



Griep

Vaccin 2014-2015

De griepvaccins voor het komende seizoen hebben een andere samenstelling dan die van het voorbije seizoen.

De vaccins bevatten nog steeds de stam influenza A/H1N1 van de pandemische griep van 2009. De stam A/H3N2 verschilt van die van het vaccin 2013-2014.

De samenstelling van het vaccin 2014-2015 is de volgende:

- A/California/7/2009 (H1N1) (of verwante stam)
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (of verwante stam)
- B/Massachusetts/2/2012 (of verwante stam).

Voor de tetravalente vaccins die twee B-stammen bevatten, blijft de vierde stam B/Brisbane/60/2008 (of verwante stam).

In België worden enkel volgende trivalente vaccins op de markt gebracht :

- α -Rix® (intramusculair),
- Influvac S® (intramusculair),
- Intanza® (intradermaal),
- Vaxigrip® (intramusculair).

De subcutane toediening wordt gebruikt wanneer er tegenindicaties bestaan voor een intramusculaire insputing, bijvoorbeeld bij een antistollingsbehandeling.

Inhoud

- Griep p. 1 - 2 ▶
 - Vaccin tegen seizoensgriep p. 2-3 ▶
 - Hoge Gezondheidsraad p. 3 - 4 ▶
 - Hoge Gezondheidsraad p. 4 - 5 ▶
 - HPV-vaccinatie p. 6 - 7 ▶
 - Veiligheid p. 7 - 10 ▶
 - Veiligheid van vaccins p. 10 - 12 ▶
 - Vraag/Antwoord p. 12 ▶
- Inhoud**
- Vaccin 2014 - 2015**
 - Een overzicht van ongewenste effecten**
 - Inhaalvaccinaties**
 - Vaccinatie tegen hepatitis A**
 - Schema met twee dosissen**
 - Verregaande controles**
 - Pandemisch griepvaccin en narcolepsie**
 - Hepatitis B**

Voor de praktijk

Volgens de Belgische aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad dient voorrang te worden gegeven aan risicogroepen die een verhoogd risico op complicaties hebben bij een griepinfectie. Deze risicogroepen zijn dezelfde als in voorgaande seizoenen. Het gaat om volgende groepen, in dalende prioriteit:

- 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 immuniteitsstoornissen (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;
- personen die door hun beroep met levend gevogelte en levende varkens in contact komen.

Bronnen:

- http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/
 - Influenza 2014-2015 : de influenzavaccins. Folia Pharmacotheapeutica juli 2014. <http://www.bcfi.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F41N07D>
 - Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep: winterseizoen 2013-2014. Publicatie van de HGR nr 9124. <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19088802.pdf>

Vaccin tegen seizoensgriep

Een overzicht van ongewenste effecten

Het geïnactiveerd griepvaccin heeft een zeer goed veiligheidsprofiel.

We vatten in dit artikel de beschikbare gegevens samen over de ongewenste effecten van het geïnactiveerd vaccin tegen de seizoensgriep. Herinneren we eraan dat in België alleen trivalente vaccins, die geen adjuvantia bevatten, op de markt zijn. In sommige landen zijn ook tetravalente vaccins op de markt. Het levend afgezwakte vaccin is evenmin beschikbaar in ons land.

■ Vergelijking van de effecten van de infectie en van het vaccin

Op de site van het *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) staat een vergelijkende tabel met de risico's verbonden aan een

Risico's seizoensgriep	Risico's seizoensgriepvaccin
<p>Courante symptomen</p> <p>Koorts, keelpijn, neusloop, droge hoest, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn.</p> <p>Bronchiolitis bij kinderen.</p>	<p>Veel voorkomende nevenwerkingen (<1/100)</p> <p>Lokale pijn, roodheid en/of zwelling op de injectieplaats. Voorbijgaande koorts (1-2 dagen), soms hoge koorts (> 39,0 °C) bij kinderen. Voorbijgaande vermoeidheid (1-2 dagen). Spierpijn (1-2 dagen). De neveneffecten komen meer voor bij kinderen die nooit eerder zijn blootgesteld aan het virus of het vaccin</p>
<p>Mogelijke verwikkelingen</p> <p>Bacteriële pneumonie Oorinfecties Sinusitis Myocarditis Pericarditis Verslechtering van bestaande chronische aandoening (bv. congestief hartfalen) Cardiovasculair of cerebrovasculair incident</p>	<p>Zeldzame nevenwerkingen (<1/1000)</p> <p>Urticaria Koortsconvulsies</p>
<p>Zeldzame verwikkelingen</p> <p>Septicemie Encefalopathie Overlijden</p>	<p>Zeer zeldzame nevenwerkingen (<1/10.000)</p> <p>Anafylaxie Paresthesie Syndroom van Guillain-Barré : ± 1 bijkomend geval per miljoen dosissen</p>

griepinfectie en met vaccinatie aan een geïnactiveerd griepvaccin (1).

■ Ongewenste effecten (2)

Courant voorkomende nevenwerkingen

- Lokale reacties op de injectieplaats: pijn, zwelling, roodheid, verharding. Doorgaans zijn deze effecten niet ernstig, verhinderen ze de normale bezigheden niet en verdwijnen ze spontaan binnen de 48 uren.

Dergelijke effecten kunnen optreden bij 65% van de gevaccineerden, en meer bij vaccins die een adjuvans bevatten dan bij vaccins zonder adjuvans.

- Systemische reacties: voorbijgaande koorts (1-2 dagen), myalgie, arthralgie, hoofdpijn. Minder dan 15%; vooral bij kinderen en bij een eerste blootstelling aan de antigenen in het vaccin. Bij

jonge kinderen geven vaccins met een subvirus minder systemische reacties.

- Deze systemische effecten worden niet meer vastgesteld bij recente tests met de huidige geïnactiveerde vaccins. Het enige verschil tussen placebogroepen en gevaccineerde personen was pijn en roodheid op de injectieplaats.

Zeldzame neveneffecten (<1/10.000)

- Anafylaxie
- Koortsconvulsies. Er bestaan tot nu toe geen aanwijzingen voor een verband tussen koortsconvulsies en het geïnactiveerd griepvaccin. In 2010 toonde één studie in Australië wel een dergelijk verband, maar deze studie had betrekking op een vaccin van één producent en werd in latere jaren niet teruggevonden.

Bij kinderen van 12 à 23 maanden die tegelijk een geïnactiveerd griepvaccin

en het 13 valente pneumokokkenvaccin kregen, bestaat wel een verhoogd risico op koortsconvulsies (geschat op 1 per 2.000 à 3.000 gevaccineerde kinderen).

• Het syndroom van Guillain-Barré heeft een jaarlijkse incidentie van 10 à 20 gevallen per miljoen volwassenen en is geassocieerd met sommige luchtwegen gastro-intestinale infecties (met name infecties met *Campylobacter*).

