

INHOUD Vax Info nr 82 - december 2018

- 1 - Kinkhoest : Bescherming tegen kinkhoest blijft een uitdaging
- 2 - Kinkhoest : Twee studies over interactie tussen kinkhoestbacterie en afweersysteem
- 3 - Pneumokokken : Een persoonlijke visie over pediatrische vaccins
- 4 - Griep : Effectiviteit van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie

1 - KINKHOEST

Bescherming tegen kinkhoest blijft een uitdaging

Sinds het midden van de jaren 1990 wordt in landen met een hoge vaccinatiegraad, zoals België, een toename gezien van het aantal kinkhoestgevallen. Serologische studies wijzen op een duidelijke vermindering en zelfs het verdwijnen van de antilichamen 5 tot 10 jaar na de laatste kinkhoestvaccinatie. Ook na het doormaken van een natuurlijke kinkhoestinfectie blijkt de immuniteit niet levenslang te zijn. Adolescenten en volwassenen vormen op dit ogenblik dus een vatbare groep om zowel de ziekte door te maken als om de infectie door te geven aan jonge zuigelingen. Een effectieve preventie vereist het tijdig inenten van baby's en hun directe omgeving, het vaccineren van zwangere vrouwen en het toedienen van herhalingsvaccins op oudere leeftijd.

Nadat men vanaf 1961 in ons land startte met de systematische vaccinatie van zuigelingen tegen kinkhoest, kwam de ziekte in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw slechts sporadisch voor met een incidentie van 0,1 tot 1 per 100.000 inwoners. Dit gold ook voor andere westerse landen met een hoge vaccinatiegraad.

Vanaf het midden van de jaren '90 wordt echter een toename van het aantal gerapporteerde kinkhoestgevallen vastgesteld. In België en ook andere Europese landen blijft het aantal gevallen hoger dan 20 jaar geleden. Sinds 2000 komt het aantal kinkhoestgevallen bij kinderen vooral voor bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. Sinds 2010 zijn er in België per jaar 1 tot 5 fataal verloopende kinkhoestgevallen bij jonge zuigelingen. Volgens gegevens van het ECDC was er in 2012 een piek in het aantal gerapporteerde pertussisgevallen. In de meeste landen daalde het aantal gevallen in de daaropvolgende jaren, maar bleef beduidend hoger dan in 2011. In enkele landen, waaronder België, bleef het aantal gevallen verder stijgen na 2012.

Epidemiologie

Tussen 2011 tot 2014 steeg het aantal gevallen van pertussis gerapporteerd in alle surveillancenetwerken (peilaboratoria en het Nationaal Referentiecentrum) en via de verplichte melding in de drie regio's. In 2015 was het beeld minder duidelijk en werd er zelfs een daling waargenomen, maar in 2016 steeg het aantal gerapporteerde kinkhoestgevallen opnieuw. De in 2016 waargenomen piek is meer dan drie keer zo hoog als de voorgaande piek in 2007.

- De twee bronnen die in 2015 een daling in het aantal gevallen kenden, toonden in 2016 opnieuw een stijging: het Nationaal Referentiecentrum (1163 in 2015 en 1307 in 2016) en de verplichte melding in Wallonië (456 in 2015 en 760 in 2016) en in Brussel (133 in 2015 en 250 in 2016). Enkel het aantal kinkhoestgevallen gerapporteerd via de Verplichte melding in Vlaanderen was iets lager in 2016 (1060) dan in 2015 (1127).
- In 2016 was de incidentie, geschat op basis van de verplichte meldingen in de drie regio's, het hoogst bij kinderen jonger dan 1 jaar (120,7/100.000 in 2016 tegenover 87,7/100.000 in 2015) en 11-jarigen (54,4/100.000 in 2016 tegenover 55,2/100.000 in 2015).
- Volgens de gegevens van het Nationaal Referentiecentrum (nRc) werden, bij de kinderen jonger dan 1 jaar, de meeste gevallen gerapporteerd in de eerste 4 levensmaanden, met een piek op 1 maand oud. Hoewel er in 2015 wel een daling was voor de allerjongsten (0-1 maanden) was deze daling niet meer aanwezig in 2016. Het aantal gevallen bij baby's van 0 maanden oud is opnieuw gestegen tegenover 2015. In totaal werden in 2016 door het nRc 52 gevallen van kinkhoest gediagnosticeerd bij kinderen jonger dan 4 maanden, 21 ervan kwamen uit Wallonië, 17 uit Brussel en 13 uit Vlaanderen (1 met onbekende regio). Mogelijk reflecteren deze cijfers de lagere vaccinatiegraad bij zwangere vrouwen in Wallonië en Brussel ten opzichte van Vlaanderen.
- Volgens de gegevens van het nRc, was de sterkste stijging in het aantal gevallen te zien bij volwassenen boven de 40 jaar, en dan vooral bij 40-49 jarigen en 60-69 jarigen. Het hoogste aantal gevallen per leeftijdjaar werd, zoals de vorige jaren, vastgesteld bij de meest kwetsbare groep van kinderen jonger dan 1 jaar, gevolgd door de groep van 10-14 jarigen. Het aantal gevallen in deze leeftijdsgroepen bleef wel nagenoeg stabiel ten opzichte van 2015.
- Vrouwen (59 %) worden, volgens de gegevens van het nRc, vaker gediagnosticeerd met kinkhoest dan mannen (41 %).

Mogelijke verklaringen voor de toename

De toename van kinkhoest in westerse landen is waarschijnlijk te wijten aan een samenspel van meerdere factoren.

- Een eerste factor is de geleidelijke **afname van de antistoffen** tegen kinkhoest 2 tot 12 jaar na vaccinatie (afhankelijk van het gebruikte vaccin) en 10 tot 20 jaar na de ziekte te hebben doorgemaakt. Dit wordt verklaard door een verminderd voorkomen van de natuurlijke infectie. Dat leidt tot een lagere 'boosting' en een wegebbende immuniteit bij wie gevaccineerd was of vroeger de infectie doormaakte. Volwassenen die door de bacterie worden besmet, kunnen de ziekte dus ondanks vroegere vaccinatie oplopen, al zullen zij waarschijnlijk een minder ernstige vorm ontwikkelen. Deze besmette volwassenen vormen vandaag een belangrijk reservoir die de infectie opnieuw overdragen aan niet- of onvolledig gevaccineerde kinderen.
- In de meeste westerse landen, waaronder België, werd het gedode 'whole cell' vaccin (wPV) vanaf 2000 geleidelijk vervangen door het **geïncubeerde acellulaire vaccin (aPV)** dat minder bijwerkingen heeft. Meerdere studies hebben aangetoond dat de immuniteit na primovaccinatie en na toediening van een herhalingsdosis met een aP-vaccin van kortere duur is ('waning immunity') dan na toediening van een wP-vaccin. Een seroprevalentiestudie uitgevoerd door het WIV ISP (nu Sciensano), toonde bijvoorbeeld aan dat de titers van de door het aP-vaccin geïnduceerde antilichamen binnen 5 jaar na vaccinatie opnieuw tot het niveau van voor de vaccinatie dalen. Volgens andere studies is de beschermingsduur slechts 2-3 jaar.
- Uit diverse studies met diermodellen blijkt dat de aP-vaccins, die één of meerdere gezuiverde, specifieke antigenen van de bacterie bevatten, wel tegen ziekte beschermen, maar slechts in beperkte mate tegen infectie en transmissie. De wP-vaccins daarentegen beschermen ook tegen infectie en transmissie. De reden daarvoor is waarschijnlijk dat de aP-vaccins in tegenstelling tot de wP-vaccins het (asymptomatisch) **nasofaryngeaal dragerschap** van *Bordetella pertussis* niet elimineren, of slechts in zeer beperkte mate. De wP-vaccins induceren namelijk een ander immuunantwoord dan de aP-vaccins. Bij de wP-vaccins (en natuurlijke infectie) treedt de cellulaire immuniteit op de voorgrond, waarbij vooral (en bij natuurlijke infectie uitsluitend) Th17 cellen en IgG antistoffen worden geïnduceerd. De aP-vaccins induceren vooral een Th2 antwoord en productie van vooral IgE antistoffen. Terwijl voor mucosale immuniteit de Th17 cellen en IgG antistoffen cruciaal zijn. Door het gebrek aan mucosale immuniteit kunnen mensen na aP vaccinatie dus toch nog besmet worden en de ziekte overdragen, ook al vertonen ze zelf geen symptomen.
- Er circuleren meerdere *Bordetella pertussis* stammen die door evolutie andere varianten van pertactin en fimbriae toxines produceren. Hierdoor zouden ze mogelijk aan de door aP-vaccinatie geïnduceerde immuunrespons kunnen ontsnappen. Dergelijke **evolutionaire shifts** kunnen inderdaad optreden als reactie op de aP-vaccins en in mindere mate op de wP-vaccins. Maar hoe groot de eventuele invloed hiervan is op de effectiviteit van sommige aP-vaccins is niet bekend. Bovendien kunnen dergelijke shifts, die vrij geleidelijk optreden, de soms abrupte schommelingen in de incidentie van kinkhoest na introductie van de aP-vaccins niet verklaren.

