



Varicella

Vaccinatie van kinderen

In België wordt de vaccinatie tegen varicella alleen geadviseerd voor specifieke risicogroepen en –personen. Adviezen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) en het Federale Kenniscentrum (KCE) ondersteunen deze strategie. Dit artikel reflecteert over een aantal van de argumenten die aan de basis liggen van de Belgische aanbevelingen.

In zijn aanbevelingen van september 2005 betreffende het gebruik van het vaccin tegen varicella wordt door de **Hoge Gezondheidsraad universele vaccinatie van kinderen in België niet aanbevolen** (HGR 8145). Enerzijds wordt gewezen op het risico op een onvoldoende hoge vaccinatiegraad en blijvende circulatie van het wilde virus, wat leidt tot een verhoogde kans op varicella van niet-geïmmuniseerde oudere personen die gevaar lopen op een ernstiger ziekteverloop. Anderzijds wordt gewezen op het gebrek aan kennis over de beschermingsduur na vaccinatie. Doelgerichte **vaccinatie van risicogroepen en – personen wordt daarentegen wel aanbevolen**.

In haar rapport van 2010 (KCE 151A – zie hieronder) besluit het **Federaal Kenniscentrum** dat vaccinatie tegen varicella bij kinderen in België niet kosteneffectief is gedurende tientallen jaren indien de ‘exogene boosting’-hypothese bevestigd wordt. Deze hypothese gaat ervan uit dat er, na de

Inhoud	Inhoud
Varicella p. 1 - 4 ►	- Vaccinatie van kinderen - Onvoldoende gegevens voor algemene vaccinatie
Bof p. 5 - 6 ►	- Uitbraak in Oost-Vlaanderen - Bofepidemie in een school in Ganshoren
Seizoengriep p. 7 - 13 ►	- De zoektocht naar meer immunogene griepvaccins - Vaccinatie tegen seizoensgriep in 2012

start van een vaccinatieprogramma bij kinderen, gedurende meerdere jaren een toename zal zijn in het jaarlijks aantal gevallen van zona (herpes zoster) door een gebrek aan blijvende stimulatie of boosting van het immuunsysteem (= ‘exogene boosting’) door verminderd contact met varicella. Indien deze ‘exogene boosting’-hypothese niet klopt, is grootschalige varicellavaccinatie met een 2-dosis regime aan de huidige vaccinprijs wellicht wél kosteneffectief in België.

Vragen

Sommige wetenschappers stellen evenwel vragen bij deze officiële standpunten.

- Hoeveel ziektebelasting (*disease burden*) bij kinderen en daarbij horende onkosten kunnen en willen wij als maatschappij tolereren door het vaccineren tegen varicella te blijven uitstellen tot bepaalde vragen definitief beantwoord zijn?

- Zijn de bezwaren tegen het starten met een universele vaccinatie voldoende onderbouwd? Het gaat met name vooral om de shift van de piekincidentie van

varicella naar oudere leeftijd, en de toename van zona gedurende 30 tot 50 jaar volgend op de start van het vaccinatieprogramma.

Gegevens uit de literatuur (1, 2, 3, 4)

Varicella

Bij kinderen is een infectie met het varicella zoster virus (VZV) meestal goedaardig. Bij immunogedeprimeerden echter is de kans op een ernstig verloop 30%, met een overlijdensrisico van ± 10%. Ook bij niet-geïmmuniseerde volwassenen kan de infectie ernstige gevolgen hebben. Zonder vaccinatie wordt nagenoeg iedereen geïnfecteerd: men schat dat in België 90% van de kinderen vóór de leeftijd van 5 jaar varicella doormaakt.

Varicella kan encefalitis veroorzaken (1 per 4000). In 1 à 5 op 1000 gevallen (afhankelijk van de leeftijd) is een ziekenhuisopname nodig, en in 2 per 100.000 gevallen overlijdt de patiënt (vooral immunogedeprimeerden en volwassenen).

Zona

Zona wordt veroorzaakt door een reactivatie van het VZV, soms jaren na de initiële besmetting, ten gevolge van een vermindering van de cellulaire immuniteit (bv. door veroudering). 15 à 20% van de personen die ooit varicella hebben gehad, krijgt op latere leeftijd zona.

Zona of Herpes zoster is een begrensde, meestal eenzijdige huidaandoening. Ze wordt gekenmerkt door vesiculae op een erythematuze bodem die evolueren tot crustae. Ze zijn geconcentreerd op de dermatomen die overeenkomen met de sensibele ganglia waarin het virus geactiveerd is. Vóór en tijdens de huiduitslag is er meestal een branderige pijn in de betreffende dermatomen. Zona komt vooral op de borst voor, maar kan ook optreden ter hoogte van de hals en het hoofd. Aantasting van het oog (*herpes zoster ophthalmicus*) is zeer ernstig.

De huiduitslag verdwijnt meestal spontaan na 2 à 3 weken, behalve bij immunogedeprimeerde patiënten. Ongeveer 30% van de patiënten heeft ook na het verdwijnen van de huiduitslag last van pijn in het betreffende dermatoom (postherpetische neuralgie). Deze pijn verdwijnt meestal binnen de 30 dagen. Maar in ongeveer 10 % van de gevallen houdt de pijn meer dan 90 dagen aan. Het risico van postherpetische neuralgie neemt toe met de leeftijd.

Doeltreffendheid van het vaccin

Het levend afgezwakt vaccin geeft na de eerste dosis een seroconversie van 98% bij kinderen tussen 12 maanden en 12 jaar en een seropositiviteit van 83%. Gevaccineerde kinderen kunnen nog geïnfecteerd worden, maar meestal verloopt de infectie dan milder.

Bij kinderen ouder dan 12 jaar die twee vaccindossissen hebben ontvangen (met een interval van 4 à 8 weken) bereikt men een seroprotectie van 76 à 98% 6 weken na de tweede dosis.

Op basis van de ervaring in Japan en de Verenigde Staten waar de algemene vaccinatie wordt aanbevolen, duurt de

vaccinale bescherming minstens 10 à 20 jaar. In de Verenigde Staten werd ook een groepsimmuniteit (*herd immunity*) vastgesteld, met een vermindering van varicella bij niet-gevaccineerde zuigelingen (5,6).

Bij 5 à 15% van de kinderen treden milde complicaties op na vaccinatie: koorts en huiduitslag. Deze neveneffecten komen meer voor en zijn ook ernstiger bij immuungedeprimeerde kinderen.

