



## Griep

### Vaccinatie tegen het pandemische influenza A/H1N1 virus

Sinds eind oktober is het vaccin tegen het H1N1 griepvirus beschikbaar en worden personen werkzaam in de gezondheidszorg volop gevaccineerd. Vanaf november worden risicogroepen gevaccineerd. Wij besteden hier vooral aandacht aan de doeltreffendheid en de veiligheid van Pandemrix™, het vaccin dat in België wordt gebruikt.

Het Europees agentschap voor geneesmiddelen (EMA) heeft drie vaccins goedgekeurd voor gebruik in Europa. De snelheid waarmee dit kon gebeuren heeft alles te maken met het bestaan van de “mock-up” protocollen die werden gecreëerd in het kader van de H5N1 dreiging. De producenten van de vaccins hebben aangetoond dat ze ervaring hebben met de productie van griepvaccins in het algemeen en dat hun kandidaatvaccins voor H5N1 griepvirus veilig zijn en een beschermend immuunantwoord kunnen opwekken. EMA hanteert voor de pandemische vaccins dezelfde strikte controles voor productkwaliteit en “lot release” procedures als voor de seizoensgriepvaccins. Alvorens de pandemische vaccins goed te keuren heeft EMA alle beschikbare gepubliceerde en niet gepubliceerde gegevens omtrent de veiligheid van

Inhoud	Inhoud
Griep p. 1 - 4 ►	Vaccinatie tegen het pandemische influenza A/H1N1 virus
Seizoensgriep p. 4 - 5 ►	Griepvaccinatie gezondheidspersoneel
Seizoensgriep p. 5 - 6 ►	Vaccinatiegraad 2006-2007
Bof p. 7 - 8 ►	Epidemieën van bof bij hoge vaccinatiegraad

de vaccins nagekeken. Dit onderzoek bracht geen enkel gegeven aan het licht dat zou wijzen op een verhoogd gezondheidsrisico als gevolg van de toediening van deze vaccins.

Novartis en GSK produceren een H1N1v griepvaccin op een traditionele wijze en laten daarvoor een aangepaste virusstam groeien op bevruchte kippeneieren.

Novartis levert een geïnactiveerd, split virusvaccin (Focetria) waarin per dosis 7,5 µg hemagglutinine wordt aangeboden in het adjuvans MF59, een olie-in-water (o/w) emulsie.

Het vaccin van GlaxoSmithKline (Pandemrix™) bestaat ook uit geïnactiveerd, split virus dat is geadjuvanteerd met AS03, eveneens een o/w emulsie.

Het vaccin van Baxter Celvapan is geproduceerd via celcultuur en bevat hele viruspartikels. Het bevat per dosis 7,5 µg hemagglutinine zonder adjuvans. De Belgische overheid besliste om Pandemrix™ aan te kopen voor haar bevolking.

### ■ Waarom adjuvantia aan griepvaccins worden toegevoegd ?

Adjuvantia zijn substanties die reeds decennia lang op een veilige wijze aan vaccins worden toegevoegd om

het immuunantwoord tegen de entstof te verbeteren. De best gekende en meest gebruikte adjuvantia zijn aluminiumzouten (Al(OH)<sub>3</sub> en Al<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Omdat aluminiumzouten het immuunantwoord tegen seizoensgriepvaccins niet verbeteren, bevatten deze vaccins doorgaans geen adjuvantia, maar wel een vrij hoge hoeveelheid entstof. Een seizoensgriepvaccin bevat 15 µg hemagglutinine van elk van de drie influenza stammen die erin zijn opgenomen: A/H1N1, A/H3N2 en influenza B. De productie van één dosis seizoensgriepvaccin vergt één kippenei. Het aanbod aan bevruchte kippeneieren limiteert de productie van griepvaccins tot ongeveer 600 miljoen dosissen per seizoen. In een pandemische context wenst men evenwel vaccins te kunnen produceren voor de ganse wereldbevolking (6,5 miljard mensen). Daarom werd in de voorbije jaren gezocht naar alternatieve methoden om het griepvirus op te groeien (celcultuur in plaats van kippeneieren) en naar technieken om met minder entstof een beschermend immuunantwoord

op te wekken. Dit “dosissparend effect” van een o/w emulsie werd voor het eerst aangetoond met het AS03-geadjuvanteerd kandidaatvaccin tegen H5N1 van GSK. Twee dosissen met 3,75 µg hemagglutinine geadjuvanteerd met AS03 induceerden een beter immuunantwoord dan twee dosissen met 30 µg niet-geadjuvanteerd vaccin. Deze vaststelling werd bevestigd met andere o/w emulsies, MF59 van Novartis en AF03 van Sanofi-Pasteur. Bovendien bleken geadjuvanteerde vaccins niet alleen hogere antilichaamspiegels te induceren, ook de kwaliteit van de opgewekte antilichamen was beter. In vitro en in vivo experimenten toonden aan dat vaccins met o/w adjuvantia meer kruisbescherming induceerden dan niet-geadjuvanteerde vaccins. Dit is bijzonder belangrijk wanneer het virusisolaat dat gebruikt wordt voor vaccinproductie verschilt van het virus dat de pandemie veroorzaakt. Dit probleem stelt zich vandaag niet omdat de H1N1v virussen die worden aangetroffen bij grieppatiënten vrijwel identiek zijn aan het isolaat dat wordt gebruikt voor de productie van de H1N1v vaccins.