- Ook **ondervaccinatie** blijft waarschijnlijk een belangrijk punt. Uit de geregistreerde kinkhoestdata in België blijkt bijvoorbeeld dat, ondanks de hoge vaccinatiegraad, een belangrijk deel van de patiënten niet of ondergevacineerd is.
- Tenslotte spelen ook de grotere **alertheid en herkenning** van kinkhoest, en de gevoeliger diagnosemogelijkheden door de introductie van de éénpuntsserologie en PCR, een rol.

Evolutie van de vaccinatiestrategie

In het licht van de veranderende epidemiologische gegevens heeft de Hoge Gezondheidsraad de voorbije jaren haar aanbevelingen voor vaccinatie tegen kinkhoest aangepast. Daarbij ligt de nadruk op het zo vroeg mogelijk vaccineren van zuigelingen (vanaf 6-8 weken), op het toedienen van herhalingsvaccins op oudere leeftijd en op de vaccinatie van zwangere vrouwen.

• Het nieuwe vaccinatieschema tegen kinkhoest omvat 5 dosissen bij **kinderen en jongeren** en start wanneer het kind de leeftijd van 8 weken (aanbevolen) en tenminste 6 weken heeft bereikt. De primovaccinatie bestaat uit drie dosissen, met intervallen van telkens 4 weken (8, 12 en 16 weken) en een herhalingsinenting op de leeftijd van 15 maanden. Een periode van minimum 6 maanden dient te worden gerespecteerd tussen de 3de dosis van de primovaccinatie en de herhalingsinenting.

Een volgende dosis wordt gegeven op de leeftijd tussen 5 en 7 jaar met een gecombineerd tetravalent vaccin (DTPa-IPV). In de Franse gemeenschap gebeurt dit normaal op de leeftijd van 5 jaar, in Vlaanderen in het eerste leerjaar.

Tussen 14 en 16 jaar wordt een nieuwe herhalingsdosis gegeven. Vanaf de leeftijd van 13 jaar wordt het difterie-tetanus-acellulair kinkhoest vaccin (dTpa) met sterk verminderde dosis difterie-toxoïd en met lager gedoseerde acellulaire kinkhoestantigenen gebruikt.

• Sinds 2013 beveelt de Hoge Gezondheidsraad dTpa vaccinatie aan van alle **zwangere vrouwen** tussen de 24ste en 32ste week van de zwangerschap, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg. Op die manier worden antistoffen via de moeder transplacentair aan de foetus doorgegeven, en kan men de periode overbruggen dat de antilichamtiter bij de zuigeling onvoldoende is om hem of haar te beschermen tot het vaccinatieprogramma is voltooid. Diverse studies, ook in ons land, hebben aangetoond dat zuigelingen tijdens de eerste levensmaanden effectief beschermd worden door deze vaccinatie.

Deze vaccinatie moet bij elke zwangerschap worden herhaald. Indien de vaccinatie niet tijdens de zwangerschap wordt gegeven, wordt ze zo snel mogelijk postpartum toegediend als onderdeel van de cocoonstrategie.

• Voor alle **volwassenen** wordt de toediening van één dosis dTpa aanbevolen, ongeacht de voorgeschiedenis van een (volledige of onvolledige) kinkhoestvaccinatie. Dit geldt zeker diegenen die in contact komen met zuigelingen volgens het principe van de '**cocoonvaccinatie**' (bijv. jonge of toekomstige ouders, grootouders en hun naaste familiecontacten, alsook het verzorgend personeel van pediatrische diensten, materniteiten en kinderdagverblijven en onthaalmoeders van jonge kinderen). Dit gebeurt bij voorkeur uiterlijk twee weken voor de bevalling. Lukt dat niet, dan gebeurt dat zo snel mogelijk na de geboorte.

Besmetting binnen het gezin is immers een courante oorzaak van kinkhoest. Infectiebron is op de eerste plaats broers en zussen, op de tweede plaats de moeder en op de derde plaats de vader.

• Buiten deze ene herhalingsdosis wordt geen bijkomende herhalingsvaccinatie met het dTpa vaccin aanbevolen zolang er niet meer gegevens over het nut van tienjaarlijkse pertussisboosters beschikbaar zijn, met uitzondering van zwangerschap.

Besluit

De algemene vaccinatie heeft de incidentie van kinkhoest bij kinderen sterk doen afnemen vergeleken met de prevaccinatie periode. De bescherming die door vaccinatie wordt geboden daalt echter over een periode van 5 à 10 jaar na de laatste toegediende dosis. De toename treft voornamelijk adolescenten en volwassenen, die een vatbare groep vormen om zowel de ziekte door te maken als door te geven aan zeer jonge zuigelingen onder de 2-3 maanden, die nog niet of onvoldoende gevacineerd zijn. Op deze leeftijd kan de ziekte ernstig tot dodelijk zijn.

In afwachting van nieuwe effectievere vaccins blijven de huidige kinkhoestvaccins ondanks hun imperfecties cruciaal bij het voorkomen van zowel ziekte als complicaties na blootstelling aan de kinkhoestbacterie. Essentieel daarbij is dat de vaccinatieschema's aangepast worden aan de epidemiologische evoluties om enerzijds het individu te beschermen en anderzijds het reservoir van ziektekiemen die jonge kinderen kunnen besmetten, te verkleinen

Gelet op de afnemende immuniteit na verloop van tijd en het feit dat de overdracht van de ziekte op niet-gevacineerde zuigelingen in geïndustrialiseerde landen vooral door adolescenten en volwassenen gebeurt, is de meest efficiënte preventiestrategie tegen kinkhoest bij kwetsbare zuigelingen momenteel het zo vroeg mogelijk vaccineren van zuigelingen, het toedienen van herhalingsvaccins op oudere leeftijd en vaccinatie van zwangere vrouwen en, weliswaar in mindere mate, van alle personen die voor de baby zorgen ('cocoonvaccinatie').

Referenties

• BCFI. Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: een update. *Folia* 2017. 44(10): 5-6

www.bcfi.be/folia_pdfs/NL/P44N10.pdf [http://www.bcfi.be/folia_pdfs/NL/P44N10.pdf]

• Bouchez V, Guiso N. Bordetella pertussis, B. parapertussis, vaccines and cycles of whooping cough. *Pathogens and Disease*. 2015. 73(7): ftv055. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv055> [<https://doi.org/10.1093/femspd/ftv055>]

<https://academic.oup.com/femspd/article/73/7/ftv055/580714> [<https://academic.oup.com/femspd/article/73/7/ftv055/580714>]

• De Schrijver K, Voeten M, Van den Branden D et al. Neemt kinkhoest toe in Vlaanderen en zijn medici en paramedici betrokken bij de besmetting? *Vlaams Infectieziektebulletin*. 2013. 3: 5-11

www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Kinkhoest_toenameVlaanderen_Koen%20De%20Schrijver_Infectieziektebulletin_2013_3.pdf [http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Kinkhoest_toenameVlaanderen_Koen%20De%20Schrijver_Infectieziektebulletin_2013_3.pdf]

• Edwards KM. How Can We Best Protect Infants from Pertussis? *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. 217(8): 1177-1179. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy023>

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiy023> [<https://academic.oup.com/jid/article/217/8/1177/4808591>]

• Esposito S, Principi N. (2018) Prevention of pertussis: An unresolved problem, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018. 14 (10): 2452-2459

DOI: 10.1080/21645515.2018.1480298

www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F21645515.2018.1480298

[\[http://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F21645515.2018.1480298\]](http://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F21645515.2018.1480298)

• Frère J, De Wals P, Ovetchkine P, Coïc L, Audibert F, Tapiero B. Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against B. pertussis. *Vaccine*. 2013. 31(51): 6087-6091.

doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.043

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012978?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012978?via%3Dihub>]

• Fulton TR, Phadke VK, Orenstein A et al. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 62(9): 1100-1110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw051> [<https://doi.org/10.1093/cid/ciw051>]

<https://doi.org/10.1093/cid/ciw051> [<https://academic.oup.com/cid/article/62/9/1100/1745209>]

• Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1568 <https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1> [<https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1>]

<https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1> [<https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1>]

• Guiso N, Levy C., Romain O et al. Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2015. *Vaccine*. 2017. 35 (45): 6083-6088.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.072> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.072>]

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17313257?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17313257?via%3Dihub>]

• Guiso N. Bordetella pertussis: Why is it still circulating? *Journal of Infection*, Volume 68, S119 - S124

[www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(13\)00289-2/fulltext](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(13)00289-2/fulltext)