Kosten/baten

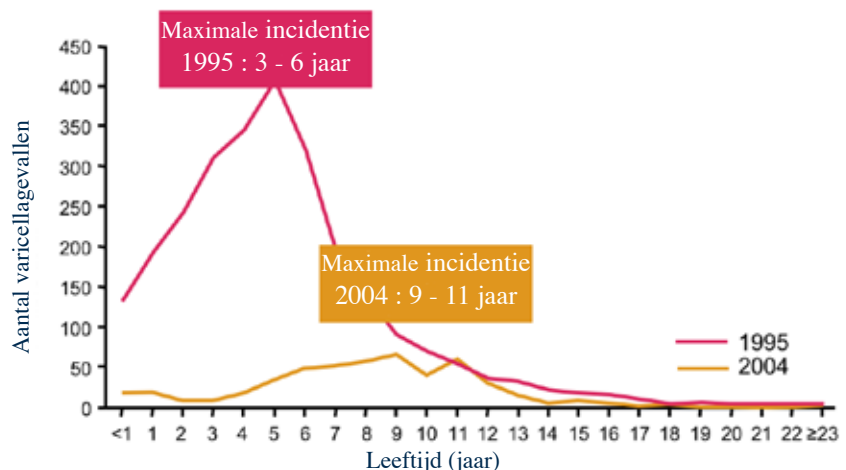
Volgens een Belgische studie bedraagt de jaarlijkse incidentie van huisartsconsulten 346/100.000 voor varicella en 378/100.000 voor zona. De jaarlijkse hospitalisatiegraad voor varicella bedraagt 5,3/1.000 en voor zona 14,2/1.000. De directe medische kosten voor zona liggen dubbel zo hoog als de kosten voor varicella (7). De veralgemeende vaccinatie tegen varicella van kinderen is niet kosteneffectief gedurende vele decennia indien de 'exogene boosting'-hypothese door het wilde virus wordt bevestigd (8,9). Economische analyses zijn echter sterk afhankelijk van de gebruikte parameters (zoals directe en/of indirecte kosten) en de manier waarop ze berekend worden. Dat verklaart waarom de gepubliceerde studies tot verschillende resultaten komen (10).

Verschuiving van piekincidentie van varicella naar oudere leeftijd.

Vóór de introductie van de universele vaccinatie tegen varicella in 1995 kwamen in de VS ongeveer 73 % van de gevallen van varicella voor bij kinderen jonger dan 6 jaar met een piek tussen 3 en 6 jaar. In 2004 kwam nog amper 30 % van de varicellagevallen voor bij kinderen jonger dan 6 jaar. Onder invloed van een programma met één dosis verschuift de piekleeftijd naar 6 tot 9 jaar, bij twee dosissen naar 9-12 jaar zonder een toename in het totaal aantal gevallen bij oudere kinderen in vergelijking met de periode voor de vaccinatie (zie figuur hier onder). Meer zelfs, sinds het opstarten van universele vaccinatieprogramma's was er een daling in hospitalisatie en varicella-incidentie in alle leeftijdsgroepen in nagenoeg alle opvolgstudies (11, 12).

De toepassing van een vaccinatieschema met twee dosissen kan de incidentie van varicella sterk verminderen, mits een vaccinale couverture van 90% voor de eerste dosis en minimaal 70% voor de tweede dosis (13, 14). Een hoge vaccinatiegraad, met toepassing van een 2 dosis-schema met een quadrivalent vaccin, kan zorgen voor voldoende groepsimmuniteit met onderbreking van virustransmissie, waardoor ook de niet-gevaccineerden worden beschermd.

Invloed van een vaccinatieprogramma op varicella.



¹Chaves et al. 2007

Vraag is hoe men in België zo'n hoge vaccinatiegraad tegen varicella kan bereiken gelet op het huidige vaccinatieschema in ons land en het tijdstip waarop het MBR-vaccin wordt toegediend.

In de Verenigde Staten adviseert het *Advisory Committee on Immunization Practice* momenteel een schema met 2 dosissen (de eerste op 12-15 maanden en de tweede op 4-6 jaar). Voor kinderen en volwassenen die slechts één dosis hebben gekregen, wordt een inhaalvaccinatie met het quadrivalente vaccin aanbevolen (15).

■ Toename van zona na opstart van een vaccinatieprogramma bij kinderen.

Er zijn aanwijzingen dat geregeld contact met het varicellavirus de kans op zona vermindert (= exogene boosting). Exogene blootstelling aan het VZV via contact met geïnfecteerde kinderen beschermt personen met een latente VZV-infectie tegen zona op latere leeftijd. Deze vaststelling leidde tot de hypothese dat een verminderd voorkomen van varicella bij kinderen als gevolg van de vaccinatie, de kans op zona bij ouderen zou doen toenemen zolang de meeste volwassenen niet zijn gevaccineerd (16). Deze hypothese werd bevestigd in een Australische studie (17).

Op basis van theoretische en mathematische modellen werd berekend dat het jaarlijks aantal zonagevallen gedurende de 30 tot 50 jaar volgend op de start van het varicella vaccinatieprogramma zou toenemen (18, 19). Sommige modellen spreken van een verhoging van de kans op zona met een derde tot twee derde over de volgende 50 jaar, met een bijkomende (financiële) belasting van het gezondheidssysteem (20).

■ Besluit

Deze studies roepen een aantal vragen op.

Theoretische modellen zijn niet (steeds) in staat de real-life situatie in te schatten of na te bootsen, en kunnen voor- en nadelen van een bepaalde interventie over- of onderschatten. Bepaalde variabelen of parameters zijn niet correct te kwantificeren.

Bovendien hebben de meeste opvolgstudies geen duidelijke toename van de incidentie van zona na de start van een universeel vaccinatieprogramma kunnen aantonen. Sommige studies tonen een verhoging van de incidentie vóór de invoering van de vaccinatie (21, 22, 23).

Er zijn verder aanwijzingen dat zona minder voorkomt bij gevaccineerden dan bij niet-gevaccineerden. De vaccinstam is minder virulent dan de wilde type stam. Zo tonen studies aan dat immuungedepriemede kinderen na vaccinatie relatief beschermd zijn tegen zona (24).

Op basis van deze studies kan men besluiten dat er geen enkel probleem is om kinderen te vaccineren om hen individueel te beschermen, maar dat voor een veralgemeende vaccinatie nog een aantal vragen moeten worden beantwoord.

Dr Marc Raes
Pediater

Virga Jesseziekenhuis, Hasselt

Bronnen

- 1 S. Van Lierde. Vaccinations. In *Pédiatrie. Capita Selecta*. J. Senterre & R. Eeckels. Ed. Garant 1996.
- 2 Recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre la varicelle en Belgique. Avis 8145. Conseil Supérieur de la Santé.
- 3 Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. KCE Reports 151B. <https://kce.fgov.be/fr/publication/rapport-coût-utilité-de-la-vaccination-contre-la-varicelle-chez-les-enfants-et-de>
- 4 Anne A. Gershon, Michiaki Takahashi, Jane F. Seward. Varicella vaccine. In *Vaccines*. Fifth edition. S. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit. Ed. Saunders Elsevier.