### ■ Zijn deze adjuvantia veilig?

Omdat o/w adjuvantia op zeer grote schaal worden gebruikt in de context van de vaccinatie tegen het H1N1v virus, rijst de vraag of deze producten veilig zijn en voldoende getest in klinische studies. De o/w adjuvantia in de vaccins van Novartis (MF59) en GSK (AS03) bevatten squalen in de oliefase. Squalen is een natuurlijk product en een precursor in de cholesterol synthese. Het komt voor in plantaardige oliën en olie gewonnen uit visleveren. Humaan serum bevat hoeveelheden squalen die variëren in functie van de voedselinname en het dieet. Het product dat in de vaccinproductie wordt gebruikt is afkomstig van haaienleveren. Olie-in-water emulsies zorgen voor een tragere vrijstelling van de entstof en daardoor voor een langere interactie

tussen de entstof en het immuunsysteem. Ze verbeteren de werking van antigen presenterende cellen waardoor de helper T lymfocyten een betere ondersteuning bieden aan de antilichaamproducerende B cellen. AS03 (GSK) bevat naast squalen een tweede olie-achtig product, met name DL- $\alpha$ -tocopherol (vitamine E) dat op zijn beurt de kwaliteit van het immuunantwoord verbetert.

Squalen-houdende adjuvantia werden getest in meer dan 70 klinische studies zonder noemenswaardige problemen met de veiligheid. Het MF59-bevattende seizoensgriepvaccin Fluad (Novartis) werd in de voorbije 10 jaren aan meer dan 40 miljoen 65-plussers toegediend. De gegevensbank met informatie over de veiligheid van MF59 omvat meer dan 20.000 personen. De veiligheid van AS03 werd geëvalueerd in diverse klinische studies met (pre) pandemische H5N1 vaccins (10.000 personen) en seizoensgriepvaccin voor de oudere volwassene (meer dan 20.000 personen).

### ■ Veiligheid van het Pandemrix™

De gegevens omtrent de veiligheid van Pandemrix™ zijn schaars omdat de meeste klinische studies nog lopen. Het veiligheidsprofiel van Pandemrix™ kan evenwel niet veel verschillen van dat van zijn H5N1 homoloog dat in de voorbije jaren grondig werd getest als voorbereiding op een mogelijke pandemie met een hoog-pathogeen vogelgriepvirus. Observatie van grote groepen deelnemers van verschillende leeftijden (pediatrisch tot geriatrisch) die in Europa en Azië werden gevaccineerd met twee dosissen AS03-geadjuvanteerd H5N1 vaccin, leert ons dat het vaccin veilig is en goed getolereerd wordt. In vergelijking met het niet-geadjuvanteerd seizoensgriepvaccin Fluarix™ ( $\alpha$ -Rix in België), induceren geadjuvanteerde H5N1 vaccins meer pijn, roodheid en zwelling ter hoogte van de injectieplaats. Deze ongemakken zijn

meestal mild tot matig en duren zelden langer dan 48 uren. Personen boven de 65 jaar ondervinden hiervan minder hinder dan jongere volwassenen. Ernstige pijn ter hoogte van de injectieplaats werd door minder dan 4% van de 18- tot 60-jarigen gerapporteerd en door minder dan 0,5% van de 65-plussers. Zowel bij jonge als oudere volwassenen werden hoofdpijn en een gevoel van vermoeidheid als meest frequente algemene symptomen gemeld. Deze symptomen bleken even frequent voor te komen na toediening van geadjuvanteerde H5N1 vaccin als het niet-geadjuvanteerde Fluarix. Ernstige bijwerkingen van het vaccin werden niet aangetroffen.

Omdat de gegevens over de veiligheid van vaccins beperkt zijn en omdat nog geen data voorhanden zijn omtrent de risico's op lange termijn, is een degelijke post-marketing surveillance van het grootste belang. Naast de spontane farmacovigilantiesystemen die in de Europese unie worden gehanteerd, wordt aan de vaccinproducenten gevraagd om de EMEA maandelijks een veiligheidsrapport van hun pandemische vaccins te bezorgen. Daarnaast organiseert het European Center for Disease Control (ECDC) in samenwerking met een consortium van onderzoekers (VAESCO) een bijkomende monitoring van de vaccinveiligheid.

Omwille van de associatie met een uitbraak van varkensgriep in 1976 en het optreden van gevallen van Guillain-Barré syndroom (GBS) bij het gebruik van een onzuiver influenza A/H1N1 vaccin in die episode, wordt thans gevreesd voor een herhaling van dit scenario en wordt er met bijzondere aandacht uitgekeken naar het optreden van GBS. De oorzaak van de vaccin-geassocieerde casussen van GBS in 1976-1977 is nooit achterhaald. Sindsdien werd nooit enige relatie aangetoond tussen het optreden van GBS en seizoensgriepvaccinatie. Wel werd een duidelijke associatie gevonden tussen GBS en griepinfectie zelf.

