo was nog niet bekend welke groepen bij ons prioritair zullen gevaccineerd worden.

Het Interministerieel Commissariaat Influenza zal in de komende weken haar aanbevelingen bekend maken, in functie van de specifieke omstandigheden in ons land het beschikbaar aantal vaccins. Het stockbeheer van de vaccins zal gebeuren door de overheid volgens nog vast te leggen modaliteiten. De kandidaat H1N1 vaccins worden momenteel in een aantal wetenschappelijke centra getest. Om wat tijd te winnen, verhogen de Ethische Commissies hun vergaderfrequentie, en de recrutering van vrijwilligers loopt nu over een aantal dagen ipv over enkele weken. Voorts wordt dezelfde procedure gevolgd als bij het onderzoeken van andere kandidaatvaccins. Dit betekent concreet dat men tegen eind oktober 2009 resultaten kan verwachten over

de veiligheid en antistoffenproductie van de respectieve kandidaatvaccins. Moest de ernst van deze H1N1 griep echter toenemen, dan bestaat er ook een plan B: dit noodplan laat toe om H1N1 vaccins te registreren op basis van kwaliteitsgegevens uit labo-onderzoek, zonder te wachten op het afronden van de gewone vaccintesten. We achten het vandaag niet realistisch dat zo'n plan B wordt geactiveerd maar het is alleszins geruststellend dat we zo'n noodplan achter de hand hebben.

Alle actualiteit in verband met de griep is te vinden op www.influenza.be

Referentie:

Interim guidance: Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic - ECDC augustus 2009. <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>

Voor de praktijk

Seizoensgriep : vaccinatie blijft noodzakelijk

Er zullen dit jaar twee griepvirussen circuleren: dat van de 'gewone' seizoensgriep en het nieuwe N1H1-virus. In Australië circuleerden tijdens het voorbije griepseizoen beide virussen: aanvankelijk ging het vooral om de seizoensgriep, in de loop van het seizoen trad de pandemische griep steeds meer op de voorgrond.

Het vaccin tegen de pandemische griep beschermt niet tegen de seizoensgriep en omgekeerd. Daarom is het belangrijk om dit seizoen alle risicopersonen in te enten tegen de seizoensgriep.

Voor de wintergriep beveelt de **Hoge Gezondheidsraad** de vaccinatie aan bij volgende risicogroepen:

- Groep 1: personen met risico voor complicaties, d.w.z.:
 - alle personen ouder dan 65 jaar
 - alle personen die in een instelling opgenomen zijn
 - alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen, het hart, de lever, de nieren, aan metabole aandoeningen, of aan immuunstoornissen

(natuurlijk of geïnduceerd)

- kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.

- Groep 2: alle personen werkzaam in de gezondheidssector en in rechtstreeks contact met personen van groep 1.

- Groep 3: Zwangere vrouwen die in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap zijn op het ogenblik van de vaccinatie.

- Groep 4: 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, excessief drinken en zwaarlijvig zijn.

Ter herinnering: voor volgende groepen wordt het griepvaccin door het **Riziv** terugbetaald:

- a) voor rechthebbenden van 50 jaar of ouder;
- b) voor rechthebbenden die een van de volgende chronische ziekten hebben: hart-, long- of nieraandoeningen, diabetes, hemoglobinoopathie of lijden aan immunodpressie, welke situaties hen bijzonder vatbaar maken voor complicaties van griep;
- c) voor professionele kwekers van gevogelte en/of varkens en hun gezinsleden die onder hetzelfde dak wonen en voor personen die beroepshalve dagelijks in contact komen met levend gevogelte en varkens;
- d) voor rechthebbenden die behoren tot het verzorgend personeel die in direct contact komen met personen met een verhoogd risico op complicaties;
- e) voor zwangere rechthebbenden na het eerste trimester van de zwangerschap;
- f) voor rechthebbenden opgenomen in een instelling;
- g) voor rechthebbenden tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige therapie met acetylsalicylzuur ondergaan.

De vergoeding mag worden verleend voor zover de behandelende arts op het voorschrift « derdebetalingsregeling van toepassing » heeft vermeld.

Research

Sabin Prize

De 6de Sabin Prize for Vaccine Research for Belgium and Luxembourg 2008-2009 werd uitgereikt te Brussel, op 10 juni 2009, tijdens de 27e editie van het jaarlijkse ESPID congres (European Society for Paediatric Infectious Diseases)

De Sabin Prize werd toegekend aan Mirjam Kool en Bart Lambrecht van het *Laboratory of immunoregulation and Mucosal Immunology, UGent*, voor de studie 'Alum Adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells'.