- 5 Chaves SS, Lopez AS, Watson TL et al. Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.
- 6 Sandra S. Chaves, Adriana S. Lopez, Tureka L. Watson et al. Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Pediatrics* 2011;128:1071; originally published online November 28, 2011; DOI: 10.1542/peds.2011-0017
- 7 Bilcke J, Ogunjimi B, Marais C, DE Smet F, Callens M, Callaert K, VAN Kerschaver E, Ramet J, VAN Damme P, Beutels P. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium. *Epidemiol Infect*. 2012 Jan 10:1-14.
- 8 Idem 3
- 9 van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.
- 10 Soárez PC, Novaes HM, Sartori AM. Impact of methodology on the results of economic evaluations of varicella vaccination programs: is it important for decision-making? *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S401-14.
- 11 Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S196-9.
- 12 Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2002 Jun 7;20(19-20):2500-7.
- 13 van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Epidemiol Infect*. 2010 Apr;138(4):469-81. Epub 2009 Oct 2.
- 14 Brisson M, Melkonyan G, Drolet M et al. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine*. 2011 Mar 16;29(13):2411-20. Epub 2011 Jan 28.
- 15 Marin M, Güris D, Chaves SS et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.
- 16 Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.
- 17 Nelson MR, Britt HC, Harrison CM. Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine. *Med J Aust*. 2010 Jul 19;193(2):110-3.
- 18 van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E et al. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination

- programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine*. 2011 Mar 16;29(13):2411-20. Epub 2011 Jan 28.
- 19 van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.
- 20 Karhunen M, Leino T, Salo H, et al. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. *Epidemiol Infect* 2010 Apr; 138(4) :469-81.
- 21 Donahue JG, Kieke BA, Gargiullo PM et al. Herpes zoster and exposure to the varicella zoster virus in an era of varicella vaccination. *Am J Public Health*. 2010 Jun;100(6):1116-22. Epub 2010 Jan 14.
- 22 Chao DY, Chien YZ, Yeh YP, Hsu PS, Lian IB. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000-2008. *Epidemiol Infect*. 2011 Sep 12;1-10.
- 23 Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R et al. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S224-7.
- 24 Hambleton S, Steinberg SP, Larussa PS, Shapiro ED, Gershon AA. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S196-9.

Varicella

Onvoldoende gegevens voor algemene vaccinatie

Het Centrum voor Gezondheids-economie en Modelleren van Infectieziekten (Universiteit Antwerpen) onderzocht in opdracht van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) de kosten en baten van een vaccinatieprogramma van kinderen tegen varicella en van ouderen tegen zona.

■ Varicella

Windpokken zijn een goed gekende en gemakkelijk overdraagbare virale kinderziekte. Meestal doorstaat het kind de windpokken zonder problemen. Bij 1 op 200 kinderen is een ziekenhuisopname nodig.

Als iemand windpokken heeft gehad blijft het virus 'slapend' aanwezig in het lichaam. Als het afweersysteem verzwakt, kan het virus opnieuw ziekte veroorzaken, in de vorm van zona. Nu is er een vermoeden dat het afweersysteem na het doormaken van windpokken geprikkeld wordt telkens er contact is met iemand met windpokken. Op die manier slaagt het afweersysteem er meestal in een zona tot op hoge leeftijd te onderdrukken. Als de prikkel wegvalt, bijvoorbeeld doordat na vaccinatie windpokken niet meer wordt verspreid, zou zona meer en op vroegere leeftijd kunnen optreden. Op dit moment is deze theorie ("exogene boosting" - hypothese)

niet eenduidig bevestigd noch weerlegd. Als deze theorie klopt, dan zou een algemene vaccinatie tegen windpokken de volksgezondheid meer nadelen dan voordelen opleveren, en dit gedurende meerdere decennia. In deze omstandigheden kan een algemene vaccinatie niet aanbevolen worden. Het rapport stelt daarom voor om te wachten tot gegevens bekend zijn over landen die de vaccinatie wel hebben ingevoerd, o.m. VS, Australië en Duitsland. Als het aantal zonagevallen daar in de volgende jaren niet stijgt, dan kan ook in België een vaccinatieprogramma tegen windpokken overwogen worden.

■ Zona

Zona komt vooral op oudere leeftijd voor en kan gepaard gaan met zenuwpijn die lang kan aanhouden.

Het vaccin vermindert de kans dat zona optreedt, maar het blijft nog onduidelijk hoelang het vaccin werkt, of er boven de 80 jaar nog bescherming is en of personen met een verminderde weerstand baat hebben bij het vaccin. Bovendien bestaan er tegenstrijdige gegevens over de impact van zona op de levenskwaliteit.

Door al deze onzekerheid is een inschatting van de voordelen van vaccineren tegen zona niet mogelijk en kunnen geen aanbevelingen worden geformuleerd, noch over de ideale leeftijd (de meeste resultaten wijzen erop dat vaccineren op 60 jaar naar kosteneffectiviteit gunstiger is dan vaccineren op oudere leeftijd), noch wat terugbetaling betreft.

Het volledige rapport is beschikbaar op: <https://kce.fgov.be/nl/publication/report/kosteneffectiviteit-van-vaccinatie-tegen-windpokken-bij-kinderen-en-tegen-zona-bi>

Bof

Uitbraak in Oost-Vlaanderen

Sinds het begin van de bofuitbraak in maart 2012 kreeg het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid meer dan 350 gevallen van bof gemeld. Het werkelijke aantal bofbesmettingen ligt ongetwijfeld hoger. De grote meerderheid van de meldingen kwam uit Oost-Vlaanderen, met de universiteit en hogescholen van Gent als kern. Meestal ging het om jongvolwassenen tussen de 18 en 24 jaar.

Begin maart 2012 bleek er aan de universiteit van Gent een uitbraak van bof onder de studenten te zijn. Om meer te weten te komen over die cluster van bof, vroeg het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid aan de huisartsen in de regio om vastgestelde gevallen van bof te melden. Intussen zijn er in de provincie Oost-Vlaanderen rond de 300 gevallen geregistreerd. Het werkelijke aantal is daar wellicht een veelvoud van.

Het aantal meldingen bereikte zijn hoogtepunt midden april, wellicht omdat de artsen toen meer begonnen te melden en dan ook bofgevallen van de voorbije dagen en weken gemeld hebben. Begin juni bleven er meldingen uit Oost-Vlaanderen binnenkomen. De uitbraak gaat er dus nog verder. Aangezien het aantal meldingen een vertekend beeld kan geven van het werkelijke aantal besmettingen, is het nog niet mogelijk een voorspelling te doen over hoe lang de uitbraak zal doorgaan.

Bij de meerderheid van de meldingen (55%) in Oost-Vlaanderen ging het om jongvolwassenen van 18-24 jaar. De studentenpopulatie van Gent blijkt dan ook de belangrijkste getroffen groep te zijn. Het aantal meldingen bij kinderen is wellicht een onderschatting. Bof verloopt

bij hen meestal milder en zonder de typische symptomen, zodat veel gevallen wellicht niet als bof herkend worden.

Ook uit de andere Vlaamse provincies kwamen meldingen van bof. Een 30-tal in West-Vlaanderen, een 30-tal in Antwerpen en een 15-tal in Vlaams-Brabant. Buiten Oost-Vlaanderen is er dan ook geen sprake van een concentratie of cluster, al geldt ook hier dat het aantal meldingen een onderschatting is van het werkelijke aantal besmettingen. Het gaat in deze provincies om individuele gevallen, al dan niet na contact met besmette personen uit Gent. Bij de gevallen uit Vlaams-Brabant waren er 6 studenten van de KULeuven, wat kan wijzen op besmetting na contact met studenten uit Gent. Ook hier is er nog geen sprake van een cluster.

■ Type en bron

Het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) heeft van een dertigtal besmette personen speekselstalen onderzocht. Het bofvirus dat circuleert blijkt van het type "genotype G5" te zijn. Deze zogenaamde "Groningse variant" verspreidde zich eind 2010 en in 2011 over heel Nederland en is ook het meest voorkomende subtype bij de recente bofmeldingen in Nederland. Het lijkt dan ook aannemelijk dat de bron van de Gentse uitbraak in Nederland ligt. Het virus is wellicht via contacten tussen Gentse en Nederlandse studenten verspreid geraakt. Helemaal zeker is dat niet.