## ■ Immunogeniciteit van Pandemrix™

Alle studies wijzen op een adequate immuunrespons. De toekomst zal evenwel moeten uitwijzen of het vaccin ook werkelijk beschermt want antistofspiegels zijn nog niet hetzelfde als bescherming. Men mag wel verwachten dat de bescherming goed zal zijn aangezien er geen drift van het H1N1v virus is vastgesteld.

Oorspronkelijk werd gedacht dat 2 dosissen zouden nodig zijn, zoals men zag voor H5N1 vaccins. Recente gegevens tonen evenwel aan dat 1 dosis volstaat bij gezonde volwassen personen en ook bij jonge kinderen (6 tot 35 maanden) lijkt 1 pediatrie dosis (0,25 ml) een adequate bescherming op te wekken.

*Prof. Dr. Geert Leroux-Roels, UZ Gent*

Bibliografie op aanvraag te verkrijgen.

### Voor de praktijk

**Vaccinatie tegen de A/H1N1-griep: officiële aanbevelingen op 26/10/2009.**

#### Wie vaccineren?

De vaccinatie is niet verplicht en is volledig kosteloos. In principe worden enkel de risico- en prioritaire groepen gevaccineerd.

- De zorgverstrekkers, het ziekenhuispersoneel en het personeel van de gezondheidsinstellingen, inclusief het personeel van het Rode Kruis en het personeel van de apotheken.
- Personen met een bestaand ziektebeeld die risico lopen op complicaties van de griep (chronische ademhalingsziekte, chronische hartaandoening, matige tot ernstige nier- of leverinsufficiëntie, immuunaandoening en diabetes).
- Zwangere vrouwen (in tweede en derde trimester) en vrouwen ingeschreven in een programma van medisch begeleide voortplanting.
- De ouders van en personen met gezag en voogdij over kinderen jonger dan 6 maanden.

- Het omkaderend personeel van de kinderdagverblijven, kleuterscholen, lager en secundair onderwijs. Voor kinderen jonger dan 6 maanden wordt vaccinatie op dit ogenblik niet aanbevolen.

Indien er wijzigingen optreden op het vlak van de prioritaire groepen, zullen nieuwe aanbevelingen worden geformuleerd.

#### Welke dosis voor wie?

- Kinderen vanaf 9 jaar, adolescenten en volwassenen: 1 dosis van 0,5 ml (één dosis zal waarschijnlijk volstaan om zich te beschermen);
- Voor kinderen van 6 maanden tot 9 jaar: 1 dosis van 0,25 ml (een tweede dosis, na een tussenperiode van minstens 3 weken).

#### Contra-indicaties

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reacties op één van de bestanddelen of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin. Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, dan moet directe reanimatieapparatuur beschikbaar zijn voor noodgevallen.

#### Het vaccin

Pandemrix™ is een multidosis vaccin bestaande uit 2 componenten (antigeensuspensie en adjuvans-emulsie) die vóór toediening moeten worden gemengd. Het antigen bevindt zich in de grootste flacon (paarse dop), het adjuvans in de kleinste flacon (gele dop).

#### Bewaring van het vaccin

**Vóór menging:** de componenten (antigeen en adjuvans) bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Het vaccin mag niet in de vriezer worden bewaard. Het is belangrijk het vaccin te beschermen tegen licht.

De vervaldatum van antigeen en van adjuvans kunnen verschillend zijn. De uiterste gebruiksdatum is deze die overeenkomt met de kortste houdbaarheid.

**Na menging** van de 2 componenten: bewaar het vaccin na menging van de 2 componenten beneden 25°C en gebruik het binnen 24 uur.

#### Instructies voor menging van het vaccin

1. Vóór beide componenten worden gemengd, moeten de suspensie (grootste flacon) en emulsie (kleinste flacon) op kamertemperatuur komen, worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan, dan mag het vaccin niet worden gebruikt.
2. Het vaccin wordt gemengd door de volledige inhoud van de kleinste flacon (emulsie) met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de grootste flacon (suspensie).
3. Na toevoeging van de emulsie aan de suspensie moet het mengsel goed worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders dan een emulsie wordt waargenomen, mag het vaccin niet worden gebruikt.
4. Het volume van Pandemrix na menging (5 ml) komt overeen met 10 doses van het vaccin.

#### Instructies voor toediening van het vaccin

Gezien het om een multidosis vaccin (10 doses per flacon) gaat, is het aangewezen om per flacon 10 te vaccineren personen samen te brengen.

1. De injectieflacon moet voor elke toediening goed worden geschud.
2. De vereiste dosis van het vaccin wordt met een injectiespuit opgezogen.
3. De naald die gebruikt is voor het opzuigen, wordt vervangen door een 25 G-naald voor intramusculaire injectie, tenzij een monobloc injectiespuit wordt gebruikt voor zowel het opzuigen als het injecteren.
4. Injecteer in een spier, bij voorkeur in de deltaspijs (bovenarm) of in het anterolaterale gedeelte van de

dij (afhankelijk van de beschikbare spiermassa).

5. Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen worden vernietigd overeenkomstig de geldende voorschriften; de naalden worden verzameld in een naaldenbox.

### **Opvolging en melden van bijwerkingen**

De vaccinatoren registreren de toediening van het vaccin met vermelding van het lotnummer terug te vinden op de zelfklever.