- Healy CM, Rench MA, Swain LS et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA*. 2018. 320(14): 1464-1470. doi:10.1001/jama.2018.14298
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2706137> [<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2706137>]
- Hoge Gezondheidsraad. Advies 8807. Vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest - Kinderen. 2013.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086993/Vaccinatie%20tegen%20difterie%2C%20tetanus%20en%20kinkhoest%20-%20kinderen%20en%20adolescenten%20-%20herziening%202013.pdf
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086993/Vaccinatie%20tegen%20difterie%2C%20tetanus%20en%20kinkhoest%20-%20kinderen%20en%20adolescenten%20-%20herziening%202013.pdf
- Hoge Gezondheidsraad. Advies 9110. Vaccinatie tegen kinkhoest. 2014
www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf
http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. *Vaccine*. 2017. 35 (35 A): 4453-4456. doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.061
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17303882 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17303882>]
- Maertens K, Caboré RN, Huygen K et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016. 34(1):142-150. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.100 [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.100>]
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501556X?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501556X?via%3Dihub>]
- Martínón-Torres F, Heinger U, Thomson A et al. Controlling pertussis: how can we do it? A focus on immunization, *Expert Review of Vaccines*. 2018. 17 (4): 289-297 DOI: 10.1080/14760584.2018.1445530
<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F14760584.2018.1445530> [<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F14760584.2018.1445530>]
- Mendes da Costa E, Grammens T, Litzroth A et al. Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Jaaroverzicht 2016. Wetenschappelijk instituut volksgezondheid, Brussel. 2017.
<https://epidemo.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
<https://epidemo.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
- Milas S. Kinkhoest in België: epidemiologie en aanpassing van de vaccinatiestrategie voor de bescherming van zuigelingen. *Noso Info*. 2018. 23(3)
www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl
<http://www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl>
- Nieuwsflash Infectieziekten. Januari 2018
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf [<http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf>]
- Plotkin SA. The Importance of Persistence. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(suppl 4):S117-S118. doi:10.1093/cid/ciw525 [<https://doi.org/10.1093/cid/ciw525>]
https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405 [https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405]
- Preston A. The role of *B. pertussis* vaccine antigen gene variants in pertussis resurgence and possible consequences for vaccine development, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. 12 (5): 1274-1276 DOI: 10.1080/21645515.2015.1137402
www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402>]
- Vermeulen C. De terugkeer van bof en kinkhoest: microbiële evolutie, falen tot vaccinatie of vaccinfalen? *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2015. 10 (5).
<http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html> [<http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html>]
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111(2):787-92.
- WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper—September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*, 90: 433-458
www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1 [<http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>]
- Wirsing von König. Acellular pertussis vaccines: where to go to? *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. 18 (1): 5-6. doi:10.1016/S1473-3099(17)30613-8 [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30613-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30613-8)]
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138>]
- Zinnen V, Jacquinet S, Sabbe M et al. Toename van kinkhoest in Wallonië 2013. *Vlaams Infectieziektebulletin*. 2015. 2: 6-12
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf [http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf]
- Mendes da Costa E, Grammens T, Litzroth A et al. Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Jaaroverzicht 2016. Wetenschappelijk instituut volksgezondheid, Brussel. 2017.
<https://epidemo.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
<https://epidemo.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
- Milas S. Kinkhoest in België: epidemiologie en aanpassing van de vaccinatiestrategie voor de bescherming van zuigelingen. *Noso Info*. 2018. 23(3)
www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl
<http://www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl>
- Nieuwsflash Infectieziekten. Januari 2018
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf [<http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf>]
- Plotkin SA. The Importance of Persistence. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(suppl 4):S117-S118. doi:10.1093/cid/ciw525 [<https://doi.org/10.1093/cid/ciw525>]
https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405 [https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405]
- Preston A. The role of *B. pertussis* vaccine antigen gene variants in pertussis resurgence and possible consequences for vaccine development, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. 12 (5): 1274-1276 DOI: 10.1080/21645515.2015.1137402
www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402>]
- Vermeulen C. De terugkeer van bof en kinkhoest: microbiële evolutie, falen tot vaccinatie of vaccinfalen? *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2015. 10 (5).
<http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html> [<http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html>]
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111(2):787-92.

Sci U S A. 2014. 111(2):787-92.

• WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper—September 2015. Wkly Epidemiol Rec, 90: 433-458
www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1 [<http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>]

• Wirsing von König. Acellular pertussis vaccines: where to go? The Lancet Infectious Diseases. 2018. 18 (1): 5-6.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30613-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30613-8) [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30613-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30613-8)]
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138>]

• Zinnen V, Jacquinet S, Sabbe M et al. Toename van kinkhoest in Wallonië 2013. Vlaams Infectieziektebulletin. 2015. 2: 6-12
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf [http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf]

Vax Info 82 - einde van het artikel "Kinkhoest : Bescherming tegen kinkhoest blijft een uitdaging"

2 - KINKHOEST

Twee studies over interactie tussen kinkhoestbacterie en afweersysteem

Ondanks de hoge vaccinatiegraad kampen de geïndustrialiseerde landen met regelmatige uitbraken van kinkhoest. Onderzoek naar nieuwe kinkhoestvaccins of inzicht in beter gebruik van de huidige vaccins, is daarom noodzakelijk. In dit artikel bespreken we twee recente doctoraatstudies aan de Universiteit Utrecht, die meer inzicht willen verschaffen in de bescherming tegen kinkhoest.

Kinkhoestvaccinatie werd in Nederland geïntroduceerd in het Rijksvaccinatieprogramma in 1957. Ondanks een hoge vaccinatiegraad (>95%) kampt Nederland, net zoals andere geïndustrialiseerde landen, met regelmatige uitbraken van kinkhoest (om de 2-3 jaren) en een toegenomen incidentie in het laatste decennium. De grootste recente uitbraak was in 2012: er werden toen meer dan 13.000 gevallen geregistreerd. Niet alleen zuigelingen werden getroffen door de ziekte, maar ook adolescenten en jongvolwassenen. Deze zijn opnieuw vatbaar voor de ziekte omdat ze over de jaren heen hun (al dan niet vaccineïnduceerde) immuniteit verliezen, en ze zijn tevens bron van infectie voor nog onbeschermden, kwetsbare zuigelingen. Een andere mogelijke oorzaak voor de toename van het aantal kinkhoestgevallen is dat de kinkhoestbacterie genetisch verandert, wat ook invloed kan hebben op de werkzaamheid van de vaccins.

Twee grote sero-surveillance studies in 1995-1996 en 2006-2007, toonden dat 4 procent van de adolescenten en 9,3 procent van de volwassenen tekens vertoonden van recente infectie met kinkhoest (een titer van anti-PT (pertussis toxine) antistoffen > 50 IU/mL). Dit wijst op een hoge circulatie van de ziekte in de algemene populatie.

Hierbij moet wel worden aangestipt dat Nederland op dat ogenblik een eigen vaccin gebruikte, dat verschilde van de vaccins die onder meer in België werden gebruikt, en waarvan vermoed wordt dat het mogelijk een aantal gebreken vertoonde.

De voorbije jaren werden dan ook verschillende aanpassingen doorgevoerd in het Rijksvaccinatieprogramma om de bescherming tegen kinkhoest te verbeteren. Het wP vaccin (volcellig kinkhoestvaccin) werd in 1997 meer potent gemaakt (van 4 naar 7 IU), primovaccinatie werd verschoven naar een jongere leeftijd om de pasgeborenen beter te beschermen in 1999. Een booster dosis met een aP vaccin (acellulair kinkhoestvaccin) vóór de schoolleeftijd (4 jaar) werd geïntroduceerd in 2001. In 2005 werd overgeschakeld van een wP naar een aP vaccin voor de zuigelingenvaccinaties.

Desondanks blijft bescherming tegen kinkhoest een uitdaging. Meer inzicht in de werking van de bacterie is belangrijk om nieuwe vaccins te ontwikkelen. De huidige vaccins falen immers in het bieden van een (levens)lange bescherming tegen de ziekte en tegen kolonisatie met de bacterie.

Immunologische reactie na boostervaccinaties

Een doctoraat van Saskia van der Lee focust op de lange termijn immunologische reactie na één of meerdere boostervaccinaties (1).

Vooreerst onderzocht ze de waarde van de huidige drempelwaarde die gebruikt wordt voor het verzamelen van sero-surveillance data. De kinkhoestincidentie werd gemeten in longitudinale studies in 3 opeenvolgende groepen adolescenten (10-18 jaar) in Nederland in 2011-2014, inclusief de periode van de uitbraak in 2012. De serologische cutoff waarde voor anti-PT antistoffen van 50 IU/mL werd gebruikt om seroprevalentie te meten voor een recente infectie met de ziekte (in het afgelopen jaar). Er werden nu echter tot 40 maal hogere seroprevalenties gevonden in vergelijking met de gerapporteerde gevallen tijdens de uitbraak van 2012. De circulatie in de adolescentenpopulatie is dus mogelijk veel hoger dan gedacht. Een groot aantal adolescenten behield bovendien voor een langere periode hoge antistoffiters, wat de cutoff van 50 IU/mL voor een acute recente infectie mogelijk niet bruikbaar maakt. Gelijkaardige studies in de andere leeftijdscategorieën zijn noodzakelijk om de juiste ziekte last te bepalen en om in te schatten wanneer optimaal een booster dosis wordt gegeven om circulatie in de algemene bevolking te beperken.