Alum (Aluminium hydroxide) is de meest gebruikte adjuvans in menselijke vaccins. Zo'n 80% van de vaccins die wereldwijd aan mensen worden toegediend, bevat deze adjuvans. Een adjuvans is een stof die de werking van het immuunantwoord versterkt, en wordt vaak bijgevoegd om een afweerreactie op te wekken tegen eiwitten. Sinds 1926 was duidelijk dat aluminium een belangrijk positief effect heeft op de werkzaamheid van vaccins. Alum induceert een goede humorale immuniteit maar heeft weinig of geen effect op de cellulaire immuniteit. Alum induceert ook een sterke Th2 respons. Maar hoe dat proces exact werkte, was tot nu toe onbekend.

Traditioneel werd aangenomen dat adjuvantia de immuunrespons stimuleren door een depot-effect (vertraagde afgifte) op de injectieplaats en/of door het stimuleren van macrofagen en lymfocyten. Het adjuvans veroorzaakt namelijk een ontstekingsreactie rond de injectieplaats, wat ook sommige lokale bijwerkingen kan verklaren.

Het vermoeden bestond dat de aluminiumzouten de dendritische cellen van het lichaam activeren. Dit zijn de 'verkenner' van het immuunsysteem, een soort natuurlijk adjuvans. In eerdere onderzoeken leken aluminiumzouten

echter geen effect te hebben op de dendritische cellen. Het bekroonde recent onderzoek aan de Universiteit Gent heeft aangetoond dat dit effect wel degelijk plaatsvindt, maar via een tussenstap. Dit kan gebeuren doordat de alumkristallen NALP3 inflammasoom stimuleren of onrechtstreeks doordat onder invloed van de aluminiumzouten in de spieren urinezuur loskomt, een stof die vooral bekend is als aanleiding van jichtaanvallen. Dit urinezuur wordt door de dendritische cellen opgemerkt die vervolgens het immuunsysteem activeren.

In deze studie werd de productie van urinezuur geneutraliseerd op de injectieplaats. Gevolg was dat het adjuvans alum geen enkel effect had. Meer zelfs, urinezuurkristallen bleken in staat om het adjuvans-effect van alum na te bootsen door de activatie van NALP3-inflammasoom. Deze vondst biedt interessante perspectieven bij het verder verbeteren van vaccins. NALP3-stimulators zouden namelijk, in aanvulling met alum, kunnen gebruikt worden als adjuvans.

Zwangerschap

Vaccinatie van de zwangere vrouw

Bij voorkeur worden alle inentingen toegediend vóór de zwangerschap. Maar in sommige omstandigheden is een vaccinatie tijdens de zwangerschap toch aangewezen, of gebeurt ze voor men weet dat de vrouw zwanger is. In onderstaande tekst wordt op de meest frequente vaccinaties tijdens de zwangerschap ingegaan.

In geval van vaccinatie tijdens de zwangerschap is men bevreesd voor het ontwikkelen van afwijkingen bij de baby, de zogenaamde teratogenese. Dit kan structureel zijn en zichtbare afwijkingen van bepaalde organen veroorzaken, maar

men kan ook denken aan functionele teratogenese waarbij bepaalde functies van de hersenen of andere organen zouden gestoord worden. Verder is bekend dat koorts tijdens de zwangerschap niet onschuldig is, dit kan zowel contracties als congenitale afwijkingen en foetaal overlijden veroorzaken. De zwangere kent wijzigingen in haar afweersysteem die mogelijk de efficiëntie en effectiviteit van vaccins kunnen beïnvloeden. Tot slot kunnen ook de additieven die zich in vaccins bevinden effecten op de zwangere vrouw hebben.

Een probleem is dat er zo goed als geen gegevens bestaan over de gecombineerde vaccins en men zich dus moet baseren op gegevens van elk vaccin afzonderlijk. Uiteindelijk is van geen enkel vaccin ooit aangetoond dat het embryotoxisch of teratogeen zou zijn. Theoretisch vraagt men om zo mogelijk levend verzwakte vaccins te vermijden tijdens de zwangerschap. Na toediening van deze vaccins wordt meestal aangeraden om gedurende 1 maand te vermijden om zwanger te worden. Accidentele vaccinatie tijdens de zwangerschap is echter geen indicatie om de zwangerschap af te breken. Wel lijkt het aan te bevelen dit dan te rapporteren.

Influenza

De griep gaat gepaard met meer risico op miskraam, meer vroeggeboorte en meer doodgeboorte. Er zijn ook rapporten die infectie met influenza in het eerste trimester in verband brengen met spina bifida, gespleten lip en lidmaatafwijkingen.

De zwangere die influenza doormaakt tijdens pandemische jaren loopt een verhoogd risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit. Men dient elke zwangere die koorts ontwikkelt met een antipyreticum te behandelen, bv. paracetamol (4 tot tot 6 gram per dag).