Vermoede bijwerkingen worden gemeld aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking van het FAGG. Gebruik hiervoor de gele fiches, eventueel onder elektronische vorm ([www.fagg.be](http://www.fagg.be): klik rechts "Het melden van bijwerkingen - gele fiche" of via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be): klik op het gele icoon ter hoogte van de titel "Geneesmiddelenbewaking" in de Folia-rubriek op de homepage). Via [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be) kunt u ook vragen stellen.

Bron: [www.influenza.be](http://www.influenza.be)

Meer info: [www.influenza.be](http://www.influenza.be)

Callcenter Influenza: 0800 99 777

Vaccinatie tegen A/H1N1v Mexicaanse griep: draaiboek voor huisarts en huisartsenkring. [www.domusmedica.be/kwaliteit/dossiers/mexicaanse-griep/2273-vaccinatie-tegen-ah1n1v-mexicaanse-griep-draaiboek-voor-huisarts-en-huisartsenkring.html](http://www.domusmedica.be/kwaliteit/dossiers/mexicaanse-griep/2273-vaccinatie-tegen-ah1n1v-mexicaanse-griep-draaiboek-voor-huisarts-en-huisartsenkring.html)

## **Seizoensgriep**

### **Griepvaccinatie gezondheids personeel**

**De vaccinatiegraad van gezondheids personeel tegen de seizoensgriep blijft zeer laag : tussen 30 en 75 % naargelang het type instelling. In sommige instellingen, zoals pediatrie ziekenhuizen, wordt een hogere vaccinatiegraad bereikt.**

Zowel in de Vlaamse als de Franse gemeenschap worden elk jaar sensibiliseringscampagnes gevoerd om het personeel van rusthuizen en ziekenhuizen aan te sporen om zich te laten vaccineren tegen de griep. In Vlaanderen worden die acties georganiseerd door het Vlaams Griepplatform, in de Franse Gemeenschap door het *Plateforme pour la vaccination contre la grippe des professionnels de la santé*. Naast informatiemateriaal (folders, affiches, enz.) wordt ook nagedacht over organisatorische maatregelen om de vaccinatiegraad te verbeteren. Recent werden enkele enquêtes uitgevoerd om de situatie na te gaan en eventuele knelpunten in kaart te brengen.

### **■ Vlaamse Gemeenschap**

In Vlaanderen voeren de Vlaamse Logo's, samen met de partners uit het Vlaamse Griepplatform, sinds 2006 campagne om griepvaccinatie bij het personeel in gezondheidsinstellingen te bevorderen.

In 2009 deed een onderzoeksbureau een representatieve telefoonenquête bij ROB's, RVT's en ziekenhuizen in Vlaanderen, in opdracht van het Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie en Ziektepreventie (VIGeZ). Van de 748 erkende ROB's en RVT's werden er 267 bevestigd. 86 erkende ziekenhuizen werden opgebeld en 60 ziekenhuizen antwoordden.

Zelfs zonder enige verplichting of financiële steun van de overheid boden in 2008 zo goed als alle voorzieningen – zeker de ziekenhuizen – hun personeel gratis griepvaccinatie aan. Dat is meer dan twee jaar geleden (95%). Directies doen dit vooral om de griepinfectie bij de residenten te beheersen, en in mindere mate omwille van het ziekteverzuim bij het personeel.

Bijna alle voorzieningen doen inspanningen om hun personeel aan te sporen om zich te laten vaccineren. Meestal wordt het personeel één keer ingelicht. In de helft van de instellingen beperkt zich dit

tot een mededeling 'aan de valven'. Een kwart stuurt het personeel een brief, een vijfde spreekt het personeel persoonlijk aan. Dat gebeurt meer in ziekenhuizen. Ziekenhuizen maken ook gebruik van andere communicatiemiddelen zoals intranet, e-mail en het personeelsblad.

De interne of externe arbeidsgeneeskundige dienst blijft het meest gebruikte kanaal om influenzavaccinatie aan te bieden. In de RVT's/ROB's doet een coördinerend en raadgevend geneesheer dit, in mindere mate de huisarts van het personeelslid of een andere huisarts die in de instelling komt. In de ziekenhuizen neemt de geneesheer-hygiënist van de instelling deze taak soms over.

Groepsvaccinatie (47%) is het populairst, zowel in rust- als ziekenhuizen.

Ziekenhuizen gebruiken significant meer andere methoden (bv. via spoedgevallen, op elke dienst) dan rusthuizen. Opvallend is het lage aanbod tijdens elke shift (10% ziekenhuis en 7% rusthuis). Sommige personeelsleden hebben dus geen aanbod tijdens hun normale werkuren.

De gemiddelde griepvaccinatiegraad in 2008 (36%) verschilt nauwelijks van die in 2006 (37%). In de ROB's/RVT's bereikt die 40%, in de ziekenhuizen 34%. De helft van de verpleegkundigen in rusthuizen laat zich vaccineren. De verpleegkundigen in ziekenhuizen en andere beroeps categorieën, zoals zorgkundigen, administratief en logistiek personeel, doen het wat minder.

### **■ Franse Gemeenschap**

In de Franse Gemeenschap werd de griepvaccinatie in 2008 gepromoot met vier argumenten: vaccinatie is nodig om zichzelf en zijn/haar familie te beschermen, om de personen die men verzorgt te beschermen en om ziekteverzuim en daardoor extra belasting van collega's te vermijden. In 2009 werd een brochure verspreid met getuigenissen waarom men zich al dan niet liet vaccineren.