Een tweede onderwerp was de invloed van een aP of een wP vaccin tijdens de zuigelingenleeftijd op de immuunantwoorden op booster doses op de leeftijd van 4 jaar, op preadolescente leeftijd en als volwassene. Als eerste reactie op een kinkhoest infectie is er een aangeboren (innate) immunoreactie, gevolgd door een adaptieve immunoreactie. Deze laatste zorgt voor een meer specifieke reactie en bouwt ook een immunologisch geheugen op, met B- en T-cel activatie. Voor kinkhoest zijn de Th1, Th2 en Th17 subsets het meest relevant in de verdediging tegen de ziekte. Een wP vaccin induceert meer antistoffen van de subklasse IgG1 en meer Th1 cellen, belangrijk voor de bescherming tegen kinkhoest, in vergelijking met een aP vaccin dat eerder subklasse IgG4 antistoffen induceert en Th2 type immuunresponsen.

Bij een eerste longitudinaal onderzoek bij vierjarigen werd na een booster dosis met DTaP (tetanus, difterie, acellulair pertussis), een betere humorale respons op een aP vaccin genoteerd als de primovaccinatie ook gebeurde met een aP vaccin op de zuigelingenleeftijd. De subklasse IgG4 was bovendien significant hoger in de kinderen die primair met een aP vaccin werden gevaccineerd en geboost, dan kinderen die primair wP vaccins kregen. IgG 4 type antistoffen kunnen geen complement binden en houden verband met een Th2 type respons. Ze hebben dus hoogstwaarschijnlijk een minder groot aandeel in de bescherming tegen kinkhoest door minder bactericide activiteit. Ook voor difterie en tetanus werd dezelfde stijging in IgG4 waarden gezien in de primair met aP gevaccineerde kinderen.

De studie onderzocht ook de reden voor de toename van het aantal betekenisvolle lokale nevenwerkingen bij de vierjarigen die een primaire aP vaccinatie kregen als zuigeling en geboost werden met een aP vaccin, in vergelijking met kinderen die primair een wP vaccin hadden gekregen. Bij deze primair met aP gevaccineerde kinderen werd een hogere titer totaal IgE, IgG en IL13 gevonden, wat mogelijk de heviger lokale nevenwerkingen kan verklaren. Verschillende boostervaccinaties (N=5) met aP op relatief korte termijn (4 jaren), met een hoge antigeenconcentratie en dus Th2 dominante immunoreactie, is hiervoor medeverantwoordelijk.

Bij de pre-adolescenten (9-jarige leeftijd) werden echter lagere B- en T-helper cel antwoorden genoteerd na een boostervaccinatie met Tdap bij primair met aP gevaccineerde kinderen, in vergelijking met primair met wP gevaccineerde kinderen. Er werden ook hogere titers IgG1 gevonden bij de wP gevaccineerde kinderen, in vergelijking met de primair met aP gevaccineerde kinderen. Er was een significant lagere Th1/Th2 ratio in de aP gevaccineerde kinderen: de priming met aP of wP determineert dus de latere responsen met Th1 gedomineerde respons na wP priming. Deze bevinding bevestigt de epidemiologische data dat primair met aP gevaccineerde kinderen vatbaarder zijn voor kinkhoest infectie.

Tot slot werd de immuunrespons op een eerste volwassen Tdap booster dosis gemeten, na zuigelingenvaccinatie met wP vaccins. De humorale IgG en IgA en cellulaire immunoreacties waren robuust. De IgA titers daalden snel. Maar volgens een mathematisch model zouden de IgG antistoffiters gedurende een relatief lange periode hoog blijven. Deze bevinding kan volgens de studie mogelijk een effect hebben op de aanbeveling voor maternale vaccinatie bij elke zwangerschap.

Momenteel wordt Tdap vaccinatie tijdens de zwangerschap aangeraden bij iedere zwangerschap opnieuw, omdat de antistoffen bij de volwassen vrouw snel dalen, en er dus minder transplacentair transport is. De studie stelt dat dit bij oorspronkelijk wP gevaccineerde vrouwen misschien niet nodig is, omdat de antistoffen na de Tdap- booster op volwassen leeftijd langer zouden kunnen blijven. Verder onderzoek is hierover echter nodig, want tot op heden is de literatuur (2) duidelijk dat booster doses van Tdap bij volwassenen slechts een korte titerstijging van kinkhoest specifieke antistoffen veroorzaakt, met een heel snelle daling in enkele maanden. Aangezien het de bedoeling is om een zo groot mogelijke hoeveelheid via transplacentair transport naar de foetus te transporteren, moet de titer in de zwangere vrouw ook zo hoog mogelijk zijn.

Genetische veranderingen

In het doctoraat van Elise Hovingh (3) lag de focus op de mate en manier waarop de kinkhoestbacterie ons afweersysteem omzeilt. Daarnaast werd onderzocht hoe de effectiviteit van kinkhoestvaccins het beste kan worden geëvalueerd.

De genetische veranderingen die *B. pertussis* heeft ondergaan, hebben een effect op het induceren van een effectieve reactie van de aangeboren afweer (innate immunity). De aangeboren afweer, die geïnduceerd wordt door de recent ontstane *B. pertussis* stammen, bestaat uit een verhoogde productie van bepaalde anti-inflammatoire eiwitten die een

effectieve afweerreactie onderdrukken. Dit zou deels verklaren waarom, ondanks de hoge vaccinatiegraad, kinkhoest in Nederland problemen veroorzaakt.

Sinds de introductie van het acellulaire kinkhoestvaccin worden er elk jaar meer stammen geïsoleerd die een van de vaccinantigenen, namelijk pertactine, niet meer produceren. De studie onderzocht het effect van de pertactine negatieve stammen op de aangeboren afweer. *B. pertussis* zonder pertactineproductie induceert een heftiger afweerreactie. De productie van pertactine door de bacterie lijkt de afweer dus te onderdrukken. Of pertactine in het vaccin een effect heeft op de geïnduceerde afweer, moet nog verder onderzocht worden. Dit zou eventueel deels kunnen verklaren waarom de bescherming na vaccinatie met het acellulaire vaccin niet langdurig is. Dit is belangrijk met het oog op kandidaat antigenen voor nieuwe kinkhoestvaccins.

Het complementsysteem is belangrijk voor het doden van ziekteverwekkers zoals *B. pertussis*. Van Vag8, een eiwit van de kinkhoestbacterie, is bekend dat het helpt in het omzeilen van het complementsysteem. Uit deze studie blijkt dat Vag8 zich bindt aan een van de complementremmers (C1 inhibitor). Dat zorgt ervoor dat proteasen vrijkomen en complementeiwitten kunnen knippen in de omgeving van de bacterie. Het uiteindelijke resultaat is dat er geen porie wordt gevormd in *B. pertussis*, waardoor de bacterie kan overleven. *B. pertussis* heeft Vag8 nodig om het contactstelsel te activeren. Vag8 wordt in de literatuur genoemd als een potentieel kinkhoestvaccin antigeen. Op basis van deze resultaten adviseert de studie om Vag8 te modificeren, zodat deze binding niet meer kan plaatsvinden, voordat het in een vaccin wordt geïncubeerd.

Daarnaast heeft ze een 'experimentele fagocytose assay' ontwikkeld, een test waarmee de mate van herkenning en inactivering van *B. pertussis* door de vaccin geïnduceerde antilichamen, kan worden bepaald. Fagocytose is belangrijk in de opruiming van *B. pertussis*. De opsonofagocytose meet de functionaliteit van de antistoffen en is in staat om niet alleen het verschil te laten zien tussen recent geïnfecteerde en genezen individuen, maar ook tussen genezen individuen en controles. Deze test zou mogelijk als correlaat van bescherming kunnen functioneren. Er bestaat immers geen duidelijke 'correlate of protection', of maat van bescherming, waarvan we weten dat deze effectief is in het voorkomen van kinkhoest. Vervolgonderzoek naar het optimaliseren en het aanpassen van de fagocytose assay bij een verandering in de *B. pertussis* populatie kan helpen bij het identificeren van een correlaat van bescherming voor kinkhoest.

Besluit

De nieuw verworven inzichten tonen dat een primaire zuigelingenvaccinatie met een wP of aP vaccin bepalend is voor de duur en kwaliteit van de bescherming tegen kinkhoest later in de kindertijd, adolescentie en mogelijk volwassen leeftijd.

De nieuwe inzichten in de immunologische effecten van verschillende boosters op verschillende leeftijden met al dan niet verschillende vaccins, helpen om de bescherming tegen kinkhoest beter te begrijpen of te verbeteren met nieuwe vaccins. In de toekomst kan deze informatie gebruikt worden om zo goed mogelijk de algemene bevolking te beschermen tegen de ziekte, met boosters op de ideale momenten.

Het tweede onderzoek biedt een beter begrip over de interacties tussen *B. pertussis* en de aangeboren afweer, met vooral inzicht in de mechanismen die de bacterie gebruikt om de afweer te omzeilen. Dit onderzoek helpt bij het selecteren van mogelijke antigenen voor nieuwe kinkhoestvaccins en dus de optimale strategieën om infecties met *B. pertussis* tegen te gaan. De resultaten over de functionaliteit van specifieke antilichamen gericht tegen *B. pertussis*, kunnen bijdragen aan de zoektocht naar correlaten van bescherming.