Het griepvaccin van 1976 was geassocieerd met een risico op een lichte toename van Guillain-Barré (iets minder dan 10 gevallen per miljoen gevaccineerde personen). Latere studies konden geen significante toename van het risico of van het aantal gevallen per miljoen gevaccineerden aantonen. Het risico is alleszins veel kleiner dan dat geassocieerd met een ernstige griep en haar complicaties (3, 4).

• Er werd nooit een verband aangetoond tussen het vaccin tegen de seizoensgriep en narcolepsie.

■ Veiligheid

In een studie bij 250.000 kinderen in de EU (5) werd geen enkele medische verwikkeling vastgesteld in de twee weken na vaccinatie. Ook een studie bij 45.000 kinderen tussen 6 en 23 maanden (6) toonde geen significant verband met medische verwikkelingen, met uitzondering van een lichte toename van gastritis en duodenitis (wat zich uitte in episoden van nausea en braken die spontaan overgingen). Daarentegen werd een vermindering van bovenste luchtweginfecties, astma en middenoorontstekingen vastgesteld.

Verskillende studies tonen ook aan dat de geïnactiveerde vaccins veilig zijn voor zwangere vrouwen (7, 8).

■ Tegenindicaties

Vaccinatie met een geïnactiveerd griepvaccin is niet aangeraden voor personen met

• een bevestigde anafylactische reactie bij een eerdere griepvaccinatie,

• een bevestigde anafylactische reactie op een van de bestanddelen van het vaccin.

Referenties:

- 1 Influenza vaccination. European Center for disease prevention and control. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx
- 2 Plotkin, Orenstein, Offit. Vaccines. 6th edition. Chapter 17.
- 3 Schessl J, Luther B, Kirschner J, Mauff G, Korinthenberg R. Infections and vaccinations preceding childhood Guillain-Barré syndrome : a prospective study. Eur J Pediatr 2006 ;165:605-612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16691408>
- 4 R Baxter, N Bakshi, B Fireman et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome with Vaccinations. Clin Infect Dis. (2013) doi : 10.1093/cid/cit222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580737>
- 5 France E.K., Glanz J.M., Xu S., et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:1031-1036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520339>
- 6 Hambidge S.J., Glanz J.M., France E.K., et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. JAMA. 2006; 296 (16):1990-1997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062862>
- 7 Mak T.K., Mangtani P., Leese J., et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. Lancet Infect Dis. 2008; 8:44-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156088>
- 8 Moro P.L., Broder K., Zheteyeva Y., et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205:473.e1-473.e9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965490>

Hoge Gezondheidsraad

Inhaalvaccinaties

In de loop van 2013 actualiseerde de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een aantal vaccinatiefiches, waaronder deze over inhaalvaccinaties.

U kunt deze fiches downloaden op de site van de HGR :

(<http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheet-svaccination/index.htm#.U5bITBbV-5Zo>).

Elke arts wordt regelmatig geconfronteerd met patiënten die niet of onvolledig zijn gevaccineerd. Vaak bestaat er ook twijfel over de precieze vaccinatiestatus van een patiënt bij gebrek aan een adequaat vaccinatiebewijs. Uitstel van vaccinatie, om welke reden ook, bemoeilijkt het opvolgen van de vaccinatie en kan de patiënt die onvolledig gevaccineerd is, een vals gevoel van veiligheid geven.

De arts moet erop toezien dat zijn patiënten alle aanbevolen vaccins op het aanbevolen tijdstip krijgen. Dat kan betekenen dat meerdere vaccins tegelijk moeten toegediend worden, weliswaar op verschillende injectieplaatsen. Een inhaalschema moet altijd zo kort mogelijk zijn om de patiënt zo snel mogelijk de nodige bescherming te bieden.

■ Basisregels

In haar fiche over inhaalvaccinaties herinnert de HGR aan vier basisprincipes.

Regel 1: Het is beter iemand als niet-gevaccineerd te beschouwen dan foutief te denken dat hij/zij wel gevaccineerd is.

Wanneer men niet over een geschreven document beschikt dat de vaccinatie bevestigt, is inhaalvaccinatie een aan-

vaardbare optie. Het document biedt zekerheid dat de vaccinatie werd toegediend en vermijdt het uitvoeren van nutteloze serologische tests en de moeilijke interpretatie ervan.

Regel 2: Een onderbreking impliceert niet dat de hele vaccinreeks moet herbegonnen worden, noch dat bijkomende dosissen moeten toegevoegd worden. In principe zal men bij het onderbreken van een basisvaccinatieschema de vaccinatie voortzetten vanaf het punt waar men met de vaccinatierreeks gestopt is, ongeacht de tijd die verstreken is sinds de laatst toegediende dosis.

Regel 3: De kwaliteit van de verkregen immuniteit hangt af van de leeftijd, het respecteren van de minimumleeftijd bij een eerste dosis, van het minimuminterval tussen twee dosissen en van het ontvangen aantal dosissen, inclusief één herhalingsdosis voor bepaalde vaccins. Dosissen die te vroeg werden toegediend (zie verder Tabel 1) moeten opnieuw toegediend worden. Het aanbevolen aantal dosissen hangt af van de leeftijd (zie verder Tabellen 2, 3 en 4).

Regel 4: Het gebruik van gecombineerde vaccins bevordert in het algemeen een correctere opvolging van het vaccinatieschema en vereist minder inspuitingen. Het gebruik van gecombineerde vaccins heeft soms tot gevolg dat men een bijkomende dosis toedient voor één of meer van de bestanddelen van het combinatievaccin. Dit is niet schadelijk voor de betrokkenen.

Het advies omvat verschillende hoofdstukken voor kinderen en adolescenten en voor volwassenen (zie http://www.vaxinfopro.be/IMG/pdf/inhaalvaccinatie_29072013-2.pdf). De verschillende tabellen laten toe om de geldigheid van vroeger toegediende vaccins (minimumleeftijd voor toediening van een vaccin, minimuminterval voor een volgende dosis van het vaccin) te beoordelen, en geven diverse schema's voor inhaalvaccinaties.