In 2008 werden twee enquêtes uitgevoerd. Een eerste op initiatief van SSMG,

AFRAMECO en de VZW Question Santé. Die had betrekking op de coördinerend geneesheren van de ROB's/RVT's. 300 artsen ontvingen een elektronische vragenlijst. Uiteindelijk werkten slechts 32 artsen mee, waardoor de resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Van de 1.977 personeelsleden waarvoor deze artsen verantwoordelijk waren, werden er 853 (43%) gevaccineerd. Van de 3.333 patiënten kregen 2.982 (89%) het vaccin toegediend. In de overgrote meerderheid van de gevallen gebeurt de vaccinatie door de coördinerend geneesheer (bij 24 van de 32 respondenten), soms door de arbeidsgeneeskundige dienst (N=9) of door de behandelende geneesheer van het personeelslid (N=7). De ondervraagde artsen zeggen dat personeelsleden vaak weigerachtig staan tegenover vaccinatie omwille van de vermeende neveneffecten, omdat ze nooit griep hebben, omdat ze schrik hebben voor een prik, omdat ze zich op een andere manier beschermen, omdat ze te jong zijn of omdat griep niet ernstig is. De kostprijs van het vaccin wordt zelden als argument aangehaald. Bij de patiënten van rust- en verzorgingshuizen bestaat daarentegen nauwelijks verzet tegen de vaccinatie.

De tweede enquête werd uitgevoerd op initiatief van het *Plateforme pour la vaccination contre la grippe des professionnels de la santé* bij gezondheidswerkers op het ogenblik van de vaccinatie. 1.769 enquêteformulieren werden ingevuld. 81% van de ondervraagden was op de hoogte van de campagnes om gezondheidswerkers te vaccineren. Voornaamste informatiebron waren radio en TV (resp. 632 en 602). De campagne werd ondersteund door radiospotjes. 593 ondervraagden verwees ook naar de affiche die in alle instellingen was opgehangen. 478 ondervraagden had van de campagne gehoord via collega's. Directie of arbeidsgeneeskundige dienst werden daarentegen zelden vermeld als informatiebron. 16% van de ondervraagden werd in

2008 voor de eerste keer gevaccineerd. Uiteraard neemt het aantal mensen dat reeds eerder gevaccineerd werd toe met de leeftijd : 61% in de groep van 20 tot 30 jaar ; 83% tussen 31 en 40 jaar ; meer dan 90% tussen 41 en 60 jaar en 99% voor mensen ouder dan 61.

## Seizoensgriep

### Vaccinatiegraad 2006-2007

**Slechts 6 op 10 mensen ouder dan 65 jaar was in 2006-2007 gevaccineerd tegen griep. Ten opzichte van de winterperiode 2004-2005 is de vaccinatiegraad dezelfde gebleven. De W.H.O.-doelstelling voor 2010 (vaccinatiegraad van 75% bij de 65-plussers) wordt in België dus niet gehaald.**

Dat blijkt uit een nieuw onderzoek van het Intermutualistisch Agentschap naar de griepvaccinatie in het seizoen 2006-2007 op verzoek van het Vlaams Griepplatform. In 2004-2005 werd een gelijkaardig onderzoek uitgevoerd. Bij vergelijking van de cijfers dienen we ermee rekening te houden dat de criteria van tegemoetkoming door de verplichte ziekteverzekering voor de winterperiode 2006-2007 verschillen van de criteria voor de periode 2004-2005: in 2004-2005 was er alleen tegemoetkoming voor min 65-jarigen indien deze aan een chronische aandoening leden, terwijl

voor de winterperiode 2006-2007 de risicogroepen uitgebreid werden. Zo is er onder andere een tegemoetkoming gekomen voor alle personen tussen 50 en 64 jaar.

In totaal werden in de periode 2006-2007 1.427.253 personen in de algemene regeling gevaccineerd. In 2004-2005 bedroeg dit aantal 1.290.452. Rechthebbenden van de algemene regeling die via hun werkgever gevaccineerd worden, zijn niet opgenomen in deze cijfers. De vaccinatiegraad in België bedraagt 14,3% voor 2006-2007. De vaccinatiegraad van de rechthebbenden in de algemene regeling bedraagt 14,8% en bij de zelfstandigen 9,9%.

### 65-plussers

De vaccinatiegraad voor de winterperiode 2006-2007 van de 65-plussers in de algemene regeling bedraagt 60%. In 2004-2005 was deze nagenoeg dezelfde. De vaccinatiegraad van de zelfstandige 65-plussers bedraagt 43,6% in 2006-2007. De vaccinatiegraad voor de min 65-jarigen in de algemene regeling bedraagt 4,6% in 2006-2007 en voor de 50- tot 64-jarigen 16,3%. De vaccinatiegraad van de zelfstandige min 65-jarigen bedraagt 3,6% en voor de zelfstandige 50- tot 64-jarigen 10,0%. De vaccinatiegraad van de zelfstandigen ligt dus duidelijk lager dan de vaccinatiegraad van de rechthebbenden in de algemene regeling en het verschil bij de 65-plussers is opvallend (43,6% t.o.v. 60%) (zie tabel 1).