■ Verloop van de ziekte

Via vragenlijsten heeft het Agentschap Zorg en Gezondheid informatie ingewonnen over het verloop van de ziekte.

De jongvolwassenen die met deze bofvariant besmet raakten, waren over het algemeen behoorlijk ziek. De meesten waren een week niet in staat te

studeren of te werken. Er werden ook een aantal ernstiger complicaties gemeld: 11 gevallen van orchitis, 2 gevallen van meningitis en 2 gevallen van pancreatitis. Er is ook 1 geval van pericarditis gemeld, waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was.

■ Vaccinatie

Uit de bevraging van het Agentschap bleek dat het merendeel van de besmette jongvolwassenen in Oost-Vlaanderen volledig gevaccineerd was (2 dosissen van het mazelen-bof-rubella-vaccin). Dat zij toch besmet raakten, toont aan dat het bofvaccin niet bij iedereen aanslaat en niet altijd een blijvende bescherming biedt. Vroeger onderzoek en uitbraken in het buitenland hebben aangetoond dat de bescherming afneemt na verloop van jaren; er is ook al aangetoond dat van de drie componenten van het MBR-vaccin, de bofcomponent iets minder immunogeen is.

Bovendien ligt bij de leeftijdsgroep van jonge twintigers de algemene vaccinatiegraad te laag om circulatie van het virus te beletten. Minder dan 80% van deze leeftijdsgroep kreeg de 2 aanbevolen dosissen van het MBR-vaccin. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is een vaccinatiegraad van 90 à 92% nodig om de circulatie van bof te doorbreken. De combinatie van een te lage vaccinatiegraad met een afnemende bescherming in de tijd van het vaccin maakt deze uitbraak mogelijk.

Onder studenten kan het virus zich ook nog eens gemakkelijk verspreiden omdat zij veel en dicht contact met elkaar hebben.

Er zijn geen aanwijzingen dat het vaccin minder goed zou werken tegen de bofvariant die nu in omloop is dan tegen andere bofvarianten. Bij wie volledig gevaccineerd is en toch ziek wordt, zal de ziekte over het algemeen ook milder zijn dan bij wie niet gevaccineerd werd.

■ Maatregelen

Voor een uitbraak blijven de adviezen:

- Wie ziek is, moet minstens 5 dagen thuisblijven om besmetting van andere personen zo veel mogelijk te vermijden.
- Wie niet de twee vaccinosissen heeft ontvangen kan, zeker bij contact met besmette personen, een inhaalvaccin vragen aan de huisarts.
- Hand voor de mond houden bij hoesten en een goede handhygiëne helpen ook bij het voorkomen van de verspreiding van infectieziekten.

Om zulke uitbraken te voorkomen, blijft de belangrijkste maatregel het optrekken van de vaccinatiegraad.

Een hoge vaccinatiegraad voor beide aanbevolen dosissen van het MBR-vaccin (op 12 maanden en in het 5de leerjaar) zorgt ervoor dat het virus niet meer circuleert. Dit biedt groepsimmunitet voor personen die niet gevaccineerd zijn of voor wie het vaccin onvoldoende bescherming biedt. Op de gezondheidsconferentie in april heeft Vlaams minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin een nieuwe gezondheidsdoelstelling voor vaccinaties met bijhorend actieplan voorgesteld. Een van de subdoelstellingen daarbij is om tegen 2015 voor het MBR-vaccin op beide aanbevolen vaccinatiemomenten een vaccinatiegraad van 95% te halen.

Meer info :

<http://www.zorg-en-gezondheid.be>

Bofepidemie in een school in Ganshoren, Brussel

Eind april 2012 (week 17) is een bofepidemie uitgebroken in een school in Ganshoren, Brussel. Het ging vooral om kinderen uit het tweede jaar van de basisschool. Tot 10 juni werden 15 kinderen besmet, waarvan 10 in dezelfde klas, 2 in andere klassen van het tweede jaar, 1 in het 3de jaar, 1 in het 4de jaar en 1 in de kleuterklas. De piek werd bereikt in week 19 met 8 gevallen. Alle kinderen waren afkomstig uit drie Brusselse gemeenten: Ganshoren, Sint-Agatha-Berchem en Koekelberg. Er waren geen complicaties of ziekenhuisopnames. De symptomen betroffen een uni- of bilaterale parotitis met koorts. In 3 gevallen was er sprake van een aantasting van de speekselklieren in de mondholte.

Één geval werd bevestigd met een PCR van een speekselstaal (met ook positieve IgM en IgG). Negen van de 15 kinderen waren gevaccineerd met één dosis.

Alle ouders van de school ontvingen via het CLB een brief, en de kinderen van het secundair onderwijs die contacten hadden met de kinderen uit het basis- of kleuteronderwijs kregen de nodige informatie.

■ Meldingsplicht

Bof is voortaan ook in de Franse Gemeenschap en in Brussel een meldingsplichtige infectieziekte.

Elk geval moet binnen de 24u gemeld worden aan de medisch inspecteur van de Franse Gemeenschap (tel 070/246.046 of via www.sante.cfwb.be, klikken op “déclaration des maladies transmissibles”).

In Brussel kan gemeld worden op: https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion_nl.aspx

Bron

Gegevens van de *Inspection d'hygiène de la Direction générale de la santé*
<http://www.sante.cfwb.be/>

De Franse Gemeenschap (Decreet van 14/07/2011) voorziet bij een bofbesmetting :

- verwijdering uit de school tot volledige genezing
- vaccinatie met het MBR-vaccin van alle leerlingen/studenten in de klas waarvan de vaccinatiestatus onbekend of onvolledig is
- informatie voor de ouders en de leerlingen/studenten.

Meldingsplicht voor bof in Vlaanderen

In het kader van het in kaart brengen van de bofepidemie in Vlaanderen in 2012 heeft het Agentschap Zorg en Gezondheid bof opgenomen in de lijst van de te melden infectieziekten onder de noemer “infectieziekten met een epidemische verheffing”. Concreet betekent dit dat artsen en laboratoria bij een vermoeden van bof dit moeten melden aan de arts infectieziektebestrijding in elke provincie.

Meer info

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/bof/>

Seizoensgriep

De zoektocht naar meer immunogene griepvaccins

De meest gebruikte griepvaccins zijn trivalente, geïnactiveerde split- of subunitvaccins. Deze vaccins bieden een degelijke bescherming bij kinderen en volwassenen. Voor oudere volwassenen (≥ 65 jaar) en kwetsbare personen (chronische ziekten, diabetici, immuundeficiënte personen) is er nood aan meer immunogene vaccins. Toevoegen van adjuvantia (olie-in-water emulsie) of intradermale injectie lijkt het immuunantwoord op een standaarddosis griepvaccin te verhogen. Voor jonge kinderen bieden levend verzwakte vaccins een bredere 'priming' van het immuunsysteem.

De meest effectieve strategie om griep te voorkomen is jaarlijkse vaccinatie. Sinds vele jaren wordt griepvaccinatie aanbevolen voor personen met een verhoogd risico op ernstige complicaties van griepinfectie. Internationaal bestaat een trend om de indicaties voor griepvaccinatie te verruimen. Zo wordt in de VSA de jaarlijkse griepvaccinatie sinds 2010 aanbevolen voor alle personen ouder dan 6 maanden [Fiore, 2010].