Daarbij wordt apart ingegaan op de situatie van personen die regelmatig een verre reis ondernemen met als hoofddoel familie en/of vrienden te gaan bezoeken (bv. naar land van oorsprong reizen)

Travelers Visiting Friends and Relatives

In de internationale literatuur spreekt men van "Travelers Visiting Friends and Relatives". Indien er een risico-gradiënt voor besmettelijke ziekten (hygiëne, hoge endemiciteit, crowding,...) bestaat tussen "het thuisland" en het land van bestemming, hebben deze mensen (ongeacht hun ethnische afkomst of economische status) een hoger risico op infectie dan de gemiddelde reiziger. Mensen die naar hun land van oorsprong reizen zoeken minder medisch advies voor de reis (<30%), en boeken meer last minute reizen. Bovendien werden basisvaccinatieschema's vaak niet of onvolledig afgerond. Tenzij men beschikt over een schriftelijk bewijs van eerdere inenting, wordt het best uitgegaan van een onvolledige vaccinatiestatus. Inhaalvaccinatie dient te worden uitgevoerd zoals verderop in deze fiche beschreven, met volgende bijkomende aandachtspunten:

1. Ga na of er een risicogradiënt voor hepatitis A/B of polio bestaat
2. Indien ja:
 - Overweeg hepatitis B-vaccinatie. Controleer voorafgaand aan een hepatitis B-vaccinatie op dragerschap of eerder verworven immuniteit. Voor schema zie tabel 4.
 - Hepatitis A-vaccinatie is aanbevolen, tenzij in geval van verworven immuniteit. Een titerbepaling wordt aangeraden bij personen die meer dan een jaar in de (sub)tropen hebben gewoond of in België verblijven en geboren zijn voor 1960 (zie fiche Hepatitis A).
 - Overweeg IPV-vaccinatie (basisschema + één herhalingsdosis) in het kader van reisgeneeskunde, adoptie, asielaanvragen, gezinshereniging,...

Hoge Gezondheidsraad

Vaccinatie tegen hepatitis A

In de loop van 2013 actualiseerde de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een aantal vaccinatiefiches, waaronder deze over hepatitis A.

U kunt deze fiches downloaden op de site van de HGR :

(http://www.vaxinfopro.be/IMG/pdf/hgrhepatitis_a_2013.pdf).

Een hepatitis A-infectie is een zeer besmettelijke leverontsteking veroorzaakt door het hepatitis A-virus (HAV) dat zich alleen vermenigvuldigt in menselijke hepatocyten. Het HAV wordt overgedragen via met stoelgang besmet voedsel of drinkwater of door rechtstreekse faeco-orale transmissie. Iatrogene overdracht is zeldzaam. Transmissie van het virus wordt vergemakkelijkt in slechte sanitaire en hygiënische omstandigheden (afwezigheid van riolen, geen toegang tot drinkbaar water enz.). In hoogendemische landen is blootstelling aan het virus haast onvermijdelijk. Meestal gebeurt de besmetting voor de leeftijd van 5 jaar. De infectie verloopt dan meestal asymptomatisch en levert een levenslange immuniteit op.

In landen met goede hygiënische en sanitaire omstandigheden zoals België is de endemiciteit laag. De incidentie van klinische hepatitis A gevallen in België werd in 1982-1984 geschat op 72/100.000 per jaar. In 1991-1992 was dit 23/100.000 (meting via de huisartsenpeilpraktijken). Op basis van een sero-epidemiologisch onderzoek van 2002 wordt de prevalentie van hepatitis A-antistoffen boven de leeftijd van 50 jaar (geboren voor 1959) op meer dan 50 % geraamd.

Infectie gebeurt in België meestal door direct of indirect contact met geïnfecteerde personen, eerder dan door

de consumptie van besmet water of voedsel. Een andere bron van besmetting zijn reizen naar hoogendemische gebieden. Daardoor verschuift blootstelling aan het virus naar latere leeftijd. De incubatieduur is gemiddeld 30 dagen (15-50 dagen). Een HAV-geïnfecteerde kan besmettelijk zijn van 2 tot 4 weken vóór het begin van de geelzucht tot het verdwijnen van de klinische symptomen.

■ Symptomen

Bij zuigelingen en kleuters verloopt de infectie meestal asymptomatisch. Vanaf 5 jaar zal meer dan de helft van de geïnfecteerden de ziekte symptomatisch doormaken. Dit loopt op tot 80-90 % bij geïnfecteerde adolescenten en volwassenen.

De belangrijkste symptomen zijn koorts, misselijkheid, vermoeidheid en eetlustverlies. Na enkele dagen kan geelzucht verschijnen, met donkere urine en soms ontkleurde stoelgang. Het acute ziektebeeld duurt gemiddeld 2 à 3 weken, gevolgd door een herstelperiode van soms enkele maanden. In 1 % van de gevallen kan het verloop fulminant zijn, met acuut leverfalen en hoge mortaliteit. Boven de leeftijd van 40 jaar stijgt het risico tot bijna 2 %. In 10 % van de gevallen kan het verloop van een hepatitis A infectie wat langer aanslepen, met de mogelijkheid van herval na enkele weken of maanden. Een hepatitis A-infectie wordt echter nooit chronisch.

■ Vaccinatie

Sinds 1992 beschikt men in België over zeer efficiënte en veilige hepatitis A-vaccins (geïnactiveerd virus); sinds 1996 bestaat er ook een gecombineerd hepatitis A en B-vaccin. Hun werking berust op de productie van neutraliserende antistoffen.

Het monovalent hepatitis A-vaccin wordt intramusculair in de *M. deltoideus* toegediend: 2 injecties met 6 à 12 maanden tussentijd. De bijsluiter vermeldt dat er na de tweede dosis een bescherming is van minstens 10 jaar, maar wetenschappelijke studies tonen aan dat deze bescherming minstens 25 jaar en mogelijk levenslang duurt. Hoewel twee dosissen nodig zijn voor langdurige bescherming, is men na toediening van de eerste dosis voor vrijwel 100% beschermd tijdens het eerste jaar.

De Hoge Gezondheidsraad raadt vaccinatie aan voor volgende personen:

- Reizigers naar endemische gebieden.
- Homoseksuele en biseksuele mannen.
- Levertransplantatiekandidaten.
- Patiënten met chronisch leverlijden (waaronder hepatitis B & C-patiënten).
- Hemofiliepatiënten.
- Contactpersonen van een hepatitis A-patiënt.
- Personeel en residenten van instellingen voor mentaal gehandicapten.
- Kinderen en adolescenten van migranten die naar hun land van oorsprong reizen.
- Personen werkzaam in de voedselketen.
- Personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land met hoge hepatitis A-prevalentie. De eerste dosis moet bij voorkeur twee weken voor aankomst van het adoptiekind toegediend zijn.

Vooraleer te vaccineren is het zinvol om een serologische HAV-screening uit te voeren bij:

- mensen die ouder zijn dan 60 jaar,
- personen die meer dan een jaar in de tropen of subtropen hebben doorgebracht
- die een voorgeschiedenis van geelzucht hebben.

De aanwezigheid van HAV-antistoffen na de infectie betekent levenslange immuniteit en maakt vaccinatie overbodig.

Er bestaat een specifieke reglementering voor de vergoeding van het hepatitis A-vaccin (soms onder vorm van het gecombineerde hepatitis A en hepatitis B-vaccin) voor bepaalde categorieën werknemers in het kader van het Fonds voor de Beroepsziekten.