**Tabel 1**  
**Vaccinatiegraad winterperiode 2006-2007**

Leeftijdscategorie	Algemene regeling	Zelfstandigen
65-plussers	60,0%	43,6%
0-64 jarigen	4,6%	3,6%
50-64 jarigen	16,3%	10,0%
<b>Totaal</b>	<b>14,8%</b>	<b>9,9%</b>

Voor de winterperiode 2006-2007 is de vaccinatiegraad van de vrouwelijke 65-plussers hoger dan die van mannelijke 65-plussers en dit op alle leeftijden, maar het meest uitgesproken op hoogbejaarde leeftijd, en in alle gewesten. Naar analogie met de gegevens betreffende de winterperiode 2004-2005, is dit het meest uitgesproken in het Waals gewest en het minst in het Vlaams Gewest.

Om regio's te kunnen vergelijken dient men rekening te houden met de leeftijdsspecifieke bevolkingssamenstelling, wat in deze studie niet gebeurde. Dit maakt het moeilijk cijfers per regio te interpreteren. Daarnaast stelt de vraag zich of de verschillen in vaccinatiegraad volgens regio een verschillende leeftijdsopbouw, een verschillende morbiditeit, dan wel een verschillende praktijkvoering weerspiegelen, en wat de invloed van socio-economische factoren is.

### ■ RVT's/ROB's

In de RVT's/ROB's is er een hogere vaccinatiegraad, onafhankelijk van de leeftijd en van het al dan niet hebben van een Globaal Medisch Dossier (G.M.D.) Waarschijnlijk is dit te wijten aan de vaccinatiepolitiek binnen die instellingen.

Voor de winterperiode 2006-2007 is de vaccinatiegraad van de 65-plussers in de algemene regeling (zowel thuisverblijvend als in een R.O.B./R.V.T.) in het Vlaams Gewest 63,3%, in het Waals Gewest 55,6 % en in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest 58,0%. Voor 2006-2007, in vergelijking met de winterperiode 2004-2005, is de vaccinatiegraad van de thuisverblijvende 65-plussers licht gestegen in het Vlaams Gewest (van 60,9% naar 62,3%).

Naar analogie met de gegevens betreffende 2004-2005 is het verschil in vaccinatiegraad van 65-plussers in de algemene regeling verblijvend in een R.O.B./R.V.T. naargelang het al

dan niet hebben van een G.M.D. klein (respectievelijk 81,0% en 78,2%).

### ■ Groep tussen 49-65 jaar

In 2006-2007 stijgt de vaccinatiegraad langzaam tot 4,5% bij de thuisverblijvende 49-jarige rechthebbenden in de algemene regeling. De vaccinatiegraad op 50-jarige leeftijd is 6,1% en op 60-jarige leeftijd 22,7%. Vanaf 50-jarige leeftijd is de stijging exponentieel tot 33,9% bij de thuisverblijvende 64-jarigen. Er was nauwelijks een verschil tussen mannen en vrouwen op jongere leeftijd.

We zien voor de winterperiode 2006-2007, vergeleken met 2004-2005, een hogere vaccinatiegraad van de thuisverblijvende rechthebbenden in de algemene regeling op 50-jarige leeftijd (6,1% t.o.v. 4,3%) en op 60-jarige leeftijd (22,7% t.o.v. 16,4%). We herinneren eraan dat er in de winterperiode 2006-2007 een tegemoetkoming van de verplichte ziekteverzekering voor het griepvaccin was voor alle 50- tot 64-jarigen, wat niet het geval was in de winterperiode 2004-2005.

### ■ Globaal medisch dossier

In alle gewesten is er een duidelijk hogere vaccinatiegraad van 65-plussers in de algemene regeling (thuisverblijvend en in een R.O.B./R.V.T. verblijvend) die een G.M.D. hebben, in vergelijking met deze zonder G.M.D. Thuisverblijvende rechthebbenden in de algemene regeling met een G.M.D. hebben 2,3 maal meer kans om tegen griep gevaccineerd te zijn dan diegenen zonder G.M.D. van dezelfde leeftijd en geslacht.

Het verschil in vaccinatiegraad tussen rechthebbenden met en zonder G.M.D. stelt men zowel vast bij de 65-plussers als bij de min 65-jarigen. Er is anderzijds bijna geen verschil in vaccinatiegraad van de rechthebbenden die een G.M.D. hebben over de verschillende gewesten.

Dit zou erop kunnen wijzen dat het verschil in vaccinatiegraad per gewest mede kan verklaard worden door het aantal rechthebbenden met en zonder G.M.D.

### ■ Diabetici

De diabetici zijn beter gevaccineerd dan hun leeftijdsgenoten zonder diabetes, en de vaccinatiegraad is ook duidelijk hoger indien de diabeticus een G.M.D. heeft. Toch is een groot deel van de min 65-jarige diabetici niet gevaccineerd, terwijl de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie adviseert bij alle diabetici.

De vaccinatiegraad bij diabetici in de algemene regeling bedraagt 53,9% in de winterperiode 2006-2007. De vaccinatiegraad van diabetici ouder dan 65 jaar in de algemene regeling bedraagt 72,4%. De vaccinatiegraad van de min 65 jarige diabetici in de algemene regeling bedraagt 31%.