■ Antigenische variabiliteit influenzavirus

Een belangrijke en blijvende uitdaging voor de productie van griepvaccins is de antigenische variabiliteit van het influenzavirus. Om hieraan tegemoet te komen, vergaderen vertegenwoordigers van het *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)

tweemaal per jaar over de samenstelling van het seizoensgriepvaccin voor het noordelijk en het zuidelijk halfrond. Op basis van de meest recente surveillancegegevens van het GISRS worden de influenzastammen geselecteerd die in het volgend seizoensgriepvaccin zullen worden opgenomen.

In februari 2012 werd de samenstelling van het griepvaccin voor het winterseizoen 2012-2013 (noordelijk halfrond) als volgt vastgelegd: een A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus, een A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like virus, een B/Wisconsin/1/2010-like virus (van de B/Yamagata-lijn).

Om de productie van griepvaccins

mogelijk te maken, gebeurt de selectie van de vaccinstammen doorgaans 9 tot 12 maanden voor de aanvang van het griepseizoen. In deze periode kan nog een nieuwe driftvariant opduiken, waardoor de stammen in het vaccin kunnen verschillen van de circulerende virusstammen. Deze 'mismatch' leidt tot een geringere effectiviteit van het vaccin.

In de 31 seizoensgriepjaren van 1980-1981 tot 2011-2012 werd de vaccinsamenstelling elf maal gewijzigd voor de influenza A/H1N1 component, negentien maal voor de A/H3N2 component en vijftien maal voor de influenza B component.

Influenzavirussen, een korte situering.

De jaarlijkse griep-epidemieën bij de mens worden veroorzaakt door influenza A en B virussen. Het erfelijk materiaal van influenzavirussen omvat 8 separate RNA segmenten die coderen voor 11 eiwitten die instaan voor de structuur en de replicatie van het virus. De twee oppervlakte-eiwitten haemagglutinine (HA) en het neuraminidase (NA) zijn de belangrijkste doelwitten van de beschermende humorale immuniteit. Dieper in de mantel bevinden zich nog de matrixeiwitten M1 en M2, en rond de RNA-segmenten bevindt zich het nucleoproteïne (NP).

De **influenza A virussen** worden geklasseerd in subtypen op basis van de belangrijkste oppervlakte-antigenen HA en NA. Sinds 1977 circuleren bij de mens twee influenza A subtypen, A/H1N1 en A/H3N2. Van de **influenza B virussen** induceren twee verschillende genetische lijnen humane pathologie, met name de Yamagata- en de Victoria-lijn.

Nieuwe influenza A virusvarianten ontstaan op basis van antigenische drift en antigenische shift. **Antigenische drift** is het gevolg van puntmutaties en recombinaties die optreden tijdens de virale replicatie. Dit fenomeen ligt aan de basis van de veranderingen die regelmatige herzieningen van de seizoensgriepvaccins noodzakelijk maken. **Antigenische shift** is een veel ingrijpender fenomeen dat kan leiden tot griep-epidemieën. Shift treedt op wanneer twee verschillende influenzavirussen eenzelfde cel infecteren en daarin hun genetisch materiaal (8 gensegmenten) herschikken (reassortment). Op deze wijze kan een humaan seizoensgriepvirus plots haemagglutinine, neuraminidase en eventueel nog andere genen van een hoogpathogeen vogelgriepvirus verwerven. Het pandemisch griepvirus van 2009 (influenza A/H1N1pdm09) bevat een combinatie van genen die werden aangetroffen bij de mens, het varken en bij vogels.

■ Verschillende types griepvaccins

Trivalente geïnactiveerde vaccins (TIV)

De meeste seizoensgriepvaccins zijn trivalente geïnactiveerde vaccins (*trivalent inactivated vaccines*, TIV). Zij bevatten 15 µg HA van elk van de influenzastammen die in het vaccin zijn opgenomen (in 2012, A/H1N1, A/H3N2 en B).

De griepvirussen die worden verwerkt in seizoensgriepvaccins worden gekweekt in geëmbryoneerde kippeneieren. Eén kippenei levert materiaal voor ongeveer 1 vaccindosis met 15µg HA van elk van de drie geselecteerde virusstammen (A/H1N1, A/H3N2 en B).

De zaaistammen van de influenza B component worden gewoonlijk bereid op basis van veldisolaten die goed groeien in geëmbryoneerde kippeneieren. Omdat de meeste natuurlijk voorkomende influenza A stammen niet gedijen in kippeneieren, zijn ze niet meteen geschikt voor vaccinproductie. Daarom worden de RNA-segmenten die coderen voor het HA en het NA van het wild-type influenzavirus, samengebracht met de 6 overige RNA-segmenten van een laboratoriumvirusstam die wel goed groeit in kippenembryo's (PR8 influenza A virus). De creatie van deze productiestammen gebeurt in gespecialiseerde laboratoria in het New York Medical College, het National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC-UK) en de vaccinproducent CSL in Australia.

Griepvirussen, geïsoleerd uit kippen-eieren, worden eerst chemisch geïnactiveerd en vervolgens door een detergensbehandeling gefragmenteerd. Naargelang de graad van zuivering van de fragmenten bekomt men een **splitvirusvaccin** of een **subunitvaccin**. Het subunitvaccin is het meest zuivere product dat vrijwel uitsluitend uit HA-moleculen bestaat en een beetje NA. Het splitvaccin bevat naast HA en NA ook

nog matrixeiwitten en nucleoproteïne. Van split- en subunitvaccins wordt geëist dat zij per vaccindosis 15 µg HA van elk van de geselecteerde virusstammen bevatten.

Een volledig virus (whole virus) vaccin bekomt men wanneer geïnactiveerd virus intact wordt gelaten en niet wordt gefragmenteerd. Whole virus vaccins waren de eerste griepvaccins die werden gebruikt. Zij waren zeer immunogeen en effectief, maar werden omwille van hun reactogeniciteit (bijwerkingen, vooral bij kinderen) vervangen door de meer gezuiverde split- en subunitvaccins.

In sommige landen (o.m. in Rusland) worden nog whole virus vaccins geproduceerd en gebruikt. Ook in de strijd tegen pandemische griepvirussen (H5N1 en H1N1pdm09) werden whole virus vaccins ingezet.

Al deze vaccins of vaccinformaten bevatten gedood (geïnactiveerd, geheel of gefragmenteerd) griepvirus en kunnen dus zelf nooit een griepinfectie veroorzaken. In sommige gevallen induceren zij lichte koorts of spierpijn die onterecht als een griep worden beschouwd. Bovendien beschermt een griepvaccin enkel tegen griep en blijven gevaccineerde personen nog steeds vatbaar voor infectie door andere respiratoire pathogenen (rhinovirus, adenovirus, RSV, humaan metapneumovirus,...). Deze infecties worden door patiënten vaak als griep aanzien, waardoor het vertrouwen in griepvaccins onterecht vermindert.

Levend verzwakt griepvaccin (LAIV)

Een levend verzwakt griepvirusvaccin (LAIV, *Live Attenuated Influenza Virus*) wordt sinds 2003 in de VSA gebruikt voor vaccinatie van personen van 2 tot 49 jaar oud. Het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft dit vaccin goedgekeurd voor personen van 2 tot 18 jaar. Het wordt intranasaal toegediend via een verstuivertje (*spray device*).