Op basis van de beschikbare vaccins kan men stellen dat het griepvaccin veilig is tijdens de zwangerschap, zelfs tijdens het eerste trimester. Een recente studie gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* heeft aangetoond dat het influenzavaccin effectief is bij zwangere

moeders en hun nakomelingen en dat de kinderen van deze moeders significant minder respiratoire ziektes ontwikkelen en minder koortsp perioden kennen met serologisch bewezen minder influenza gedurende de eerste 24 levensweken. Volgens het advies van de Hoge Gezondheidsraad moet elke zwangere vrouw die in het tweede of derde trimester is gedurende het seizoen oktober tot maart gevaccineerd worden. Bij hoog risico zwangeren, bv. zwangeren met pulmonale problemen, moet altijd, ongeacht het trimester waarin zij zich bevinden, gevaccineerd worden. De zwangere krijgt een terugbetaling voor het influenzavaccin. Het blijkt overigens dat gezondheidswerkers een bijzonder beperkte kennis hebben over het belang van influenzavaccinatie bij zwangeren.

Tetanus/difterie

Het tetanusvaccin wordt tegenwoordig samen met het vaccin tegen difterie toegediend. Er is geen enkel teratogeen effect bekend van het gecombineerd difterie-tetanusvaccin tijdens de zwangerschap.

Pertussis

Het kinkhoestvaccin blijkt geen effecten op de moeder en het ongeboren kind te hebben. Maternale vaccinatie biedt de mogelijkheid kinderen vanaf de geboorte te beschermen tot hun eigen vaccinatie effect heeft.

In België heeft de Hoge Gezondheidsraad een aanbeveling gepubliceerd in verband met de zogenaamde familiale of 'cocoon'-vaccinatie die erop gericht is om toekomstige en jonge ouders en hun directe omgeving alsook het verzorgend personeel in pediatrie afdelingen en kinderopvang te vaccineren. Deze vaccinatie gebeurt bij voorkeur vóór de zwangerschap, maar kan ook tijdens de zwangerschap worden toegediend. De zwangere vrouw kan ook een rappel krijgen met het gecombineerd vaccin difterie/tetanus/pertussis. Er moet wel een minimale interval van 2 jaar gerespecteerd worden tussen het laatste bivalente vaccin tegen difterie/tetanus en het trivalente vaccin.

Poliomyelitis

Poliomyelitis tijdens de zwangerschap is een gekend risico voor de foetus.

Met het geïnactiveerde Salk-vaccin zijn nooit problemen tijdens de zwangerschap gerapporteerd. Polio tijdens de zwangerschap is wel een bekend risico voor de foetus.

De vaccinatie van een zwangere vrouw wordt aangeraden wanneer de vrouw naar een risicogebied reist en na een volledige vaccinatie tijdens de kinderjaren op volwassen leeftijd geen rappel heeft gekregen.

Hepatitis A

Hepatitis A zelf heeft geen ongunstig effect op de foetus. Aan vrouwen die geen immuniteit hebben tegen hepatitis A wordt vaccinatie aanbevolen voor hun eigen bescherming wanneer ze zich in risicogebieden of risicosituaties (bv. epidemie) bevinden.

Hepatitis B

Uit niet gepubliceerde data van de *Centers for Disease Control* blijkt geen specifiek risico bij zwangeren en hun ongeboren kinderen te bestaan bij toediening van het gerecombineerd hepatitis B vaccin. Omdat een zwangere die langdurig reist een verhoogd risico heeft om in een ziekenhuis terecht te komen en wegens de mogelijke consequenties voor het ongeboren kind bij infectie tijdens de zwangerschap, wordt vaccinatie aangeraden.

Gele koorts

Er is geen associatie met complicaties bij moeder en kind beschreven indien men het levend verzwakt gele koorts vaccin toedient aan zwangeren.

Het vaccin tegen gele koorts wordt niet routinematig gegeven aan zwangere vrouwen. Er wordt dan wel een speciaal attest meegegeven. Wanneer het echt noodzakelijk is (bijvoorbeeld bij een epidemie van gele koorts) mag het vaccin wel worden toegediend vanaf de 6de maand. Bij accidentele vaccinatie vóór de 6de maand van de zwangerschap (bijvoorbeeld omdat men op het ogenblik van de vaccinatie nog niet wist dat de

vrouw zwanger was), werden er nooit problemen beschreven, zodat er geen reden is tot ongerustheid.

GBS

Een neonatale infectie met de groep B-streptokokken (GBS) leidt tot ernstige morbiditeit en mortaliteit. Momenteel werkt men aan de ontwikkeling van een vaccin gericht tegen de kapselpolysacchariden van de groep B-streptokokken specifiek om zwangeren te vaccineren. De gegevens hierover zijn nog schaars.