Elke Leuridan, UAntwerpen

Referenties

1. Saskia van der Lee. Persistence of pertussis immunity in children and adults; Influence of priming vaccination. Universiteit Utrecht. 2018

www.publicatie-online.nl/files/2115/2023/5351/15294_-_vdLee_ONL.pdf [http://www.publicatie-online.nl/files/2115/2023/5351/15294_-_vdLee_ONL.pdf]

2. Huygen K, Caboré RN, Maertens K, Van Damme P, Leuridan E. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*. 2015. 33(33): 4117-23.

Vaccine. 2015. 33(33): 4117-23.

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009287?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009287?via%3Dihub>]

Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine*. 2011. 29(47):8483-6.

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11014708?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11014708?via%3Dihub>]

3. Hovingh E. Unraveling the interactions

between *Bordetella pertussis* and the innate immune system. Universiteit Utrecht. 2018

www.rivm.nl/dsresource?objectid=51a59ae3-bc49-4177-ac69-b4ce3a4182ac&type=pdf&disposition=inline [<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=51a59ae3-bc49-4177-ac69-b4ce3a4182ac&type=pdf&disposition=inline>]

Vax Info 82 - einde van het artikel "Kinkhoest : Twee studies over interactie tussen kinkhoestbacterie en afweersysteem"

3 - PNEUMOKOKKEN

Een persoonlijke visie over pediatrische vaccins

In dit artikel geeft prof. dr. P. De Wals, van de Université Laval en het Institut national de santé publique du Québec, en houder van de Internationale Franqui Leerstoel 2019-2020, zijn persoonlijke visie over welk vaccin en welk vaccinatieschema de voorkeur geniet om pediatrische pneumokokkeninfecties te voorkomen. In de volgende editie van Vax Info besteden we aandacht aan het nieuwe advies over de pneumokokkenvaccinatie van kinderen dat de Hoge Gezondheidsraad momenteel voorbereidt. Dit nieuwe advies is gebaseerd op de meest recente epidemiologische gegevens in ons land.

Momenteel zijn er twee pneumokokkenvaccins voor kinderen beschikbaar: Synflorix (PCV10) en Prevenar-13 (PCV13). Het eerste bevat capsulaire polysacchariden van 10 serotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F en 23F), waarvan de meeste geconjugeerd zijn aan het D-proteïne dat is afgeleid van een niet-typeerbare stam van *Haemophilus influenzae*. Het tweede vaccin bevat polysacchariden van dezelfde tien serotypes die geconjugeerd zijn aan een proteïne afgeleid van het difterie-anatoxine (CRM197), plus de serotypes 3, 6A en 19A.

Een recente systematische review (1) geeft een overzicht van de data over de immunogeniciteit van beide vaccins, over hun vermogen om invasieve pneumokokkeninfecties, pneumokokkenpneumoniën en asymptomatisch dragerschap van *Streptococcus pneumoniae* te voorkomen.

Het PCV13 geeft over het algemeen een sterker immunologisch antwoord dan PCV10. Het is evenwel moeilijk om op basis van deze gegevens de impact van de verschillende vaccinatieschema's in te schatten. Beide vaccins zorgen voor een sterke bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties door de vaccinsertotypes. Serotype 3 vormt daarop een uitzondering, PCV13 heeft slechts een beperkt effect op invasieve infecties veroorzaakt door dit serotype (2). PCV10 biedt ook een kruisbescherming tegen invasieve infecties door de serotypes 6A en 19A. Uit een Finse studie (3) blijkt evenwel dat deze bescherming van kortere duur is dan bij PCV13. PCV13 kan ook kruisbescherming geven tegen serotype 6 dat niet in het vaccin zit.

Beide vaccins verminderen ook de prevalentie van asymptomatisch dragerschap van de pneumokokkenstammen die tot de vaccinsertotypes behoren.

De introductie van een vaccinatieprogramma voor kinderen met PCV10 en PCV13 leidt altijd tot een daling van de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties die veroorzaakt worden door vaccinsertotypes, en dit in alle leeftijdsgroepen. Dat is een gevolg van de groepsimmiteit ('herd immunity'). De voordelen van deze groepsimmiteit verdwijnen na verloop van tijd echter gedeeltelijk omdat ernstige infecties met vaccinsertotypes afnemen, terwijl infecties met niet-vaccinsertotypes toenemen. De omvang van dit fenomeen verschilt van land tot land, zonder dat men de preciese oorzaken van deze verschillen kent.

Op basis van de huidige gegevens blijkt een vaccinatieschema met twee dosissen op jonge leeftijd, gevolgd door een rappel tijdens het tweede levensjaar (schema 2+1) even efficiënt te zijn als een schema met drie dosissen op jonge leeftijd plus een herhalingsdosis (schema 3+1) voor een optimale bescherming, op voorwaarde dat de vaccinatiegraad voldoende hoog is (5).

Een epidemiologische studie van invasieve pneumokokkeninfecties in Zweden (10) is op dit vlak bijzonder leerzaam omdat een deel van het land is overgeschakeld van PCV7 naar PCV10 in 2008-2009, en een ander deel naar PCV13 in 2010. Men zag een vermindering van de invasieve infecties veroorzaakt door de vaccinsertotypes in alle leeftijdsgroepen, en een variabele verhoging van de niet-vaccinsertotypes. De totale incidentie van invasieve infecties bij kinderen daalde na de introductie van PCV7 en van de nieuwe vaccins. De daling was

vergelijkbaar in de gebieden met PCV10 en PCV13. Bij volwassenen daalde de totale incidentie niet significant. In de streken waar PCV10 wordt gebruikt zag men een verhoging van serotype 19A, in de gebieden met PCV13 zag men daarentegen een daling van 19A. Maar in de gebieden met PCV13 stegen de niet-vaccinserotypes sterker dan in de gebieden met PCV10. Dat verklaart de lichte verschillen in incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties door alle serotypes, zowel bij kinderen als bij volwassenen.

De gerandomiseerde studies met PCV7 en PCV10 toonden een daling van de frequentie van pneumonieën bij gevaccineerde kinderen (1). Uit een gerandomiseerde studie bij volwassenen bleek dat PCV13 bijna de helft (40%) minder efficiënt is om niet-invasieve pneumonieën te voorkomen dan om invasieve infecties te voorkomen (6). Dit ondersteunt de hypothese van een effect van dit vaccin in de preventie van pneumonieën zonder bacteriëmie bij kinderen. Een etiologische diagnose van pneumonie bij kinderen is evenwel moeilijk, en slechts in een minderheid van de gevallen zijn pneumokokken de oorzaak.

Groepsimmunitet

De groepsimmunitet die door alle vaccinatieprogramma's met geconjugeerde pneumokokkenvaccins van kinderen wordt gegenereerd en de vervanging van de vaccinserotypes door niet-vaccinserotypes, bemoeilijken de relatieve voorspellingen betreffende de directe bescherming door PCV10 en PCV13. Er bestaan geen goede studies over de impact van deze beide vaccins op pneumonie en het is onmogelijk om een uitspraak te doen over de superioriteit van een van beide vaccins.

Wat otitis betreft bestaat er een Zweedse studie die suggereert dat de impact van een schema 2 + 1 met PCV10 groter is dan met PCV13. Maar deze gegevens moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, gelet onder meer op de wijzigende praktijken inzake diagnose en behandeling van otitis (7)

Vaccinatieschema

De keuze van een vaccinatieschema berust op een reeks criteria, zoals onder meer de epidemiologische situatie, de ziektelast, de veiligheid en efficiëntie van het vaccin, de toepasbaarheid van het schema, de kostprijs en de aanvaardbaarheid. In Quebec werd een analytisch kader uitgewerkt om de vaccinatiestrategie te beoordelen. Dit kader wordt gebruikt door het Agence de santé publique du Canada en door de farmaceutische firma's om hun dossier voor te bereiden (8).

In 2017 heeft het Comité sur l'immunisation du Québec op vraag van de minister van Volksgezondheid een advies uitgebracht over het optimale vaccinatieschema van kinderen tegen pneumokokken (9). In dit advies werden drie schema's met elkaar vergeleken: 2 + 1 PCV10, 2 + 1 PCV13 en een gemengd schema met 2 dosissen PCV10 op 2 en 4 maanden en een rappeldosis PCV13 op 12 maanden. Uit het advies bleek het schema 2 + 1 PCV 13 het meest efficiënte, maar ook het duurste. Het gemengde schema heeft een aantal potentiële voordelen die in tabel 1 worden samengevat. Door het gemengde schema kunnen enkele beperkingen van een schema met uitsluitend PCV10 worden opgevangen. Een betere controle van infecties veroorzaakt door serotype 19A is de belangrijkste reden om te kiezen voor een rappel met PCV13 in plaats van PCV10. Het gemengd schema lijkt de beste kosten-effectiviteit te hebben in termen van kostprijs per quality-adjusted life years (QALY), op voorwaarde dat er een voldoende groot prijsverschil bestaat ten voordele van PCV10.