Deze levend geattenueerde virussen worden geproduceerd door elke geselecteerde virusstam (WGO-selectie) te reassorteren met een bijzondere virusstam (cold-adapted influenza A/Ann Arbor/6/1960) die replicateert in de nasopharynx bij 25°C, maar niet bij hogere temperaturen dieper in de luchtwegen.

Dit vaccin kan in tegenstelling tot de TIV wel een lichte griepinfectie (lichte koorts, neusloop, neuscongestie en lichte keelpijn) uitlokken.

■ Verschillende productiemethodes

Ondanks het lange productieproces (tot 8 maanden) blijft de vaccinindustrie nog steeds overwegend op kippeneieren beroep doen. Sinds enige tijd worden griepvirussen ook geproduceerd in **celcultuur**. Het bedrijf dat hierin het verst is gevorderd is Baxter, maar ook andere producenten (zoals Novartis, SanofiPasteur MSD, GSK,...) exploreren deze technologie.

Voordelen van de productie in celcultuur zijn: de onafhankelijkheid van de voorraad en de productie van bevruchte kippeneieren, de mogelijkheid om direct wild-type virussen te gebruiken in plaats van reassortanten die op eieren groeien, geringere kans op microbiële contaminatie, inkorten van het productieproces met ± 10 weken, geen kans meer op allergie tegenover kippeneieren.

■ Adjuvantia

Aan seizoensgriepvaccins worden doorgaans geen adjuvantia toegevoegd omdat de meest gebruikte adjuvantia, aluminiumhydroxide of aluminiumfosfaat, de immunogeniciteit van griepvaccins niet of nauwelijks verhogen. Nochtans zou het nuttig zijn om de sterkte en de duur van de immunoreactie opgewekt door traditionele griepvaccins te verbeteren.

Beschermende antilichaamspiegels blijven meestal niet langer dan één seizoen aanwezig. Bij oudere personen (≥ 65 jaar) is de kwaliteit van het geïnduceerde immuunantwoord bovendien minder goed dan bij kinderen of jonge volwassenen; de antilichaamtiter bereiken minder hoge piekwaarden en dalen sneller. Daardoor is de beschermingsgraad van griepvaccins bij ouderen niet optimaal.

In de voorbije jaren is gebleken dat olie-in-water (O/W) emulsies de immunogeniciteit van griepvaccins kunnen verbeteren. Toevoeging van een O/W emulsie op basis van squaleen (MF59, ontwikkeld door Chiron-Novartis) heeft een gunstig effect op de immunogeniciteit van seizoensgriepvaccins. Sinds 1997 is het MF59-geadjuvanteerde griepvaccin van Novartis beschikbaar in Europa (Fluad) en wordt het in tal van Europese landen

gebruikt voor de vaccinatie van oudere volwassenen (≥ 65 jaar). Klinische studies en jarenlange praktijkervaring tonen dat Fluad veilig is en goed wordt getolereerd.

Omwille van de pandemische dreiging van het hoogpathogene H5N1 vogelgriepvirus en met het oog op een dosisreductie bij de productie van pandemische vaccins, exploreerden GSK en SanofiPasteur het effect van O/W emulsies op de immunogeniciteit van griepvaccins. De resultaten van de klinische studies toonden aan dat deze geadjuvanteerde kandidaat pandemische vaccins veilig en immunogeen waren. Op basis van de goede resultaten die werden bekomen met een H5N1-vaccin, ontwikkelde GSK het vaccin Pandemrix dat werd ingezet in de strijd tegen het H1N1pdm2009 virus en dat wereldwijd aan tientallen miljoenen personen werd toegediend.

■ Alternatieve toedieningswegen

Niet alleen door toevoeging van adjuvantia, maar ook door het gebruik van een alternatieve toedieningsweg kan de immunogeniciteit van een vaccin worden verhoogd.

SanofiPasteur ontwikkelde een griepvaccin voor **intradermale toediening** (Intanza™). Het verkreeg in 2009 een Europese goedkeuring (*marketing authorisation*). De entstof (0,1 ml) wordt $\pm 1,5$ mm diep in de huid ingespoten met een voorgevulde spuit die is uitgerust met een speciaal ontwikkelde microneaald. Deze microneaald zorgt voor een minimaal invasief karakter en een gestandaardiseerde depositie van de entstof in de dermis.

Tabel 1. Overzicht van courant gebruikte griepvaccins merknamen (in alfabetische volgorde)

Merksnaam	Producent	Vaccin type	Productie in	Adjuvans	Afleveringsvorm	Leeftijdsgroep	Toedieningsweg*
a-Rix™	GSK	TIV split virus	kippenembryo	geen	Spuitampul 0.5 ml	≥ 6 maanden	IM
Agrippal™	Novartis	TIV subunit	kippenembryo	geen	Spuitampul 0.5 ml	≥ 6 maanden	IM
Fluad™	Novartis	TIV subunit	kippenembryo	MF59 (olie-in-water)	Spuitampul 0.5 ml	Oudere personen	IM
Flumist™	Medimmune-AstraZeneca	Levend verzwakt virus	kippenembryo	geen	Neussprayer 0.2 ml	2 – 18 jaar (EMA)	IN
Fluzone™	SanofiPasteur MSD	Geïnactiveerd split virus - $60\mu\text{g HA}^\circ$	kippenembryo	geen	Spuitampul 0.5 ml Spuitampul 0.5 ml	≥ 65 jaar ≥ 6 maanden	IM IM
Inflexal V™	Janssen-Cilag	Subunit-virosoom	kippenembryo				
Influvac S™	Solvay - Abbott	Geïnactiveerd subunit	kippenembryo	geen	Spuitampul 0.5 ml	≥ 6 maanden	IM
Intanza™ 9 μg	SanofiPasteur MSD	Geïnactiveerd split virus - $9\mu\text{g HA}^\circ$	kippenembryo	geen	Microinjectie-systeem 0.1 ml	18 – 59 jaar	ID
Intanza™ 15 μg	SanofiPasteur MSD	Geïnactiveerd split virus - $15\mu\text{g HA}^\circ$	kippenembryo	geen	Microinjectie-systeem 0.1 ml	≥ 60 jaar	ID
Preflucel™	Baxter	Geïnactiveerd split virus	Vero cellen	geen	Spuitampul 0.5 ml	≥ 6 maanden	IM
Vaxigrip™	SanofiPasteur MSD	Geïnactiveerd split virus	kippenembryo	geen	Spuitampul 0.5 ml	≥ 6 maanden	IM

* ID: intradermaal; IM: intramusculair; IN: intranasaal.

$^\circ$ HA: haemagglutinine; een griepvaccin bevat normaliter $15\mu\text{g}$ haemagglutinine van elk van de drie virusstammen A/H1N1, A/H3N2 en B.Fluzone (high dose) bevat $60\mu\text{g}$ van elk haemagglutinine.

In het rood zijn de vaccins die op 31/8/2012 beschikbaar waren op de Belgische markt.