Sommige vaccins zijn niet geïndiceerd of zelfs contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Rubella

Het congenitale rubella-syndroom is welbekend. Dit treedt vooral op bij infectie 1 week voor tot 4 weken na de conceptie. Er bestaat zeer zelden een maternale reïnfectie bij gevaccineerde vrouwen of bij vrouwen met een natuurlijk verworven immuniteit. In geval van dergelijke reïnfectie blijkt het risico op congenitale infectie en malformatie van de baby extreem laag te zijn, maar er zijn hierover geen exacte cijfers bekend. Er is nog nooit een congenitaal rubella-syndroom beschreven na toediening van het rubellavaccin tijdens de zwangerschap en dit bij meer dan 2.000 vrouwen. Bij een echte infectie daarentegen treedt ongeveer in 20% van de gevallen malformatie op. Dit wil zeggen dat een accidentele vaccinatie tijdens de zwangerschap geen indicatie is om de zwangerschap af te breken. Hetzelfde kan gezegd worden indien de vrouw binnen 1 maand na de vaccinatie zwanger raakt (in tegenstelling tot de bijsluiters die 3 maanden vermeldt).

Mazelen

Mazelen tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een significante maternale mortaliteit, een verhoogd miskraamratio, meer doodgeboorte, meer prematuriteit en een spectrum van congenitale malformaties. Men adviseert na mazelenvaccinatie gedurende 30 dagen niet zwanger te worden, maar er

is nog nooit een geval gerapporteerd van congenitale malformaties na het toedienen van het mazelenvaccin tijdens de zwangerschap.

Bof

Bof tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd miskraamrisico. Het toedienen van het levend verzwakt bofvaccin werd niet in verband gebracht met congenitale malformaties. Veiligheidshalve adviseert men klassiek 30 dagen te wachten met zwangerschap na het toedienen van het vaccin.

Varicella

Het congenitaal varicellasyndroom treedt op bij 2% van de vrouwen die in de eerste 20 weken van de zwangerschap geïnfecteerd worden. Het gaat gepaard met microcephalie, atrofie van de hersenschors en cataract. Later in de zwangerschap en met name indien het kind kort voor of na de uitbraak van de maternale varicellablaasjes wordt geboren, bestaat er een risico op ernstige neonatale varicella met pneumonie, encefalitis en een hoge neonatale sterfte. De zwangere vrouw zelf die varicella doormaakt, loopt meer kans op ernstige ziekte en overlijden door een varicellapneumonie.

Bij de 1.045 zwangeren die een vaccin toegediend kregen tijdens de zwangerschap of 3 maanden tevoren, werd geen congenitaal varicellasyndroom beschreven en geen toename in de congenitale malformaties. Klassiek adviseert men wel 1 maand te wachten om zwanger te worden na toediening van het vaccin.

HPV

Vaccinatie tegen het humaan papillomavirus is vrij recent. In dierstudies werden geen negatieve effecten beschreven. In de klinische trials met het HPV-vaccin werden 1.115 vrouwen tijdens de zwangerschap gevaccineerd en 1.151 placebopatiënten en er was geen verschil in malformaties in de beide groepen. Het maakte ook niet uit of de vaccinatie meer of minder dan 30 dagen voor het ontstaan der zwangerschap was toegediend. Men

adviseert, indien accidenteel HPV-vaccin werd toegediend tijdens de zwangerschap, niet in te grijpen, maar wel de laatste 3de dosis van het vaccin, uit te stellen tot na de zwangerschap omwille van de onderdrukte afweer van de zwangeren. Gezien het recent ter beschikking komen van het vaccin lijkt het zinvol elk geval systematisch mee te delen.

*Dr. Yves Jacquemyn, Diensthoofd
Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis
Antwerpen*

Referenties :

- Briggs, Freeman, Yaffe, *Drugs en pregnancy and lactation*, 8th edition, Lippincott Williams and Williams, ISBN 978-0-7817-7876-3
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al, Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants, *New England Journal of Medicine*, 2008; 359:1555-1564

Een meer uitgebreide referentielijst kan bij de auteur bekomen worden.

Malaria

Een vaccin op komst ?

Malaria is wereldwijd elk jaar verantwoordelijk voor bijna 1,2 miljoen doden. De overgrote meerderheid, 80%, betreft kinderen jonger dan 5 jaar, hoofdzakelijk in Afrika. Deze cijfers illustreren het belang van een vaccin dat minstens gedeeltelijk beschermt tegen deze parasitaire infectie.