<http://www.fmp-fbz.fgov.be/web/content.php?lang=nl&target=citizen#/prevention-vaccines>.

■ Immunisatie na blootstelling

Hepatitis A immunoglobulinen zijn niet langer beschikbaar in België. De aanbevolen profylaxe na blootstelling is hierdoor teruggebracht tot de toediening van het hepatitis A-vaccin. Wetenschappelijke studies wijzen uit dat het hepatitis A-vaccin beschermt indien het binnen de week na blootstelling wordt toegediend.

Indien iemand besmet is, volstaan de gewone hygiënemaatregelen niet. Het HAV is namelijk zeer resistent tegen fysisch-chemische inactivatie. Om het te vernietigen moet het gedurende minstens één minuut worden blootgesteld aan een temperatuur van 85°C. Het kan weken overleven in de omgeving, zelfs in slechte omstandigheden (uitgedroogde uitwerpselen, zeewater waar het geconcentreerd voorkomt in zeevruchten, enzovoorts).

HPV-vaccinatie

Schema met twee dosissen

Meerdere onderzoeken tonen aan dat HPV-vaccinatie volgens een schema met twee dosissen bij jonge meisjes voldoende bescherming biedt. Daarom hebben de Vlaamse en Franse Gemeenschap beslist om vanaf het schooljaar 2014-15 over te schakelen op een vaccinatieschema met twee in plaats van drie dosissen.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV).

In België zijn 2 vaccins tegen HPV op de markt:

- een vierwaardig of tetravalent vaccin (Gardasil®);
- een tweewaardig of bivalent vaccin (Cervarix®).

Beide vaccins zijn gericht tegen de virustypes 16 en 18. Die types worden beschouwd als de meest frequente oorzaak van baarmoederhalsletsels die tot baarmoederhalskanker kunnen leiden. Gardasil® is ook gericht tegen de types 6 en 11 die genitale wratten (*condylo-mata accuminata*) kunnen veroorzaken. Tot nu toe werden beide vaccins volgens een schema met drie dosissen toegediend (op 0, 1 en 6 maanden). Recente onderzoeken hebben evenwel aangetoond dat HPV-vaccinatie volgens een schema met twee dosissen (op 0 en 6 maanden) bij jonge meisjes voldoende bescherming biedt (1, 2, 3, 4). De preciese duurtijd van deze bescherming dient evenwel nog verder te worden onderzocht.

Recent hebben beide HPV-vaccins van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA een officiële Europese registratie gekregen voor 2 dosissen bij meisjes jonger dan 15 jaar (voor Cervarix) en jonger dan 14 jaar (voor Gardasil) (5).

Tussen toediening van de eerste en tweede dosis moet minstens 6 maanden

liggen. Voor meisjes die na hun 14e (voor Gardasil®) of 15e verjaardag (voor Cervarix®) met de inenting tegen HPV beginnen, moet het volgens een 3-dosisschema worden toegediend voor een goede bescherming, omdat oudere meisjes minder snel afweer opbouwen. Ook wanneer de tweede vaccindosis wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend. Dit geldt voor elke leeftijd.

Voor de praktijk

• Vaccinatieschema

Het totale aantal injecties hangt af van de leeftijd ten tijde van de eerste injectie.

Cervarix®

Leeftijd ten tijde van eerste injectie	Immunisatie en schema	Flexibiliteit voor de immunisatie, indien nodig
9 tot en met 14 jaar	twee doses op 0 en 6 maanden	tweede dosis tussen 5 en 7 maanden na de eerste dosis
vanaf 15 jaar en ouder	drie doses op 0, 1 en 6 maanden	tweede dosis tussen 1 en 2,5 maanden na de eerste dosis derde dosis tussen 5 en 12 maanden na de eerste dosis

Indien de tweede vaccindosis wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend. Dit geldt voor elke leeftijd.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld.

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix® krijgen toegediend, de vaccinatiekuur met Cervarix afmaken.

Cervarix® wordt niet aanbevolen voor meisjes jonger dan 9 jaar.

Het vaccin wordt toegediend via een injectie in de deltoïdeusspier.

Gardasil®

Leeftijd ten tijde van eerste injectie	Immunisatie en schema	Flexibiliteit voor de immunisatie, indien nodig
9 tot en met 13 jaar	twee doses op 0 en 6 maanden	tweede dosis tussen 5 en 7 maanden na de eerste dosis
vanaf 14 jaar en ouder	drie doses op 0, 2 en 6 maanden	tweede dosis tussen 1 en 2,5 maanden na de eerste dosis; derde dosis minstens 4 maanden na tweede dosis en 12 maanden na de eerste dosis

Indien de tweede vaccindosis wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend. Dit geldt voor elke leeftijd.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld.

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Gardasil® krijgen toegediend, de vaccinatiekuur met Gardasil® afmaken.

Gardasil® wordt niet aanbevolen voor meisjes onder de 9 jaar oud.

Het vaccin wordt toegediend door middel van een injectie in een spier, bij voorkeur in de deltoïdeusspier of de dij.

• Gratis HPV-vaccin

Het vaccin tegen het Humaan Papillomavirus (HPV) wordt in het vaccinatieprogramma van Vlaanderen gratis aangeboden aan alle meisjes in het eerste jaar secundair onderwijs (of geboren in 2002 voor het buitengewoon onderwijs). Dit geldt ook in Brussel voor huisartsen die bij Zorg en Gezondheid (via Vaccinnet) vaccins bestellen. In de federatie Wallonie-Bruxelles is het vaccin gratis voor meisjes in het 2^e jaar van het secundair onderwijs, het 1^e S (“Spéciale”) en het 1^e D (“différenciée”) of die 13-14 jaar zijn en in het bijzon-

der onderwijs zitten. De vaccinatie kan gegeven worden door de centra voor leerlingenbegeleiding (CLB) of door een arts naar keuze. In dat laatste geval komt er wel de kost van de raadpleging bij (remgeld). Alle vaccinatoren kunnen de vaccins gratis bestellen bij de overheid.

Vanaf het schooljaar 2014-2015 wordt het vaccin Gardasil® voor het vaccinatieprogramma in Vlaanderen vervangen door Cervarix®. Vanaf dan zullen meisjes tot 15 jaar twee vaccinaties krijgen met een interval van 6 maanden, toegediend in hetzelfde schooljaar. Beide dosissen moeten met eenzelfde merk vaccin gegeven worden, dus Gardasil® of Cervarix®. Artsen die nog een restvoorraad Gardasil® hebben, gebruiken die voor inhaalvaccinatie bij onvolledig gevaccineerde meisjes of om toch nog op te starten met volledige vaccinatie (2 dosissen). Voor oudere meisjes tot 18 jaar, die niet in aanmerking komen voor de gratis vaccinatie, moeten vaccins zelf aangekocht worden in de apotheek, op voorschrift van een arts. Meisjes die ouder zijn en al een eerste vaccin kregen vóór hun 19de verjaardag, komen ook in aanmerking voor terugbetaling. Voor hen is er een gedeeltelijke terugbetaling voorzien via de mutualiteit, zodat elk vaccin 11 euro kost (voor een gewoon verzekerde). Voor terugbetaling via het RIZIV moet de arts voor de tweede en derde dosis de vorige vaccinatiedatum vermelden.