Tabel 2. Dosering en vaccinatieschema in functie van de leeftijd

Leeftijd	Vaccinatiestatus	Dosering	Interval tussen 2 dosissen
6 maanden tot 3 jaar	Nooit gevaccineerd tegen griep	2 maal halve dosis 0,25 ml	4 weken
	Ooit gevaccineerd	1 maal halve dosis 0,25 ml *	
3 tot 8 jaar	Nooit gevaccineerd tegen griep	2 dosissen van 0,5 ml *	4 weken
	Ooit gevaccineerd	1 dosis van 0,5 ml	
≥ 9 jaar	Ongeacht vaccinatiestatus	1 dosis van 0,5 ml	

* Afhankelijk van de producent - Raadpleeg bijsluiter

■ Bescherming door seizoensgriepvaccins

Een griepvaccin moet in de eerste plaats antilichamen tegen het HA opwekken. Dit is immers het enige mechanisme dat zorgt voor een directe en steriliserende immuniteit tegen het griepvirus.

Op basis van een studie uit 1972 waarin gezonde volwassenen werden blootgesteld aan infectieus griepvirus, werd een merker voor bescherming gedefinieerd die tot vandaag wordt gebruikt (Hobson, 1972). Omdat in deze studie een hemagglutinatie-inhibitietiter (HAI-titer) van 1/36 bleek overeen te komen met 50% reductie van de infectie, wordt sindsdien een HAI-titer van $\geq 1/40$ beschouwd als een correlaat voor bescherming tegen griepinfectie.

Recente studies tonen evenwel aan dat een HAI-titer van 1/40 geen correcte maat is voor bescherming bij kinderen en oudere personen. Met een HAI-titer van 1/40 bleken slechts 22% van een groep kinderen beschermd te zijn tegen griepinfectie. Om 50 % reductie van infectie te bekomen was een titer van 1/110 nodig. Gravenstein en medewerkers stelden vast dat van 72 gevaccineerde oudere personen met een gedocumenteerde griepinfectie, 60% HAI-titers had van $\geq 1/40$ en 31% HAI-titers van $\geq 1/640$ vier weken na vaccinatie.

Deze vaststellingen tonen aan dat de HAI-titer geen perfecte maat is voor

de bescherming tegen griepinfectie en dat andere elementen van het immuunantwoord geïnduceerd door vaccinatie of natuurlijke ziekte een rol moeten spelen. In de eerste plaats wordt hierbij gedacht aan het cellulair immuunantwoord en meer bepaald de T-cel immuniteit die wordt opgewekt door vaccinatie of ziekte (Schotsaert, 2012).

Volgens de huidige kwaliteitsnorm (Tabel 3) induceren TIV (geïnactiveerde split of subunit griepvaccins) een adequaat immuunantwoord bij de meeste gevaccineerde personen (kinderen, volwassenen en ouderen): met een HAI-titer $\geq 1/40$ bieden zij bescherming tegen infectie.

De beschermingsgraad (*vaccine effectiveness*) van een seizoensgriepvaccin is des te beter naarmate de virusstammen die zijn opgenomen in het vaccin overeenkomen met de circulerende virusstammen. Wanneer vaccinstammen en circulerende stammen antigenisch identiek zijn, voorkomen TIV 70-90% van de laboratorium-geconfirmeerde influenzaziekten bij gezonde volwassenen beneden 65 jaar. Wanneer vaccinstammen en circulerende stammen verschillen, ligt de doeltreffendheid van griepvaccins lager. Bij oudere volwassenen en bij personen met belangrijke morbiditeit (cardiaal, pulmonair, diabetes enz.) bieden griepvaccins een minder goede

Tabel 3. Criteria voor de jaarlijkse update van humane seizoensgriepvaccins.

CHMP (Europees) hanteert drie criteria om de antilichaamreactie tegen griepvaccins te beoordelen:

- Seroconversiegraad: het percentage personen (sera) met een negatieve prevaccinatie HAI titer en een post-vaccinatietiter van $\geq 1:40$ of, voor sera met een positieve prevaccinatietiter, minstens een viervoudige toename van de HAI-titer.
- Seroprotectiegraad: het percentage personen die een postvaccinatie HA-titer bereiken van minstens 1:40.
- "Mean geometric titer ratio": de "mean geometric" titerverhoging.

	Personen van 18-60 jaar	Personen ≥ 60 jaar
Seroconversiegraad	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$
Seroprotectiegraad	$\geq 70\%$	$\geq 60\%$
Geometric mean titer ratio	≥ 2.5	≥ 2.0

Voor de goedkeuring van een seizoensgriepvaccin moet aan minstens één van deze criteria worden voldaan.

bescherming, zelfs bij een perfecte match tussen vaccin- en circulerende stammen.

■ Verhogen beschermend vermogen

Om het beschermend vermogen van vaccins te verhogen, bij uitstek voor diegenen die het grootste risico lopen op ernstige verwickelingen van een griepinfectie, wordt gezocht naar methoden om de immunogeniciteit van griepvaccins te verhogen.

- Vaccins op basis van **volledig geïnactiveerd griepvirus** (*whole inactivated virus*) zijn meer immunogeen dan split- of subunitvaccins. Deze eigenschap berust op de aanwezigheid in het vaccin van een breder spectrum aan virale eiwitten (NP, matrixeiwitten, enz.) en viraal RNA. Deze componenten, die niet langer aanwezig zijn in split- en subunitvaccins, zijn endogene adjuvantia die het aangeboren immuunsysteem flink stimuleren en daardoor zorgen voor een sterker adaptief immuunantwoord (meer antistoffen en T-cellen).
- Deze activatie van het aangeboren immuunsysteem wordt ook bekomen door het gebruik van **adjuvantia**. Door olie-in-water emulsies (MF59, AS03, AF03) aan split- of subunitvaccins toe te voegen, worden meer granulocyten en macrofagen naar de injectieplaats getrokken en worden daar meer signaal moleculen geproduceerd. Dat zorgt voor een betere recrutering en activering van cellen die de vaccin-antigenen opnemen en presenteren aan T-lymfocyten. Het eindresultaat van dit proces is een sterker humoraal (HAI-titers) en cellulair immuunantwoord (helper T-cel reacties).
- De immunogeniciteit van een antigen (peptide of recombinant eiwit) kan ook worden verhoogd door het te koppelen aan een virosoom. **Virosomen** zijn sferische vesikels met een diameter van

ongeveer 150 nm die zijn opgebouwd uit een lipidenmembraan met daarin de membraaneiwitten van een virus. Een bijzonder type van virosomen zijn de *immunostimulating reconstituted influenza virosomes* of IRIV. Deze bevatten het hemagglutinine van influenza en danken hun adjuvant effect aan hun partikelstructuur en de eigenschappen van het hemagglutinine. Andere eiwitten kunnen aan deze IRIVs worden gekoppeld en winnen daardoor aan immunogeniciteit. Humane vaccins die gebruik maken van de virosoomtechnologie (IRIV) zijn het influenzavaccin Inflexal (Berna Biotech/Crucell Solvay) en het hepatitis A vaccin Hepaxal (Berna Biotech/Crucell).

- De huid vormt een eerstelijnsbarrière tegen het binnendringen van vreemde agentia en micro-organismen. De huid kan worden beschouwd als het grootste immuunorgaan van het lichaam. Door de aanwezigheid van grote aantallen gespecialiseerde cellen, Langerhanscellen en macrofagen, is de huid beter uitgerust dan de meeste andere weefsels om antigenen op te sporen en via een efficiënter aangeboren immuunreactie ook een sterker adaptief immuunantwoord te induceren en te onderhouden. **Intradermale vaccinatie** is daarom de meest directe en efficiëntste toegangsweg tot het immuunsysteem.