Fase 3 van de klinische studie over het RTS,S/AS vaccin is in mei 2009 gestart in zwart Afrika. Dit is een kritische etappe in de ontwikkeling van het vaccin waarmee GSK en zijn partners 20 jaar geleden begonnen. Het vaccin is ontwikkeld in het kader van het *Expanded Program of Immunization* (EPI) van de

WHO voor de routinematige vaccinatie van zuigelingen en kinderen die in endemisch malariagebied wonen.

De eerste fasen

Nadat de efficiëntie van het RTS,S/AS vaccin in laboratoriumomstandigheden was aangetoond bij volwassen vrijwilligers zonder malaria, werd een fase 1 studie uitgevoerd bij volwassen mannen in Gambia. Deze studie bewees de immunogeniciteit en de veiligheid van het vaccin. Daarop werd een fase 2b studie gelanceerd bij volwassen mannen in Gambia om de efficiëntie van het kandidaat-vaccin in natuurlijke terreinomstandigheden te onderzoeken. Het vaccin werd toegediend in drie dossissen op 0, 1 en 5 maanden. Het voorkwam 34% (IC 95% : 8,53 ; p=0,014) van de infecties over een periode van 15 weken. Een rappel toegediend op 19 maanden in het volgende malariaseizoen zorgde voor een bescherming tegen infectie van 47% (IC 95% : 4, 71 ; p=0,037) gedurende een periode van 9 weken. Bovendien bleek het vaccin niet specifiek voor een bepaalde malariastam. De veiligheid op de lange termijn en het behoud van antilichamen anti-CS en anti-HBs (het vaccin bevat antigenen HBs tegen hepatitis B) werd aangetoond voor een periode van 5 jaar.

In 2001 startte de ontwikkeling van een pediatriesch RTS,S/A02 vaccin in een privaat-publieke samenwerking van GSK en het *Path Malaria Vaccine Initiative* (MVI). De voorbije jaren werden meer dan 8000 dosissen van dit vaccin toegediend aan meer dan 3000 zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 11 jaar in Gambia en Mozambique. De resultaten van die studie verschenen in februari 2009 en tonen aan dat het vaccin zeer immunogeen is, zowel voor antilichamen anti-CS als anti-HBs en dat het een goed veiligheidsprofiel heeft bij kinderen van 1 tot 11 jaar. Tussen 2003 en 2007 werd de geldigheid van het concept van een pediatriesch vaccin uitgebreid getest in een dubbel blinde studie bij meer dan 2000 kinderen van

1 tot 4 jaar in Mozambique. Het vaccin werd toegevend volgens een schema van 0, 1 en 2 maanden. De efficiëntie tegen de eerste klinische malaria-symptomen bedroeg 29% (IC 95% : 11, 45 ; p=0,004) en tegen ernstige malaria 58% (IC 95% : 16, 81 ; p=0,019) over een periode van 6 maanden. Na 18 maanden bedroegen deze cijfers resp. 35% (IC 95% : 22, 47 ; p<0,001) en 49% (IC 95% : 12, 71 ; p=0,02). Na 45 maanden was 31% nog altijd beschermd tegen malaria (IC 95% : 19, 40 ; p>0,001) en 38% tegen ernstige symptomen (IC 95% : 3, 61 ; p=0,045). Net zoals bij volwassenen in Gambia was de bescherming niet specifieke voor een specifiek malariastam. Belangrijk was ook dat het vaccin een goed veiligheidsprofiel vertoonde tijdens de 45 maanden dat de studie duurde, met minder ernstige nevenwerkingen en minder overlijdens dan in de controlegroep.

Deze veelbelovende resultaten hebben geleid tot een evaluatiestudie van het RTS,S/AS02 vaccin in het kader van het uitgebreide vaccinatieschema voor kinderen (PEV) zoals aanbevolen door de WHO. Het vaccin werd toegediend twee weken na toediening van de PEV-vaccins (difterie, tetanos, kinkhoest, Haemophilus influenza type B) aan kinderen in Mozambique op 8, 12 en 16 weken. Hieruit bleek dat de nevenwerkingen vergelijkbaar waren met die bij kinderen die het Hepatitis B-vaccin hadden ontvangen. In deze studie werd de efficiëntie van het vaccin geraamd op 66% (IC 95% : 43, 80 ; p<0,001) tijdens een observatieperiode van 3 maanden. Deze resultaten werden bevestigd tijdens een tweede vergelijkbare studie in Tanzania.

In alle studies bij kinderen in endemisch malariagebied bleek het RTS,S/AS02 vaccin zeer immunogeen te zijn (antilichamen anti-CS en anti-HBs), ongeacht de leeftijd van de kinderen en de streek.