Schiffman et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 1444-1451. <http://dceg.cancer.gov/news-events/linkage-newsletter/2011-11/research-publications/hpv>

- (4) Jit, M., Choi, Y.H., Laprise, J.-F., Boily, M.-C., Drolet, M., Brisson, M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: How well do they need to protect? *Vaccine*. 2014 ; 32 (26): 3237-3242
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24726246>
- (5) Gardasil™ : www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp
Cervarix™ : www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Veiligheid van vaccins

Verregaande controle

Anders dan gewone medicamenten worden vaccins lot per lot gecontroleerd voordat ze op de markt worden gebracht en dit onafhankelijk van de producent. De fabrikant moet de werkzaamheid, de veiligheid en de kwaliteit van het product aantonen. Vervolgens moet elk lot ter controle voorgelegd worden aan een onafhankelijk laboratorium aangeduid door de overheid. In België gebeurt die controle door de dienst Biologische Standaardisatie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP).

Vaccins zijn belangrijk voor de volksgezondheid. Dank zij vaccins zijn bepaalde ziekten zoals de pokken uitgeroeid en worden elke dag vele levens gered. Toch roepen ze bij sommige mensen ook wantrouwen en afkeer op. Zijn vaccins wel nodig? Efficiënt? Veilig? Dat heeft te maken met een gebrek aan informatie of aan verkeerde informatie. In dit artikel beschrijven we de strenge controles die in Europa worden uitgevoerd op vaccins. Het is belangrijk dat artsen en patiënten op dit punt correct en volledig worden geïnformeerd.

Referenties:

- (1) B. Romanowski, T.F. Schwarz, L.M. Ferguson, K. Peters, M. Dionne, K. Schulze et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1374-1386 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048171>
- (2) Boxus M., Lockman L., Fochesato M., Lorin C., Thomas F. Giannini S.L. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix® vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine*. 2014; 32 (26): 3232-3236. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14005076>
- (3) A.R. Kreimer, A.C. Rodriguez, A. Hildesheim, R. Herrero, C. Porras, M.

Wantrouwen

Verschillende studies hebben aangetoond dat de houding van de arts tegenover vaccinatie zeer belangrijk is om mensen die twijfelen om zichzelf of hun kinderen te laten vaccineren, toch te overtuigen(1). De arts moet de mogelijke nadelen niet ontkennen of minimaliseren, maar moet ze afwegen tegen de voordelen die veel groter zijn. Deze voordelen betreffen niet alleen het individu dat gevaccineerd wordt, maar ook de maatschappij (epidemiologisch, economisch...), op voorwaarde dat een

voldoende hoge vaccinatiegraad wordt bereikt. De nadelen zijn meestal zeer beperkt en verwaarloosbaar en doorgaans van voorbijgaande aard: lokale uitslag en/of pijn, lichte koorts...

Tot nu toe heeft geen enkele wetenschappelijke studie een verband kunnen aantonen tussen vaccins en bepaalde ziekten zoals autisme, ook al wordt vaak het tegendeel beweerd. Alleen voor het endemische H1N1 griepvaccin Pandemrix bestaan er aanwijzingen voor een licht verhoogde kans op narcolepsie (+3 à 7 gevallen per 100.000 gevaccineerden) (2). De bijsluiter en de aanbevelingen werden dan ook aangepast.

Ook de adjuvantia die al sinds lang gebruikt worden in vaccins, zijn veilig (3). Toch is het belangrijk om weten dat vaccins lokale reacties kunnen veroorzaken en geen 100% bescherming bieden.

■ Evaluatie en controle

Vooraleer een vaccin in Europa mag verkocht worden, moet het geregistreerd worden en van de Europese Commissie een vergunning krijgen om het op de markt te brengen, na advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Voor een geneesmiddel dat alleen voor de Belgische markt is bedoeld, gebeurt die goedkeuring door het Ministerie van Volksgezondheid na advies van de Geneesmiddelencommissie. Deze instanties baseren zich daarbij op een wetenschappelijk dossier van de producent. Dat dossier bevat een gedetailleerde beschrijving van de samenstelling van het product, de testresultaten van de uitgevoerde analyses en de bevindingen van de klinische testen. Voor vaccins moet de producent bovendien voor elk lot een conformiteitsattest aanvragen bij een officieel laboratorium voor de controle van geneesmiddelen (Official Medicines Control Laboratories, OMCL) in een Europees land van zijn keuze, vooraleer het lot op de markt mag worden gebracht. Een lot mag niet vrijgegeven worden indien de kwaliteit van de vaccins niet is gecontroleerd en

bevestigd. In België is het laboratorium voor Biologische Standaardisatie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) verantwoordelijk voor deze taak. Deze dienst bestaat uit 10 wetenschappers en 20 laboratorium-technologen.

Deze kwaliteitscontroles gebeuren in het kader van een Europees netwerk van OMCL's dat gecoördineerd wordt door het Europees Directoraat voor de Kwaliteit van Geneesmiddelen (EDQM) van de Raad van Europa. De controles gebeuren onafhankelijk van de producent, zelfs indien deze alle vereiste controles al heeft laten uitvoeren. De gebruikte normen komen overeen met die van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Europese Farmacopee (Ph.Eur.), een instrument voor de harmonisatie van kwaliteitsnormen voor geneesmiddelen.

De specifieke procedures voor elk product worden in consensus vastgelegd door de OMCL's, waarbij wordt bepaald welke testen op welke stalen moeten worden uitgevoerd, en welke minimale informatie de producent moet voorleggen.

In de praktijk wordt elk lot vaccins gecontroleerd op conformiteit met de internationale normen en het registratiedossier. Naast een analyse van de productieprotocollen en de controles van de fabrikant, gebeuren ook testen door middel van aangepaste en gevalideerde methoden in een officieel laboratorium. Voor vaccins wordt daarbij ondermeer het uitzicht van het geneesmiddel (kleur) geverifieerd evenals de identiteit, de werkzaamheid van afgezwakte virale vaccins (bv. mazelen) en van bacteriële vaccins (bv. difterie, tetanus, kinkhoest), de zuiverheid, de hoeveelheid polysacchariden (bv. Haemophilus influenzae b)... Figuur 1 geeft een voorbeeld van een controle-test op alle loten van een bepaald vaccin gedurende één jaar.