Bij de thuisverblijvende min 65-jarigen zien we dat diabetici duidelijk beter gevaccineerd zijn dan personen zonder diabetes: 37,9% van de thuisverblijvende diabetici jonger dan 65 jaar onder insulinothérapie is gevaccineerd en 28,3% van diegenen onder orale antidiabetica, ten opzichte van 4,0% van de niet-diabetici.

In alle gewesten is de vaccinatiegraad van diabetici met een G.M.D. duidelijk hoger dan bij diabetici zonder een G.M.D.

Er is weinig verschil in vaccinatiegraad tussen thuisverblijvende diabetici jonger dan 65 jaar onder insulinothérapie naargelang ze al dan niet opgenomen zijn in de diabetesconventie.

U kan het volledige IMA-rapport raadplegen op: [www.nic-ima.be/nl/projects/influenza](http://www.nic-ima.be/nl/projects/influenza)

## Bof

### Epidemieën van bof bij hoge vaccinatiegraad

**In 2006 brak in de Verenigde Staten een bofepidemie uit ondanks het feit dat het merendeel van de geïnfecteerde personen twee dosissen mazelen-bof-rubella-(MBR)-vaccin had gekregen. Het optreden van een dergelijke epidemie kan berusten op een lagere immunogeniciteit van het bofvaccin, een onvoldoende hoge vaccinatiegraad of een combinatie van beide.**

In het pre-vaccinatie tijdperk was bof de hoofdoorzaak van virale meningitis en sensorineurale doofheid. In landen met een goed uitgebouwd 2-dosis MBR vaccinatieprogramma komen epidemieën met het bofvirus nog zelden voor. Recent zijn er in verschillende Westerse landen echter opnieuw bofepidemieën gerapporteerd in populaties met een hoge vaccinatiegraad met 2 MBR-dosissen.

#### ■ Immunogeniciteit van het bofvaccin

Klinische studies met bofvaccins op basis van de Jeryl Lynn- of Urabestam in seronegatieve kinderen toonden een hoge seroconversie in antistoftiters na de 1<sup>ste</sup> vaccinatie. Ondanks het initiële succes van de één-dosis vaccinatieprogramma's, braken in het begin van de jaren '90 opnieuw bofepidemieën op. Verschillende studies toonden toen aan dat de immuniteit na 1 dosis gradueel verminderde naarmate het interval tussen vaccinatie en blootstelling toenam. In antwoord op deze bofepidemieën werd een tweede dosis aanbevolen als "catch-up" of inhaalvaccinatie. Hierdoor verdwenen de bofinfecties opnieuw. Twee recente longitudinale studies hebben evenwel

aangetoond dat ook na 2 dosissen MBR-vaccin antistoftiters geleidelijk aan afnemen tot onmeetbare waarden. Naast het humorale immuunantwoord, gemeten als antistoftiters, wordt ook een cellulaire immuniteit geïnduceerd die eveneens een rol speelt in bescherming tegen ziekte. Recente studies tonen aan dat bofspecifieke T cellen aanwezig zijn bij 70-98% van de gevaccineerde personen jaren na de 2<sup>de</sup> MBR-dosis, en dit onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen. Eigen onderzoek bevestigde deze bevindingen en toonde aan dat bofspecifieke cellulaire immuniteit opgewekt kan worden in vitro tot 16 jaar na de toediening van 1 of 2 dosissen bofvaccin, zelfs in personen die geen of zeer lage antistoftiters tegen bof hebben. Meer nog, bij 61,5% van de personen die 1 vaccindosis ontvingen en bij wie het gemiddelde interval tussen vaccinatie en studiebloedafname 16 jaar bedroeg, kon nog een lymfoproliferatie opgewekt worden. Deze respons werd aangetroffen bij 72,7% van de personen die 2 dosissen hadden gekregen en bij wie het interval sinds de laatste vaccinatie 8 jaar bedroeg.

De vraag is echter of deze cellulaire immuniteit een belangrijke rol speelt in de bescherming tegen bof, wanneer antistoffen niet meer aanwezig zijn. Antistoffen spelen een cruciale rol in de bescherming tegen de meeste infectieziekten omdat zij beletten dat het pathogeen de cellen of weefsels binnendringt en hun replicatiecyclus aanvatten. Wanneer antistoffen dalen of zelfs verdwijnen door gebrek aan stimulatie door het natuurlijke virus of hervaccinatie, wordt de kwaliteit van de bescherming bepaald door de snelheid waarmee het immuunsysteem in staat is om opnieuw beschermende hoeveelheden antistoffen te produceren en een invasie van het lichaam door het virus te voorkomen. Vermits wij en andere onderzoeksgroepen konden aantonen dat cellulaire immuniteit tegen bof kan geobserveerd worden bij de meeste gevaccineerde personen, ongeacht hun antistofstatus, zijn epidemieën zoals deze van 2006 in de Verenigde Staten,

waarschijnlijk veroorzaakt door een gebrek aan circulerende antistoffen bij dubbel-gevaccineerde personen. De rol van cellulaire immuniteit lijkt derhalve beperkt in de bescherming tegen infectie met het natuurlijke virus. Wanneer antistoftiters afnemen naarmate de tijd vordert, en cellulaire immuniteit onvoldoende bescherming kan bieden, vergroot de kans dat mensen opnieuw vatbaar worden voor bof.