Tabel 1 : Argumenten voor en tegen drie vaccinatieschema's voor kinderen (Bron: Comité sur l'immunisation du Québec, 2017).

Beslissingscriterium	2 + 1 VPC13	2 + 1 VPC10	Gemengd schema
Immunogeniciteit	Mogelijk negatieve interactie bij de dosis op 2 en 4 maanden ten gevolge van vaccinatie van zwangeren tegen kinkhoest.	Lage functionele antistoftiters voor de serotypes 6A en 19A en geen respons tegen serotype 3.	Lage functionele antistoftiters voor de serotypes 6A en 19A en geen respons tegen serotype 3 voor de rappeldosis .
Directe bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties	Sterke bescherming tegen de vaccinserotypes 12 en 13, maar zwakke bescherming tegen serotype 3. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Sterke bescherming tegen de vaccinserotypes, alsook bescherming tegen 6A en 19A maar geen bescherming tegen serotype 3. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Na de rappeldosis: sterke bescherming tegen de vaccinserotypes 12 en 13, verhoogde bescherming tegen 19A en mogelijk matige bescherming tegen serotype 3 (na de rappeldosis). Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging
Bescherming tegen pneumonie	Waarschijnlijk matige bescherming tegen de vaccinserotypes 12 en 13, onzekere bescherming tegen serotype 3. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Waarschijnlijk matige bescherming tegen de 10 vaccinserotypes, mogelijk ook tegen serotypes 6A en 19 A, geen bescherming tegen serotype 3. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Waarschijnlijk matige bescherming tegen 12 van de 13 vaccinserotypes, onzekerheid over bescherming tegen serotype 3. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.
Bescherming tegen otitis	Waarschijnlijk bescherming tegen vaccinserotypes. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Waarschijnlijk bescherming tegen tegen vaccinserotypes, mogelijk ook tegen 6A en 19A. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.	Waarschijnlijk bescherming tegen vaccinserotypes, mogelijk ook tegen 6A en 19A. Deze voordelen gaan gedeeltelijk verloren door de vervanging.
Groepsimmunitet	Groepsimmunitet tegen de 12 vaccinserotypes, maar niet tegen serotype 3.	Groepsimmunitet tegen de 10 vaccinserotypes, maar niet tegen serotype 3, 6A en 19A.	Groepsimmunitet tegen 12 vaccinserotypes, maar niet tegen serotype 3 na rappeldosis
Veiligheid	Goed	Goed, met minder lokale reacties	Goed, met minder lokale reacties voor de twee eerste dosissen
Kostprijs	Waarschijnlijk het hoogst	Waarschijnlijk het laagst	Waarschijnlijk intermediair
Kosten efficiëntie	Minst voordelig.	Intermediair in diverse scenario's. Meest voordelig in de hypothese van niet-inferioriteit van VPC-10 tegenover VPC-13.	Meest voordelig in diverse scenario's.
Aanvaardbaarheid voor professionelen	Sterk	Zwak	Intermediair
Toepasbaarheid	Hoog	Hoog	Minder goed
Kans op navolging advies	Hoog	Hoog	Zwak

Het belangrijkste nadeel van dit schema is de aanvaardbaarheid door professionelen en door de farmaceutische firma's die weigerachtig staan tegenover de opdeling van de markt. Een gemengd schema vereist ook een zekere discipline van de vaccinatoren, wat niet altijd evident is in een vrije markt. Een gemengd schema is evenwel een interessante denkpiste. De toekomst zal uitwijzen of een dergelijk voorstel realistisch is en beantwoordt aan de doelstelling om de preventie te optimaliseren aan een redelijke kostprijs.

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive,
Université Laval et Institut national de santé publique du Québec,
Québec, Canada.

Referenties

- Cohen O, Knoll M, O'Brien K, Ramakrishnan M, Constenla D, Privor-Dumm L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Baltimore (MD): Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
<https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> [<https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf>]
- De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferrriere C, Schmitt H-J, Sings HL, Suaya JA, Jodar L, Pelton S. Direct and indirect impact of 13-valent conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease caused by serotype 3. Poster presentation. 10th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Shenzhen, China. December 2-5, 2017.
- Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen A et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) on invasive pneumococcal disease (IPD) caused by PCV-10 related serotypes among vaccine-eligible children. (Poster). 33rd Annual Meeting Leipzig, Germany, May 13-16, 2015.
- Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis*. 2017. 65(11):1780-1789.
doi: 10.1093/cid/cix685.
<https://academic.oup.com/cid/article/65/11/1780/4061316> [<https://academic.oup.com/cid/article/65/11/1780/4061316>]
- Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. *Pediatr Infect Dis J*. 2014. Suppl 2:S172-81.
doi: 10.1097/INF.000000000000076.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940379/> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940379/>]
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015. 372(12):1114-25.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408544> [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408544>]

7. Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence After Conjugate Pneumococcal Vaccination; A National Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. 36(11):1027-1031

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201711000-00002> [<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201711000-00002>]

8. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005. 23(19):2470-6.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X04008527?via%3Dihub> [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X04008527?via%3Dihub>]

9. De Wals P, Amini R, Deceuninck G, Lefebvre B, Zhou Z. Avis sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2017, 55 p. ISBN : 978-2-550-80168-9.

Vax Info 82 - einde van het artikel "Pneumokokken : Een persoonlijke visie over pediatrie vaccins"

4 - GRIEP

Effectiviteit van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie

Recent verschenen een aantal studies over de mogelijk negatieve effecten, vooral bij ouderen, van herhaalde jaarlijkse toedieningen van het griepvaccin op de lange-termijnbescherming, de populatie-immuniteit en de evolutie van het virus. In afwachting van meer gegevens blijven de huidige aanbevelingen voor een jaarlijkse vaccinatie echter onverminderd van kracht.

Jaarlijkse vaccinatie met een influenzavaccin is de meest doeltreffende manier om griep te voorkomen. Net zoals de Hoge Gezondheidsraad bevelen vele landen jaarlijkse griepvaccinatie enkel aan voor risicogroepen (1). De Canadese staat Ontario (sinds 2000) en de Verenigde Staten (sinds 2010) bevelen bovendien een jaarlijkse griepvaccinatie aan voor alle personen vanaf de leeftijd van 6 maanden.

Jaarlijkse griepvaccinatie

Jaarlijkse griepvaccinatie is nodig omwille van:

- de antigenische drift van de influenza A en B virussen, die een periodieke aanpassing van het vaccin vereist,
- de afname van vaccinegeïnduceerde bescherming na verloop van tijd (\pm 6-12 maanden voor respondenten),
- de eerder zwakke immunoreactie van personen behorend tot de risicogroepen. Afhankelijk van de leeftijd waarop jaarlijkse vaccinatie wordt gestart en rekening houdend met een levensverwachting van \geq 80 jaar, kan een persoon gedurende zijn leven zeker een vijftiental en mogelijk zelfs vele tientallen dosissen van het griepvaccin ontvangen. Desondanks is bijzonder weinig geweten over de effecten van talrijke jaarlijkse toedieningen van het griepvaccin op lange-termijnbescherming, populatie-immuniteit en evolutie van het virus.

Negatieve effecten van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie

Mogelijke negatieve effecten van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie werden voor het eerst gezien in een Britse kostschool waar tussen 1970 en 1976 drie griep-epidemieën optraden. In 1970 werd daar de klinische Hoskins-studie (2) gestart, waarbij op een gerandomiseerde wijze aan een deel van de scholieren (jongens van 11 tot 19 jaar oud) een geïnactiveerd, 'whole virus' griepvaccin werd toegediend. De andere groep kreeg geen vaccin. In de daaropvolgende seizoenen (1971 en 1972) kregen dezelfde scholieren opnieuw een vaccin of geen vaccin. Nieuwe scholieren werden op dezelfde wijze gerandomiseerd. Tijdens deze drie seizoenen bevatte het vaccin de influenza A/Hong Kong/1/68 (H3N2) stam.

Tijdens de eerste epidemie in 1972, veroorzaakt door een influenza A/England/42/72 (H3N2) virus, werd geen verschil gezien in de 'attack rate' bij jongens die 1, 2 of 3 vaccindosissen hadden gekregen. Tijdens een volgende epidemie in 1974, veroorzaakt door influenza A/Port Chalmers/1/73 (H3N2), was de 'attack rate' hoger bij jongens die in voorafgaande seizoenen het influenza A/Hong Kong/1/68 (H3N2) vaccin hadden gekregen dan bij de niet-gevaccineerde scholieren. De derde epidemie trad op in 1976 en werd veroorzaakt door een nieuwe antigenische cluster van H3N2, A/Victoria/3/75.