■ Europees Netwerk

In Europa gebeurt de goedkeuring van vaccinloten volgens het principe van de

wederzijdse erkenning : dat betekent dat elk lot door slechts één OMCL wordt gecontroleerd, zelfs indien dit lot in meerdere Europese landen op de markt wordt gebracht. Elk land erkent dus het conformiteitsattest dat wordt afgeleverd door het laboratorium dat de testen uitvoerde.

Dat vereist dat de testen worden uitgevoerd in een kwaliteitszorgsysteem (ISO 17025) met aangepaste en gevalideerde methoden. De aldus uitgevoerde testen vormen, samen met een analyse van de data die door de producent worden voorgelegd, een garantie voor de regelmatigheid en de stabiliteit van de gecontroleerde vaccins.

Wanneer de testresultaten niet conform de vastgelegde normen zijn, dan wordt een certificaat van niet-conformiteit afgeleverd. Het Europees netwerk van laboratoria wordt dan verwittigd via een alarmsysteem en het desbetreffende lot mag in Europa niet op de markt worden gebracht. Dat gebeurt slechts uitzonderlijk. In 2013 werden slechts 3 van de 3.914 geteste loten afgekeurd. 30% van deze tests (1.249 loten) werden in België uitgevoerd, waarbij één lot werd tegengehouden.

Het opstellen van precieze en internationaal vergelijkbare kwaliteitsnormen vereist uiteraard internationale samenwerkingsprogramma's over biologische standaardisatie. Deze studies worden georganiseerd door het EDQM en de WHO, met als doel gestandaardiseerde analysemethoden op te stellen (bv. voor de controle van het geïnactiveerde poliovaccin) of om nieuwe Europese biologische referenties of internationale standaarden vast te leggen.

De OMCL's uit het netwerk wisselen onderling informatie uit, publiceren jaarverslagen en komen geregeld samen om hun resultaten te bespreken. In 2015 zal deze samenkomst doorgaan in België. Dergelijke bijeenkomsten zijn belangrijk omdat de wereld van de vaccins snel verandert door de komst van nieuwe vaccins (bv. tegen malaria, HIV, hepatitis C...) en door de voortdurende verbetering van technieken en de validatie van nieuwe analysemethoden.

■ Andere activiteiten

Naast haar controletaken werkt de dienst Biologische Standaardisatie op vraag van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) ook mee aan de inspecties van de 'Good Manufacturing Practices' (GMP) op de productiesites van vaccins, aan de evaluatie van de kwaliteitsgegevens van registratiedossiers van vaccins en van aanvraagdossiers voor klinische proeven met vaccins in België.

Het registratiedossier van een vaccin bevat gedetailleerde gegevens over het productieproces. Indien dat proces later wordt gewijzigd, dan moet de producent een nieuw dossier indienen waarin de verschillen tussen oude en nieuwe partijen worden beschreven (bv. indien een belangrijke stap in het productieproces wordt veranderd of wanneer de productieschaal wordt verhoogd). In Europa gebeurt de analyse van deze dossiers tegelijk in twee landen. Hun rapporten worden aan alle betrokken landen overgemaakt, en elk land kan bijkomende vragen stellen waarop de producent moet antwoorden. De dienst Biologische Standaardisatie treedt op vraag van het FAGG op als expert voor de evaluatie van de kwaliteitsgegevens van de registratie- en variatie-dossiers voor vaccins.

De dienst heeft op dit vlak een grote expertise opgebouwd omdat ze de hele levenscyclus van vaccins opvolgt, van de erkenning over de kwaliteitscontrole na de commercialisatie tot nationale en internationale controles. De Dienst is dan ook betrokken bij diverse nationale en internationale adviesorganen en bij het opstellen van wetenschappelijke adviezen en reglementaire teksten. Dit betreft onder meer de Europese Farmacopee, de audits georganiseerd door het EDQM, de controles in het kader van de toelating van vaccins (OCABR) en de prekwificatieprocedure van de WHO van de vaccins bestemd voor UNICEF.

■ Besluit

Vaccins worden in Europa zeer streng gecontroleerd. De vrees voor ongewenste effecten of contaminatie van vaccins is dan ook ongegrond.

Links

- www.who.int/vaccine_safety
- www.edqm.eu en www.ema.europa.eu
- www.fagg-afmps.be en www.wiv-isp.be

Info over de perceptie van vaccins door het grote publiek :

- www.vaccineconfidence.org

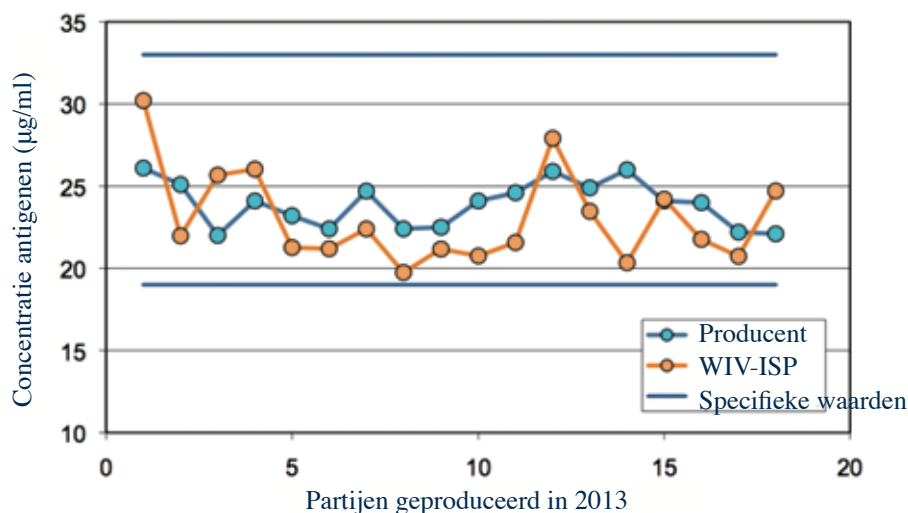
Afkortingen

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care (Straatsburg, Frankrijk)
 EMA : European Medicines Agency (Londen, UK)
 FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
 GMP: Good Manufacturing Practices
 OCABR : Official Control Authority Batch Release for Human Biological Medicines
 OMCL: Official Medicines Control Laboratories
 Ph.Eur.: Europese Farmacopee
 WIV-ISP : Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

Figuur 1

Voorbeeld van de kwaliteitscontrole van een vaccin: de concentratie antigenen zoals meegedeeld door de fabrikant en zoals vastgesteld door het erkende controlelaboratorium moet stabiel blijven en zich tussen specifieke limietwaarden situeren.