■ Adjuvans

Parallel aan de ontwikkeling van het RTS,S/AS02 vaccin werd het AS01 adjuvans vergeleken met AS02. Het bleek

beter te werken. Bij klinische proeven op volwassenen in Kenia produceerde RTS,S/AS01 in vergelijking met RTS,S/AS02 een sterkere humorale reactie in anti-CS bij een vergelijkbare efficiëntie. Bij kinderen tussen 18 maanden en 4 jaar in Gabon werd een beter antwoord in anti-CS en anti-HBs vastgesteld. Beide vaccins hadden een goed tolerantie- en veiligheidsprofiel. Verschillende vaccinatieschema's werden bestudeerd bij kinderen tussen 5 en 17 maanden in Ghana. Ook hieruit bleek de superioriteit van AS01, en voorkeur voor een schema met drie in plaats van twee dosissen.

Op basis van deze evaluatiestudies werd het RTS,S/AS01 vaccin weerhouden voor de vaccinatie volgens een schema in drie dosissen die worden toegediend met 1 maand interval. De efficiëntie werd bevestigd in studies bij kinderen van 5 tot 17 maanden in Tanzania en Kenia. De efficiëntie tegen actief opgespoord malaria bedroeg 53% (IC 95% : 28, 69 ; p<0,001) tijdens een periode van 8 maanden.

Deze bemoedigende resultaten van fase 2 studies bij kinderen hebben geleid tot het opstarten van een fase 3 studie met het RTS,S/AS01 vaccin. Het wordt getest bij 16.000 zuigelingen en kinderen in diverse Afrikaanse landen waar malaria endemisch is. Deze studie moet de veiligheid, efficiëntie en immunogeniciteit van het vaccin nagaan wanneer het wordt toegediend met de DTPw-, Hep B-, en HiB-vaccins uit het PEV-programma.

*Joe Cohen
GSK Biologicals*

Referenties :

- 1) Stoute at al, NEJM 1997. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against plasmodium falciparum malaria. NEJM 1997, 336 (2): 86-91.
- 2) Doherty JF, Pinder M, Tornieporth N, Carton C, Vigneron L, Milligan P et al. A Phase I safety and immunogenicity trial with the candidate malaria vaccine, RTS,S/SABAS2, in semi-immune adults in The Gambia. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 865-868.

- 3) Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in The Gambia a randomized trial. Lancet 2001;358:1927-1934.
- 4) Allouche A, Milligan P, Conway DJ. Protective efficacy of the RTS,S/AS02A Plasmodium falciparum malaria vaccine is not strain specific. Am J Trop Med Hyg 2003; 68:97-101.
- 5) Bojang K, Milligan P, Pinder M, Doherty T, Leach A, Ofor-Anyinam O et al. Five year safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline's candidate malaria vaccine RTS,S/AS02 following administration to semi-immune adult men living in a malaria-endemic region of The Gambia. Hum Vaccin 2009; 5(4): Epub ahead of print.
- 6) Bojang K, Olodude F, Pinder M, Ofori-Anyinam O, Vigneron L, Fitzpatrick S et al. Phase I safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in Gambian children. Vaccine 2005; 23:4148-57.
- 7) Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Ofori-Anyinam O, Mandomando I et al. Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in children aged 1-4 in Mozambique. Trop Med Int Health 2007a; 12:37-46.
- 8) Macete EV, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Navia MM, Milman J et al. Evaluation of two formulations of adjuvanted RTS,S malaria vaccine in children aged 3 to 5 years living in a malaria-endemic region of Mozambique: a Phase I/Ib randomized double-blind bridging trial. Trials 2007b; 8:11.
- 9) Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1411-1420.
- 10) Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P et al. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 2012-18.
- 11) Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, et al. Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. JID In press.
- 12) Enosse S, Dobaño C, Quelhas D, Aponte JJ, Lievens M, Leach A et al. RTS,S/AS02A malaria vaccine reduces the genotypic multiplicity of P. falciparum infections without inducing selection on polymorphic CSP T-cell epitopes. PLoS Clinical Trials 2006; 1: e5 DOI: 10.1371/journal.pctr.0010005.
- 13) Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J et al. Safety of the RTS,S/AS02D vaccine against Plasmodium falciparum infection in infants. A phase I/Ib trial in a highly

endemic area in Mozambique. *Lancet* 2007; 370:1543-51.