In een tweede luik onderzochten we daarom in een muizenmodel, of geheugen B cellen nog aanwezig zijn bij personen die al dan niet nog circulerende bofspecifieke antistoffen hebben. In deze studie observeerden we een sterke correlatie tussen de aan- of afwezigheid van virusspecifieke IgG-antistoffen in de sera van celdonoren, en het vermogen of het onvermogen van de mononucleaire cellen uit hun bloed (in casu B lymfocyten) om detecteerbare spiegels van virusspecifieke IgG af te scheiden in het muizenbloed. Deze gegevens suggereren dat in gevaccineerde personen, die geen antistoffen tegen bof meer hebben in hun serum, er ook zeer weinig tot geen bofspecifieke geheugen B cellen meer voorkomen in het veneuze bloed. Personen zonder antistoffen en geheugen B cellen in de circulatie hebben mogelijk een verhoogd risico op infectie en ziekte bij blootstelling aan het natuurlijk voorkomend bofvirus.

De kwaliteit en de duurzaamheid van de bescherming die wordt opgewekt met de huidige bof- of MBR-vaccins, lijken minder solide te zijn dan oorspronkelijk gedacht werd op basis van de resultaten van klinische studies met het bofvaccin.

#### ■ Vaccinatiegraad

Efficiënte vaccins zijn een belangrijk instrument in de controle van infectieziekten. Om een populatie-effect te bekomen, dienen efficiënte vaccins jaren na elkaar en op grote schaal gebruikt te worden. Pas dan kan vaccinatie leiden tot de eliminatie van een bepaald pathogeen. Voor bof werd berekend op basis van de preklinische studies waarin

95% van de gevaccineerden antistoffen ontwikkelt, dat de vaccinatiegraad voor 2 MBR-dosissen minimum 85% moet bedragen om eliminatie van het bofvirus te bereiken. De graad van bescherming in een populatie is dus afhankelijk van zowel de doeltreffendheid van een vaccin als van de vaccinatiegraad die bereikt wordt (tabel 1).

In de laatste bofepidemie in de Verenigde Staten in 2006, bedroeg de vaccinatiegraad voor 2 MBR-dosissen 86% in alle staten waar de bofepidemie voorkwam. De efficaciteit van het 2-dosis MBR vaccinatieprogramma bedroeg 76-88% voor bof en nam af naarmate het interval tussen vaccinatie en blootstelling toenam. De proportie gevallen was gelijkaardig voor personen die in het verleden 1 dan wel 2 MBR-vaccins gekregen hadden.

Indien de doeltreffendheid van een vaccin met de jaren afneemt, dan moet de vaccinatiegraad in een populatie toenemen om dezelfde graad van bescherming te kunnen waarborgen. Als voor beide parameters de waarden onvoldoende hoog zijn, bestaat het risico dat de bescherming in de totale populatie afneemt, waardoor het risico op epidemieën verhoogt.

### ■ Wat kunnen we doen om toekomstige epidemieën te voorkomen?

De eerste te ondernemen actie en bovendien ook de meest efficiënte, bestaat erin de vaccinatiegraad te verhogen. In

2008 bereikte de MBR-vaccinatiegraad bij peuters in Vlaanderen 96,6% en bij adolescenten bedroeg deze slechts 83,5% voor beide MBR-dosissen. Als nieuwe bofepidemieën optreden in oudere leeftijdsgroepen zal het in de toekomst misschien nodig zijn om een derde dosis van het bofvaccin toe te voegen aan het vaccinatieprogramma.

Een tweede optie bestaat erin de doeltreffendheid van het bofvaccin te verbeteren. Dit kan men bereiken door een minder afgezwakte bof-stam te gebruiken of door een adjuvans of een combinatie van adjuvantia (een adjuvant systeem) aan de entstof toe te voegen. Deze interventies kunnen het immuunantwoord verbeteren. Dit mag uiteraard niet ten koste van de veiligheid van het vaccin gaan. Men moet dus rekening houden met de mogelijke bijwerkingen. Intussen blijft het belangrijk om bij alle nieuwe gevallen van parotitis die niet in een epidemische context voorkomen, laboratoriumonderzoeken uit te voeren om te bevestigen dat het om een nieuw geval van bof gaat.

*Corinne Vandermeulen (Dienst Jeugdgezondheidszorg, K.U.Leuven)*

*Pierre Van Damme (VaxInfectio, Universiteit Antwerpen)*

*Karel Hoppenbrouwers (Dienst Jeugdgezondheidszorg, K.U.Leuven)*

*Geert Leroux-Roels (Centrum voor Vaccinologie, Universiteit Gent)*

Referenties op aanvraag

## 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 laatsten.

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](http://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».

**Tabel 1: Beschermingsgraad in een populatie in functie van de doeltreffendheid van een vaccin en de bereikte vaccinatiegraad in een populatie**

Vaccinatiegraad	Doeltreffendheid van een vaccin		
	90%	95%	98%
90%	81,0	85,5	88,2
95%	85,5	90,2	93,1
98%	88,2	93,1	96,0