(Bron: WIV-ISP)



Dr Alexandre Dobby,
onderzoekskoördinator
Dr Koen Brusselmans,
wetenschappelijk medewerker
Lorenzo Tesolin,
verantwoordelijke vaccincontrole
Geneviève Waeterloos, diensthoofd
Laboratorium Biologische Standaardisatie WIV-ISP

Voor bijkomende informatie kunt u zich wenden tot : Geneviève Waeterloos, diensthoofd (genevieve.waeterloos@wiv-isp.be).

Referenties:

1. Gargano LM, Herbert NL, Painter JE, Sales JM, Morfaw C, Rask K, Murray D, DiClemente RJ, Hughes JM. Impact of a physician recommendation and parental immunization attitudes on receipt or intention to receive adolescent vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013, 9:2627-33, <http://dx.doi.org/10.4161/hv.25823>
2. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland. *Plos One*, March 28, 2012, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033536>
3. Bv squalen : Vax Info van december 2010 <http://www.vaxinfo.be/spip.php?article125&lang=nl&retour=1>
En aluminium : Vax Info van mei 2014 : <http://www.vaxinfo.be/spip.php?rubrique51&lang=nl&retour=1>

Veiligheid van vaccins

Pandemisch griepvaccin en narcolepsie

Studies uit diverse landen tonen een mogelijk verband tussen de toediening van het monovalent vaccin tegen de pandemische griep in 2009 en het optreden van sommige gevallen van narcolepsie. Dit verband werd evenwel niet teruggevonden in alle landen waar het pandemische griepvaccin werd toegediend. De pathogenese van deze aandoening blijft onzeker en meerdere hypothesen worden bestudeerd. Het is belangrijk om te onderstrepen dat tot nu toe nog nooit enig verband werd aange- toond tussen de toediening van het standaard, trivalente seizoens- griepvaccin en het optreden van narcolepsie.

Narcolepsie is een zeldzame slaapstoornis waarbij een persoon plotseling en onbedwingbaar in slaap valt, in combinatie met cataplexie (verlies van spiertonus). De incidentie van narcolepsie wordt geraamd op 1 per 100.000 personen per jaar, de prevalentie op 20-60 personen per 100.000. De juiste oorzaak is niet bekend, maar er wordt verondersteld dat het uitgelokt wordt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren, met inbegrip van infecties.

■ Epidemiologische studies

Na vaccinatie tegen de pandemische griep A/H1N1pdm09 met het monovalente vaccin Pandemrix in de winter van 2009/2010, werden in Zweden en Finland een aantal gevallen van narcolepsie gemeld bij kinderen tussen 5 en 19 jaar. Sindsdien werden diverse epidemiologische studies uitgevoerd in 8 Europese landen via het Europese VAESCO-netwerk (*Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication*)

en gecoördineerd door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (1).

De resultaten van deze multicentrische studie bevestigen een verband tussen de vaccinatie met A/H1N1pdm09 bij kinderen en adolescenten in Finland en Zweden. Het risico steeg 6 à 13 keer bij de gevaccineerden, wat neerkomt op 3 à 7 extra gevallen op 100.000 gevaccineerden. In de andere Europese landen die aan de VAESCO-studie deelnamen (Denemarken, Italië, Frankrijk, Nederland, Noorwegen, Verenigd Koninkrijk) werd geen toename van de incidentie van narcolepsie vastgesteld.

Ondertussen hebben andere studies in Frankrijk (2) wel een mogelijk verband tussen de vaccinatie en narcolepsie met cataplexie aangetoond bij jongeren en bij personen van 19 jaar en ouder. Een Britse studie (3) raamt het relatieve risico op 14,4, wat neerkomt op één bijkomend geval van narcolepsie per 52.000 à 57.000 toegediende dosissen. Dit is lager is dan de cijfers uit Finland en Zweden.

Een retrospectieve cohortstudie in Ierland uit 2014 (4) toont eveneens een incidentie van narcolepsie van 5,7 (CI 95 % 3,4- 8,9) per 100.000 kinderen en adolescenten gevaccineerd met Pandemrix, tegenover 0,4 (CI 95 %: 0,1 – 1) per 100.000 niet-gevaccineerden. De auteurs schatten het relatieve risico op 13,9. Een groot aantal van de narcolepsiepatiënten in Ierland waren drager van het HLA DQB1*0602 allel, wat wijst op een genetische invloed. Het preciese immunogenetische mechanisme van narcolepsie en de wijze waarop vaccinatie met Pandemrix hierbij een rol heeft gespeeld, moet nog verder onderzocht worden. De onderzoekers merken ook op dat in Canada geen toename van het aantal gevallen van narcolepsie werd vastgesteld, terwijl daar een gelijkaardig vaccin (Arepanrix) als Pandemrix werd gebruikt, dat eveneens geproduceerd werd door GSK en hetzelfde adjuvans ASO3 bevat. De eventuele rol van het adjuvans in deze ongewenste bijwerkingen is dus niet aangetoond. Een diepgaande studie van de productiemethoden van beide vaccins kan mogelijk

helpen om de pathogene processen die leidden tot narcolepsie op te helderen.

■ Hypothese van de ‘moleculaire mimicry’

Onderzoekers van Stanford University School of Medicine bestudeerden in opdracht van vaccinproducent GSK het mogelijke verband tussen Pandemrix en narcolepsie en komen tot een verassend besluit (5). Deze studie werd in juli 2014 evenwel teruggetrokken omdat de resultaten niet konden gereproduceerd worden (zie kader).

De onderzoekers keken naar de activiteit van CD4 T-cellen bij 39 kinderen met narcolepsie die in 2009 gevaccineerd werden met Pandemrix, en vergeleken die met broertjes en zusters (waaronder 4 identieke tweelingen) die eveneens het vaccin kregen maar geen narcolepsie ontwikkelden. Zij ontdekten dat de CD4-cellen bij de kinderen met narcolepsie reageerden op hypocretine én op een bepaald onderdeel van het HA-oppervlakteproteïne van het H1N1-virus dat in dit vaccin werd gebruikt. Hypocretine (of orexine) is een neuropeptidehormoon dat geproduceerd wordt door de hypothalamus. Het speelt onder meer een rol bij de eetlust en in het slaap-waakritme, en zou een cruciale rol hebben in het ontstaan van narcolepsie.

De CD4-cellen van de kinderen zonder narcolepsie reageerden op geen van beide. Ook kinderen met narcolepsie, die in 2009 een ander pandemisch griepvaccin hadden gekregen, dat net zoals Pandemrix HA-proteïne van het H1N1-virus bevatte, of die door het H1N1-griepvirus werden besmet, vertoonden dezelfde CD4-reactie. Het was dus de immuunreactie op het HA proteïne, afkomstig van zowel het griepvirus zelf als van het vaccin, die de CD4-reactie uitlokte. Het is nog niet helemaal duidelijk waarom de CD4-cellen op deze manier reageren, waardoor het immuunsysteem het lichaamseigen hypocretine ten onrechte beschouwt als een onderdeel van een viraal proteïne, en de zenuwcellen die hypocretine produceren, vernietigt.