- 14) Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, Kubhoja S, Machera F, Membi C et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *NEJM* 2008;359:2599-601.
- 15) Stewart VA, McGrath SM, Walsh DS, Davis S, Hess AS, Ware LA et al. Pre-clinical evaluation of new adjuvant formulations to improve the immunogenicity of the malaria vaccine RTS,S/AS02A. *Vaccine* 2006a;24:6483-6492.
- 16) Stewart VA, Walsh DS, McGrath SM, Kester KE, Cummings JF, Voss G et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity (DTH) in a multi-formulation comparator. *Vaccine* 2006b;24:6493-502.
- 17) Mettens P, Dubois P, Demoitié M-A, Bayat B, Donner M-N, Bourguignon P. et al. Improve T cell responses to Plasmodium falciparum circumsporozoite protei in mice and monkeys induced by a novel formulation of RTS,S vaccine Antigen. *Vaccine* 2008;26:1072-1082.
- 18) Kester KK, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, Ockenhouse CF, Krzych U, Moris P et al. Randomized, double-blind, phase 2a trial of Falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults; safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *JID* in press.
- 19) Polhemus M. MAL 044 Phase IIb clinical trial comparing two GSK adjuvant formulations AS01B and AS02A at the Walter Reed Project, Kisumu, Kenya. Presented at ASTMH Atlanta USA November 13-16th 2006.
- 20) Lell B. A randomized, observer-blind trial to compare safety and immunogenicity of two adjuvanted RTS,S anti-malaria vaccine candidates in Gabonese children. Presented at ASTMH Philadelphia USA November 5-7th 2007.
- 21) Owusu-Agyei S. Phase II, Randomized Trial To Assess The Safety and Immunogenicity of The Candidate Malaria Vaccines RTS,S/AS02 and RTS,S/AS01 When Given According To Different Vaccination Schedules in Children in Ghana. Presented at ASTMH New Orleans USA December 7-11th 2008.
- 22) Bejon P, Lusingu J, Olotu A, Leach A, Lievens M, Vekemans J et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *NEJM* 2008;359:2521-32.

Vragen/antwoorden

Een patiënt die 9 jaar geleden werd gevaccineerd tegen hepatitis B vraagt me of hij nog beschermd is tegen de infectie. De patiënt herinnert zich niet dat er een serologische controle werd uitgevoerd na de vaccinatie. Welk advies moet ik geven?

Een meting van de vaccin-geïnduceerde anti-hepatitis B antilichamen wordt niet aanbevolen bij zuigelingen en jongeren omdat 97 à 99% van deze gevaccineerden een adequaat immuunantwoord (anti-HBs ≥ 10 IU/L) ontwikkelen.

Bij een volwassene is het aangewezen om 1 tot 3 maanden na de toediening van de laatste vaccindosis een anti-HBs dosage uit te voeren. Wanneer een volwassen persoon beroepshalve of door zijn/haar levensstijl aan een hoger risico op HBV infectie blootstaat, willen we hem/haar immers zo correct mogelijk informeren of hij/zij al dan niet beschermd is.

Het schema omvat drie dosissen die best worden toegediend volgens een 0, 1 en 6 maanden schema. Het tijdsinterval tussen de eerste en de tweede dosis moet minstens 1 maand bedragen, tussen de tweede en de derde dosis minstens 2 maanden en tussen de eerste en de derde dosis minstens 4 maanden. Indien de anti-HBs antistofspiegel gemeten 1 tot 3 maanden na de derde dosis hoger is dan 10 UI/l kan de persoon als levenslang beschermd worden beschouwd, op voorwaarde dat hij/zij geen immuundeficiëntie ontwikkelt.

Anti-HBs dosering

Bij een persoon die ooit het hepatitis B vaccin ontving, zonder dat toen een serologische evaluatie volgde, kan men ook jaren later nog nagaan of een adequate bescherming is overgebleven. Hiervoor meet men de anti-HBs antistoftiter. De resultaten van deze meting kunnen als volgt worden geïnterpreteerd:

- Indien de anti-HBs titer bij deze laattijdige controle ≥ 10 IU/L is, neemt men aan dat de gevaccineerde levenslang beschermd is tegen klinische hepatitis B-infecties en tegen een chronische evolutie van een mogelijke (subklinische) infectie. Voor dialysepatiënten en immuungedepimeerde patiënten wordt een antistoffentiter van ≥ 100 UI/l aanbevolen (regelmatig te controleren).

- Indien na een volledige vaccinatie de anti-HBs titer < 10 IU/L bedraagt of helemaal niet te detecteren is, zijn er twee mogelijkheden:

- de gevaccineerde kan helemaal niet gereageerd hebben op een volledig en correct toegediend vaccinatieschema en kan dan als een non-responder worden beschouwd. Van zo'n persoon nemen we best aan dat hij/zij niet beschermd is tegen hepatitis B-virusinfectie;

- de gevaccineerde kan ooit wel adequaat antistoffen hebben ontwikkeld op een volledig en correct toegediend vaccinatieschema, maar heeft in de jaren na de vaccinatie alle circulerende anti-HBs antistoffen verloren (niet langer of amper detecteerbaar). Zo'n persoon kan eventueel nog beschermd zijn tegen een klinische HBV infectie en de ontwikkeling van een chronische infectie.