Klinische studies bij volwassenen van 18-60 jaar en ≥ 60 jaar hebben aangetoond dat intradermale toediening van 15 μg HA (seizoensgriepvaccin) een sterker immuunantwoord induceert dan het controleproduct dat intramusculair werd toegediend. Bij volwassen (18-60 jaar) induceerde 9 μg HA intradermaal een even sterk immuunantwoord als 15 μg intramusculair (Leroux-Roels, 2008).

- **Het levend verzwakt griepvirusvaccin** (*live attenuated influenza vaccine of LAIV*) dankt zijn doeltreffendheid aan het feit dat het een milde, dikwijls subklinische infectie induceert die

een breder scala aan immunologische fenomenen uitlokt dan geïnactiveerde griepvaccins.

LAIV is het efficiëntst bij kinderen en beduidend minder bij volwassenen. Dit verschil is wellicht toe te schrijven aan het feit dat (vooral jonge) kinderen nog geen immuniteit hebben tegen het griepvirus, waardoor een blootstelling aan het LAIV een infectie induceert en als gevolg daarvan een reeks immunologische reacties op gang brengt, waaronder de inductie van antistoffen gericht tegen HA. Volwassenen hebben doorgaans reeds een immuniteit tegen griep ontwikkeld en beschikken daardoor over zowel antistoffen tegen HA (en andere componenten van het virus) als over influenza-specifieke T-lymfocyten. Een nasale instillatie van LAIV zal bij hen geen of slechts een bijzonder zwakke infectie induceren, waardoor ook de immuunreactie (HAI-titerverhoging) zeer beperkt is.

■ Besluit

Er bestaan verschillende formaten en formuleringen van seizoensgriepvaccins. De meest gebruikte griepvaccins zijn trivalente, geïnactiveerde split- of subunitvaccins. Deze vaccins bieden een degelijke bescherming bij kinderen en volwassenen (ook zwangere vrouwen). Ook aan oudere volwassenen (≥ 65 jaar) en kwetsbare personen (chronische ziekten, diabetici, immuundeficiënte personen) bieden TIV bescherming tegen griepinfectie. Voor deze bijzondere groepen is er echter nood aan meer immunogene vaccins. Toevoegen van adjuvantia (olie-in-water emulsie) aan griepvaccins of intradermale injectie lijkt het immuunantwoord op een standaarddosering griepvaccin te verhogen. Gecontroleerde, dubbelblinde studies die de beschermingsgraad van een verbeterd vaccin vergelijken met dat van het standaard (TIV) vaccin, zijn nodig om de superioriteit van het nieuwe

product aan te tonen. LAIV lijken eerder aanbevolen voor kinderen omdat zij vooral in deze leeftijdsgroep een goede bescherming induceren en een bredere "priming" van het immuunsysteem (niet alleen antistoffen maar ook een T-cel antwoord) dan TIV.

*Prof Geert Leroux-Roels
Centrum voor Vaccinologie - UGent*

Referenties

- Black S, Nicolay U, Vesikari T et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(12), 1081-1085 (2011).
- Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(3), 245-251 (1994).
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR. Recommendations and reports* 2010;59:1-62.
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *The Journal of hygiene*, 70(4), 767-777 (1972).
- Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, Seiberling M, Weber F, Salamand C, Leroux-Roels G. Seasonal influenza vaccine delivered via intradermal microinjection: randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008;26:6614-6619.
- Schotsaert M, Saelens X, Leroux-Roels G. Influenza vaccines: T cell responses deserve more attention. *Exp Rev Vaccines*, 2012 (in press)

Vaccinatie tegen seizoensgriep in 2012

De doelgroepen om te vaccineren tegen de seizoensgriep zijn in 2012-2013 dezelfde als vorig jaar.

We herinneren aan de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad.

De HGR beveelt hierbij aan dat de volgende groepen van personen in dalende volgorde voorrang moeten krijgen voor de vaccinatie tegen seizoengebonden influenza:

- Groep 1: personen met risico voor complicaties, d.w.z.:
 - zwangere vrouwen die in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap zijn op het ogenblik van het griepseizoen. Zij worden gevaccineerd vanaf het tweede trimester van de zwangerschap
 - alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen (inclusief ernstig astma), het hart (uitgezonderd hypertensie), de lever, de nieren, aan metabole aandoeningen (inclusief diabetes), aan neuromusculaire aandoeningen of aan immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)
 - alle personen vanaf 65 jaar
 - alle personen die in een instelling opgenomen zijn
 - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige aspirinetherapie ondergaan.
- Groep 2: alle personen werkzaam in de gezondheidssector
- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als
 - de risicopersonen van groep 1
 - kinderen jonger dan 6 maanden.

Daarnaast is het ook zinvol om alle personen tussen 50 en 65 jaar te vaccineren, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden. Naast het verhoogde risico dat ze complicaties bij griep ontwikkelen door hun leeftijd, bestaat er immers ook één kans op drie dat ze tenminste één factor vertonen die het risico op complicaties nog verhoogt. Het gaat vooral om personen die roken, excessief drinken en/of zwaarlijvig (BMI>30) zijn.

Gezien het risico op gelijktijdige circulatie van stammen van dierlijke en menselijke origine in België, zal de vaccinatie tegen de seizoensgebonden griep aan bepaalde beroepsgroepen worden aangeboden om het risico van virale reassortering (de uitwisseling van genetisch materiaal tussen dierlijke en de menselijke influenzavirussen) te vermijden. Deze groepen zijn: beroepsfokkers van gevogelte en varkens alsook hun familieleden die onder hetzelfde dak wonen; en personen die door hun beroep met levend gevogelte en levende varkens in contact komen.

De Folia Pharmacotherapeutica van juli-augustus 2012 stelt het volgende :

« Zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester vormen één van de risicogroepen. Recente observationele studies leveren bijkomende gegevens dat vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester veilig is voor de foetus: er waren geen aanwijzingen van een verhoogd risico van vroeggeboorte of doodgeboorte door de vaccinatie. Een mogelijk beschermend effect van de vaccinatie tegen prematuriteit of doodgeboorte, zoals in deze studies wordt gesuggereerd, vereist bevestiging door bijkomend onderzoek ».

OPZET VAX INFO

Het vaccintegen deseizoensgriep 2012-2013 verschilt van dat van vorig jaar.

Het pandemisch influenzavirus A/H1N1 (A/California/7/2009) blijft voor het komende seizoen aanwezig in de beschikbare vaccins. De twee andere componenten (A/Victoria/361/2011 en B/Wisconsin/1/2010) verschillen t.o.v. vorig seizoen.

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2012-2013 zijn: α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influxac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/12).

Intanza® moet intradermaal worden toegediend. α -Rix®, Agrippal®, Inflexal V®, Influxac S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur intramusculair toegediend; subcutane toediening kan overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals bij behandeling met anticoagulantia.

Bronnen

- Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2011-2012. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad n° 8750. <http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19072592.pdf>
- Influenza 2012-2013, Folia Pharmacotheapeutica juli 2012. <http://www.BCFI.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F39N07C>

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.

Experten worden voor hun medewerking niet 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.

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat, via www.vaxinfo.org

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