Mogelijk gebeurt dit alleen bij genetisch gevoelige personen.

Onderzoek teruggetrokken

Het onderzoek van Stanford University, gepubliceerd in Science Translational Medicine op 18 december 2013, werd door de onderzoekers zelf teruggetrokken. Zij slaagden er niet in om een centraal deel van het experiment te reproduceren.

<http://www.sciencemag.org/content/345/6196/498>

■ Standpunt van het EMA

Vanaf 2013, toen de eerste resultaten van de epidemiologische studies over Pandemrix bekend raakten, heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de ‘Samenvatting van de kenmerken van het product’ (SKP) aangepast (6). Daarin wordt nu vermeld dat studies aangetoond hebben “dat het risico op narcolepsie met of zonder cataplexie 5 tot 14 keer verhoogd is bij gevaccineerde kinderen en adolescenten in vergelijking met niet-gevaccineerde leeftijdsgenoten. Dit komt in absolute cijfers overeen met 3 à 7 bijkomende gevallen per 100.000 gevaccineerden. Dit verhoogde risico werd niet vastgesteld bij volwassenen ouder dan 20 jaar. Het verband tussen Pandemrix™ en narcolepsie wordt nog verder onderzocht. Pandemrix™ mag niet worden gebruikt bij personen jonger dan 20 jaar, tenzij het trivalente seizoensgriepvaccin niet beschikbaar is en vaccinatie tegen de stam A(H1N1)v noodzakelijk wordt geacht.” Pandemrix™ is overigens niet meer op de markt.

■ Bespreking

Het vastgestelde verband tussen de vaccinatie met het pandemische griepvaccin Pandemrix™ en narcolepsie in 2009-2010 blijft onduidelijk. Verder onderzoek is nodig om het mechanisme achter dit verband te ontrafelen, zeker nu het onderzoek in Science werd teruggetrokken.

Een dergelijk verband werd nooit vastgesteld met de gewone trivalente vaccins tegen de seizoensgriep. Zoals de auteurs van een recent artikel in The Lancet benadrukken, toont deze geschiedenis aan hoe belangrijk het is dat klinici eventuele verdachte bijwerkingen melden, en waarom efficiënte en internationaal goed georganiseerde surveillancesystemen onmisbaar zijn om vaccinatieprogramma's op te volgen (8).

Referenties:

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination (a multi-country European epidemiological investigation) Stockholm: ECDC; September 2012 <http://vaesco.net/vaesco/results.html>
- (2) E. Miller, N. Andrews, L. Stellitano et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis BMJ 2013; 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794>
- (3) Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone A-M, Shneerson J, Verity C Risk of narcolepsy in children receiving an AS03 adjuvanted AH1N1 (2009) influenza vaccine: retrospective analysis of cases diagnosed with sleep centres in England BMJ 2013;346. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794> (Published 26 February 2013. www.medscape.com/viewarticle/780271)
- (4) O'Flanagan D, Barret AS, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, Lynch B, Sweeney B, Johnson H, McCoy B, Purcell E. Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. Euro Surveill. 2014;19(17):pii=20789. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20789>
- (5) A. K. D. I. Herrán-Arita, B. R. Kornum, J. Mahlios, W. Jiang, L. Lin, T. Hou, C. Macaubas, M. Einen, G. Plazzi, C. Crowe, E. W. Newell, M. M. Davis, E. D. Mellins, E. Mignot, CD4+ T Cell Autoimmunity to Hypocretin/Orexin and Cross-Reactivity to a 2009 H1N1 Influenza A Epitope in Narcolepsy. Sci. Transl. Med. 5, 216ra176 (2013). <http://stm.sciencemag.org/content/5/216/216ra176>
- (6) http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000832/WC500038121.pdf
- (7) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Scientific advances. Association of receipt of Pandemrix™ and narcolepsy in children and adolescents in the UK (England). Stockholm: ECDC; Mar 2013. http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvices/_layouts/forms/Review_DisForm.

aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=735

- (8) C. Barker, M. Snape. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014 ; 14 (3) : 227 – 238. doi:10.1016/S1473-3099(13)70238-X. [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70238-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70238-X/abstract)

Vraag/Antwoord

Hepatitis B

Aan jongeren die stage moeten lopen in de gezondheidszorg, wordt gevraagd hun anti-HBs-titer te laten bepalen voordat ze hun stage aanvangen.

Als die correct zijn gevaccineerd en hun titer lijkt niet beschermend te zijn, moeten zij dan een booster krijgen en zo ja, is 1 inspuiting dan voldoende ?

Veel van deze jongeren werden als adolescent op school ingeënt, zonder dat een anti-HBs-titer werd nagekeken, want dat wordt ook niet aanbevolen. Van zodra ze starten met een opleiding in de gezondheidszorg, willen we weten of ze immunologisch goed hebben gereageerd op hun vaccinatie. Wat telt is dat ze een volledige hepatitis-vaccinatie hebben gekregen (3 of 4 dosissen) volgens een correct schema; bij controle (bij aanvang van hun opleiding) van hun anti-HBs, zijn er twee mogelijkheden: 1) de titer is > of gelijk aan 10 IU/L en dan is de jongere nog steeds beschermd; 2) de titer is < 10 IU/L. Dan kan het zijn dat de jongere meer dan 10 IU/L had na de volledige vaccinatie en dat de antistoffen na verloop van tijd zijn afgenomen (wat zeer normaal is), of dat de jongere nooit een titer boven de 10 IU/L heeft gehad en dus ook nooit beschermd was.

Het onderscheid tussen deze beide situaties kunt u nagaan via wat we noemen een 'diagnostische vaccinatie': u geeft de persoon (die dus in het verleden een volledige vaccinatie heeft gekregen, maar een anti-HBs onder 10 IU/L blijkt te hebben) 1 vaccin (= diagnostische vaccinatie). 1 à 3 maanden later meet u de anti-HBs-titer:

- ligt die boven de 10 IU/L, dan zit u in het scenario van voortijdig verdwenen antistoffen, zonder dat daarom de bescherming verdwenen was, en moogt u dus gerust zijn;
- indien de persoon onder de 10 blijft, ondanks zo'n diagnostische vaccinatie, dan hebt u te maken met een non-responder, en kunt u het best de non-responder aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad volgen. Die raadt voor deze personen aan om, - ofwel, een volledige hervaccinatie toe te passen (0, 1, 6 maanden), - ofwel een schema met twee dosissen op hetzelfde ogenblik (in de linker en rechter deltoidspier), en na 2 maanden opnieuw twee dosissen (in de linker en rechter deltoidspier). Eén à drie maanden na de hervaccinatie voert u het best een serologische controle van de anti-HBs-antilichamen uit.

Prof Pierre Van Damme

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. Experts 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».