Diagnostische vaccinatie

Een diagnostische vaccinatie kan helpen om het onderscheid te maken tussen een "echte non-responder" en een gevaccineerde die ooit goed immunologisch heeft geantwoord maar inmiddels alle detecteerbare antistoffen heeft verloren. Hiervoor dienen we één dosis hepatitisvaccin toe via een intramusculaire injectie in de deltoidspier en meten we 4 tot 6 weken na deze toediening de anti-HBs antistoftiter.

- Indien de anti-HBs antilichaam titer van ≤ 10 IU/L oploopt tot ≥ 10 IU/L (liefst

≥100IU/L) hebben we te maken met een persoon die ooit goed heeft geantwoord op de HBV-vaccinatie en bij wie nu een zogenaamd anamnestic antwoord optreedt, wijzend op een stimulering van het immunologisch geheugen.

• Indien na de diagnostische vaccinatie geen anti-HBs titerstijging optreedt, kunnen we te maken hebben met één van volgende situaties:

- de gevaccineerde is een “echte non-responder” bij wie de toediening van één bijkomende vaccindosis er niet in slaagt om een adequaat immuunantwoord (anti-HBs≥10 IU/L) uit te lokken. Bij deze persoon is het aanbevolen om twee bijkomende dosissen toe te dienen, gelijktijdig en op twee verschillende injectieplaatsen (linker en rechter deltoidspier). Twee maanden later herhaalt men dezelfde procedure. Hierdoor slaagt men erin om bij een belangrijke fractie (50-60%) van deze non-responders een adequaat immuunantwoord te induceren. Om na te gaan of dit gebeurt zal men 4 maanden na de eerste twee dosissen de antistoffen titer bepalen;

- de gevaccineerde lijdt aan een (nog niet ontdekte, wellicht asymptomatische) chronische HBV-infectie. Deze asymptomatische chronische dragers reageren niet op één of meer dosissen HBV-vaccin. Bij dergelijke personen vindt men doorgaans één of meer serologische markers van een chronische HBV-infectie, met name HBsAg, anti-HBc-antilichamen, en eventueel ook HBeAg of anti-HBe antistoffen. Wanneer bij een persoon een chronische HBV-infectie wordt aangetoond is het niet langer relevant om te vaccineren, maar wel om de patiënt op te volgen om te zien of de HBV-infectie actief is en eventueel kan evolueren naar een levercirrose of een hepatocellulair carcinoom.

*Prof. Pierre Van Damme
Universiteit Antwerpen*

Voor de praktijk

Het hepatitis B-vaccin wordt terugbetaald via het RIZIV (01/10/2002) na aanvraag bij en goedkeuring door de adviserende geneesheer voor volgende categorieën:

- hemofiliepatiënten;
- hemodialysepatiënten en deze met chronische nierinsufficiëntie die kandidaat zijn voor nierdialyse (een attest opgesteld door een geneesheer-specialist verbonden aan een dialysecentrum);
- patiënten kandidaat voor een orgaantransplantatie;
- patiënten die in een nabije toekomst massieve bloedtransfusies dienen te ondergaan tijdens heelkundige ingrepen op het hart en tijdens perifere arteriële vaantenten (een attest van de chirurg is vereist);
- rechthebbenden van 13 tot en met 15 jaar, die nog niet geïmmuniseerd zijn;
- ernstig mentaal gehandicapten,
- patiënten lijdend aan majeure thalassemie;
- rechthebbenden die een beenmerg-transplantatie of een levertransplantatie ondergaan hebben, ongeacht de leeftijd;
- familieleden van de eerste graad van patiënten die lijden aan actieve chronische hepatitis B, aangetoond door de aanwezigheid van HBeAg of van markers van de virale replicatie zoals HBV-DNA;
- rechthebbenden van 13 tot en met 18 jaar, die nog niet geïmmuniseerd zijn, en die na een rechterlijke beslissing in een centrum werden geplaatst.

Er bestaat een specifieke reglementering voor de vergoeding van het hepatitis B vaccin (soms onder de vorm van het gecombineerde hepatitis A en B vaccin) voor bepaalde categorieën werknemers in het kader van het Fonds voor de Beroepsziekten (zie www.fmp-fbz.fgov.be/fr/medical_fr01.htm).

Voor reizigers naar matig tot hoog endemische landen kan hepatitis B

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 deze laatste.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

Elk nummer van Vax Info kan geraadpleegd worden op www.vaccisurf.be

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».

vaccinatie overwogen worden in functie van risicodrag, duur van verblijf en reisfrequentie (zie www.itg.be).

Bron : advies 8205 (februari 2007) Hoge Gezondheidsraad. www.health.fgov.be/CSH_HGR