De onderzoekers vergeleken de 'attack rates' van de jongens die het actuele A/Port Chalmers vaccin hadden gekregen en geen voorafgaande vaccinatie(s), met diegenen die ook het vroegere vaccin (A/Hong Kong) hadden ontvangen en met diegenen die niet waren gevaccineerd. Bij de jongens die enkel het A/Port Chalmers vaccin hadden gekregen lag de "attack rate" ongeveer 30 procent lager dan bij niet-gevaccineerde scholieren. Bij de jongens die naast het A/Port Chalmers vaccin ook de voorafgaande vaccins, A/England en A/Hong Kong, hadden gekregen lag de 'attack rate' 50 procent hoger dan in de niet-gevaccineerde groep. De cumulatieve 'attack rate' over de drie epidemieën was dezelfde voor niet-gevaccineerde scholieren (51%) en jongens die voor elke epidemie op de juiste wijze waren gevaccineerd (41%). Op basis van deze resultaten stelden de auteurs het nut van herhaalde jaarlijkse vaccinatie in vraag.

Omwille van de bezorgdheid over het mogelijke negatieve effect van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie op effectiviteit van griepvaccinatie en kritiek op de methodologie van de Hoskins studie, hebben de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) een gerandomiseerde studie gefinancierd die liep over vijf griepseizoenen (1983 tot 1988). Deze studie (3) en een meta-analyse die daarna werd uitgevoerd (4), vonden geen consistent patroon van verminderde vaccineffectiviteit, en concludeerden dat jaarlijkse vaccinatie aangewezen was.

De controverse over herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie bleef sluimeren tot een cohortstudie in gezinnen, uitgevoerd tijdens het seizoen 2010-2011, aantoonde dat de vaccineffectiviteit lager was bij de personen die het haar daarvoor waren gevaccineerd (5). Sindsdien werd dit fenomeen ook vastgesteld in verschillende observationele studies die gebruik maakten van het 'test negatief' design om vaccineffectiviteit te beoordelen in een zorgomgeving. In dergelijke studies wordt de vaccinatiestatus van casussen met een laboratorium-geconfirmeerde influenza-infectie vergeleken met deze van controle casussen met influenza-achtige symptomen die negatief testen op influenza. Deze methode gaat uit van de assumptie dat vaccinatie tegen griep geen effect heeft op de etiologie van andere dan influenzavirussen. Er werd aangetoond dat deze benadering toelaat om valide beoordelingen te maken van de effectiviteit van influenzavaccins. (6)

Effecten van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie

Een recente publicatie rapporteert de resultaten van een meta-analyse van een reeks hoogkwalitatieve vaccin-effectiviteitsstudies die werden uitgevoerd van 2010-2011 tot 2014-2015 (7). Op basis van strenge selectiecriteria werden 17 studies in de meta-analyse opgenomen.

Influenza A/H3N2

Het effect van huidige en voorafgaande vaccintoediening op de effectiviteit tegen influenza A/H3N2 kon geëvalueerd worden in zeven studies uitgevoerd tijdens drie seizoenen, 2011-2012 (n=2), 2012-2013 (n=2) en 2014-2015 (n=3). De vaccinstam bleef ongewijzigd in twee van deze seizoenen (2011-2012 en 2014-2015) en er was evidentie voor antigenische mismatch in twee seizoenen. In 2012-2013 was er een goede match tussen de vaccinstam en de circulerende stam, maar de mismatch was een gevolg van mutaties die optraden tijdens het productieproces van het vaccin. In 2014-2015 was er geen goede match tussen de circulerende stam en de gekozen vaccinstam.

Over het algemeen waren de effectiviteitsmetingen het hoogst voor vaccinatie tijdens het huidige seizoen. De gepoolde resultaten van de zeven studies gaven een vaccineffectiviteit van 39%, 17% en 9% voor respectievelijk vaccinatie in het huidige seizoen alleen, vaccinatie zowel in het huidige als het vorige seizoen en vaccinatie enkel in het vorige seizoen. Het poolen van de gegevens leidde evenwel tot een verdunding. Twee van de drie studies uitgevoerd in het seizoen 2014-2015 toonden een significant lagere effectiviteit van vaccinatie bij personen die zowel in het vorige als in het huidige seizoen werden gevaccineerd in vergelijking met diegenen die enkel het huidige vaccin hadden gekregen.

Influenza A/H1N1pdm09

Ondanks het verschijnen van een nieuwe genetische variant van H1N1 in 2013 werd tijdens de geanalyseerde studieperiode enkel de influenza H1N1pdm09 (pandemische stam van 2009) in de vaccins opgenomen. Effectiviteitscijfers van tien studies waren beschikbaar; 2010-2011 (n=5), 2011-2012 (n=1), 2013-2014 (n=3) en 2014-2015 (n=1). Meer landen droegen bij tot de H1N1 dan tot de H3N2 data en verschillende van deze landen (Canada, Spanje, Finland en het Verenigd Koninkrijk) hadden een AS03-geadjuvanteerd monovalent H1N1pdm2009 vaccin gebruikt tijdens de pandemie van 2009. Het effect van het gebruik van geadjuvanteerd monovalent H1N1 vaccin op de omvang en de duur van daaropvolgende herhaalvaccinatie is niet gekend. De vaccineffectiviteitscijfers van voor 2013-2014 waren enkel afkomstig van landen buiten de VS en waren doorgaans hoger voor herhaalde vaccinatie dan voor vaccinatie enkel in het huidige seizoen. Bovendien suggereerden de cijfers dat er nog een substantiële bescherming werd geboden door vaccinatie in vorige seizoen(en), zoals blijkt uit de gepoolde resultaten voor 2010-2011. Deze gaven een vaccineffectiviteit van 54%, 69% en 61% voor respectievelijk vaccinatie in het huidige seizoen alleen, vaccinatie zowel in het huidige als het vorige seizoen en vaccinatie enkel in het vorige seizoen. De studies van Canada en de VS in 2013-2014 toonden dezelfde of ietwat lagere vaccineffectiviteit

in personen die herhaaldelijk waren gevaccineerd versus diegenen die enkel in het huidige seizoen waren gevaccineerd. De vaccineffectiviteit was nog lager maar nog steeds significant bij diegenen die enkel in het vorige seizoen een vaccin hadden gekregen.

Influenza B

Het effect van voorafgaande vaccintoediening op de effectiviteit tegen beide influenza B lijnen (B/Yamagata en B/Victoria) kon geëvalueerd worden aan de hand van vijf studies die werden uitgevoerd tijdens vier seizoenen, 2011-2012 (n=1), 2012-2013 (n=1) 2013-2014 (n=1) en 2014-2015 (n=2). B/Yamagata-specifieke gegevens waren beschikbaar in studies over vier seizoenen en voor B/Victoria waren er data van drie studies in twee seizoenen. Quadrivalente geïnactiveerde griepvaccins waarin beide influenza B stammen waren opgenomen kregen pas in 2013 een licentie in de VS. Tijdens de studieperiode werden daarom vooral trivalente vaccins toegediend waarin slechts één influenza B lijn vertegenwoordigd was. In de seizoenen 2009-2010 tot 2011-2012 werd telkens dezelfde B/Victoria stam (Brisbane/60/2008) gebruikt en in de seizoenen 2012-2013 tot 2014-2015 bevatten de vaccins telkens B/Yamagata. Tijdens de seizoenen 2011-2012 en 2012-2013 circuleerden beide influenza B lijnen, terwijl B/Yamagata domineerde in de seizoenen 2013-2014 en 2014-2015. De vaccineffectiviteit voor bescherming tegen influenza B infectie van herhaalde vaccinaties was gelijk of lichtjes hoger dan bij vaccinatie in het huidige seizoen alleen in de seizoenen 2011-2012 en 2012-2013 waar beide B lijnen circuleerden, maar was lager in de seizoenen 2013-2014 en 2014-2015 waarin de vaccinstammen en circulerende lijnen wel overeenkwamen (beiden B/Yamagata) maar niet de clades. Na samenvoegen van de influenza B gegevens bekomen tijdens de vier seizoenen werden slechts beperkte verschillen genoteerd. De gepoolde effectiviteitcijfers waren 61%, 55% en 25% voor, respectievelijk, vaccinatie in het huidige seizoen alleen, vaccinatie zowel in het huidige als het vorige seizoen en vaccinatie enkel in het vorige seizoen. De stam-specifieke analyse toonde een gelijkaardig patroon voor B/Yamagata in 2013-2014 en 2014-2015 met lagere effectiviteitswaarden bij personen die bij herhaling werden gevaccineerd. Voor B/Victoria waren er te weinig studies en seizoenen.

Herhaalde vaccinatie in verschillende voorafgaande seizoenen

Na de gerandomiseerde studie van de jaren 80 (3) werden nog weinig studies uitgevoerd die het effect bestudeerden van herhaalde vaccinatie op de effectiviteit van griepvaccinatie. Een grote Amerikaanse observationele studie (8) uitgevoerd over een periode van acht griepseizoenen, leerde op basis van de analyse van 5800 deelnemers die gedurende minstens vijf opeenvolgende jaren in de studiecohort waren gebleven, dat voor H3N2 de effectiviteit van een vaccinatie in het huidige seizoen alleen significant hoger (65%; 95% CI 36-80) was bij niet-gevaccineerde personen (dit zijn deelnemers die het huidige vaccin kregen maar geen enkel vaccin in de vijf voorafgaande jaren) dan bij personen die frequent werden gevaccineerd (24%; 95% CI 3-41). Ook voor influenza B was de effectiviteit hoger bij niet-gevaccineerde personen (75%; 95% CI 50-87) dan bij frequent gevaccineerde deelnemers (48%; 95% CI 29-62). Er werd ook residuele bescherming gezien tegen influenza B bij frequent of niet-frequent gevaccineerde personen die het vaccin van het huidige seizoen niet hadden gekregen.

Het effect van één of meer voorafgaande vaccinaties op de vaccineffectiviteit tegen H3N2 werd ook onderzocht gedurende het seizoen 2014-2015 in Canada (9). De analyse die enkel het effect evalueerde van een vaccinatie met het huidige vaccin (2014-2015) in vergelijking met vaccinatie met het huidige vaccin en het vorige vaccin (2013-2014), toonde een marginaal verhoogd risico (negatieve effectiviteit) op infectie bij personen die in 2013-2014 en 2014-2015 vaccins hadden gekregen in vergelijking met niet-gevaccineerde personen (vaccineffectiviteit van -32%; 95% CI -75-0). Dit risico werd significant (vaccineffectiviteit van -54%, 95% CI -108 tot -14) bij personen die gedurende drie opeenvolgende seizoenen waren gevaccineerd (2012-2013, 2013-2014 en 2014-2015) in vergelijking met niet-gevaccineerde personen.

Een studie in Navarra (Spanje), die gebruik maakte van het test-negatief design en werd uitgevoerd in het seizoen 2014-2015, toonde geen negatieve effecten van voorafgaande herhaalde vaccinatie op vaccineffectiviteit (10).

Drie Canadese studies (11, 12, 13) die eveneens gebruik maakten van het test-negatief design in de periode 2011-2012 tot 2013-2014, toonden aan dat personen die bij herhaling waren gevaccineerd beter beschermd waren dan de personen die nooit werden gevaccineerd of de personen die in alleen in 2009 het monovalent H1N12009pdm vaccin hadden gekregen.

Mogelijke immunologische mechanismen

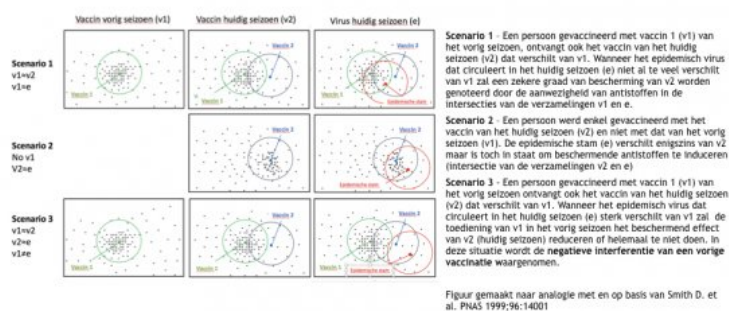
Griepvaccins zijn de enige vaccins die jaarlijks aan miljoenen mensen worden toegediend en waarvan de componenten regelmatig worden aangepast omwille van de antigenische variatie van de circulerende griepstammen. De immunologische en beschermende effecten van herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie zijn amper gekend en kunnen variëren naargelang:

- twee of meer jaren na elkaar dezelfde vaccinsamenstelling wordt gehanteerd,
- de circulerende virusstammen al dan niet (sterke) wijzigingen ondergaan,
- het "landschap van antilichamen" (B cel repertoire) dat werd opgebouwd tijdens het leven van een individu op basis van de blootstellingen aan natuurlijke infecties en vaccinatie(s) met respectievelijk het influenzavirus en griepvaccins.

De studie in de Britse kostschool toonde reeds aan dat een natuurlijke griepinfectie een bredere en meer duurzame bescherming induceert dan vaccinatie (2). Deze onderzoekers stelden daarom dat de vaccin-geïnduceerde bescherming opgewekt in een bepaald seizoen de betere bescherming geïnduceerd door natuurlijke infectie kon voorkomen, waardoor vaccinatie kan bijdragen tot een hoger risico op infectie in een daaropvolgend seizoen. Het is onwaarschijnlijk dat deze 'infection block' hypothese alle verhoogd risico op infectie in kostschool-epidemieën kan verklaren.

Een mogelijke verklaring voor de fenomenen vastgesteld tijdens de Hoskins studie, werd in 1999 voorgesteld onder de naam 'antigenic distance hypothese' (14). Deze onderzoekers stellen dat vaccineffectiviteit wordt beïnvloed door de antigenische gelijkheid tussen het vaccin dat werd toegediend tijdens het vorige griepseizoen (v1) en de circulerende epidemische stam (e), voorgesteld als (v1-e), en de antigenische gelijkheid tussen het huidige vaccin (v2) en het vaccin gegeven in het vorige seizoen (v1), kortweg dus (v1-v2). In het theoretisch model werden negatieve en positieve interferentie bepaald door concurrerende immuunprocessen:

- v2 antigen (het huidige griepvaccin) wordt gecapteerd door antilichamen gericht tegen v1 (opgewekt door vaccinatie met v1 in het vorige seizoen), waardoor het minder doeltreffend optreedt als immunogeen;
- v2 stimuleert een v1-specifieke geheugenrespons die kruisreageert met de circulerende virusstam (e).



Het computermodel beschouwde een eenvoudig scenario met vaccinaties in twee opeenvolgende seizoenen en challenge met het epidemisch virus in het tweede seizoen. Het vaccin toegediend tijdens het eerste seizoen verschilde in wisselende mate van dat toegediend in het tweede seizoen (v1-v2) en met de circulerende virusstam (v1-e). In het model werden vervolgens verschillende scenario's geanalyseerd waarin v1 en v2 gelijk bleven of van elkaar verschilden en waarbij v2 gelijk was of verschilde van de epidemische stam. Simulaties onderzochten het resultaat in vier groepen:

- individuen die in geen van beide seizoenen werden gevaccineerd;
- individuen die enkel v1 kregen;
- individuen die enkel v2 kregen;
- individuen die in beide seizoenen werden gevaccineerd (v1 + v2).

Het model toonde aan dat herhaalde vaccinatie kan leiden tot hogere of lagere 'attack rates' dan eenmalige vaccinatie (in seizoen 2), afhankelijk van de verwantschap tussen vaccin 1 en vaccin 2 (v1-v2) enerzijds en vaccin 1 en de circulerende stam (v1-e) anderzijds. Een lagere 'attack rate' (positieve interferentie) werd genoteerd bij herhaald gevaccineerden versus eenmalig gevaccineerden in seizoen 2 als v1 zeer verwant was met de epidemische stam (e). Een hogere attack rate (negatieve interferentie) werd gezien bij herhaald gevaccineerden wanneer de antigenische afstand tussen v1 en v2 gering was en v1 sterk verschilde van de circulerende stam (e). Dit effect was nog opvallender als v1 en v2 identisch waren en de 'attack rate' steeg naarmate de afstand tussen de vaccinstam en de epidemische stam toenam, zowel bij enkel als bij herhaalde vaccinatie.

Dit theoretisch model werd getoetst aan de hand van de bevindingen van de Hoskins studie. Het was niet in staat om de absolute vaccineffectiviteit te voorspellen, maar het toonde wel een sterke correlatie ($r=0.87$) tussen de geobserveerde resultaten en de voorspelde effectiviteit bij herhaalde versus eenmalig gevaccineerden. Deze "antigenic distance" hypothese verklaarde ook het negatieve effect van herhaalde vaccinatie (verminderde effectiviteit) tegenover H3N2 in seizoen 2014-2015. De H3N2 component was gedurende twee seizoenen niet veranderd ($v1=v2$) en er was een belangrijke mismatch met de circulerende stam ($v1-e \neq 0$).

In het verlengde of ter aanvulling van de "antigenic distance hypothese" werden nog andere immunologische mechanismen voorgesteld. Het is evenwel duidelijk dat het fenomeen van interferentie aandacht verdient en het onderwerp moet worden van diepgaand onderzoek in de komende jaren.

Besluiten

- Verschillende observationele studies met een test-negatief design suggereren dat herhaalde jaarlijkse griepvaccinatie een negatief effect kan hebben op de vaccineïnduceerde bescherming tijdens sommige seizoenen. Deze negatieve interferentie werd vooral gezien voor H3N2.
- Het fenomeen moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en het is zeker te vroeg om op basis van deze observaties wijzigingen aan te brengen in het griepvaccinatiebeleid. Hiervoor is het tijdsbestek te kort, werden nog te weinig studies gedaan en is de heterogeniteit van de studieresultaten te groot.
- Weinig studies hebben het effect van multi-pele jaarlijkse vaccinaties op vaccineffectiviteit geëvalueerd, maar zij suggereren dat de effectiviteit van griepvaccinatie kan beïnvloed worden door het vaccinatiepatroon gedurende de voorafgaande seizoenen.
- Alhoewel de "antigenic distance" hypothese een vereenvoudigd theoretisch kader biedt om de effecten van herhaalde griepvaccinatie te verklaren, is verder onderzoek nodig om het fenomeen ten volle te begrijpen, ook in een context waarin gedurende meer dan twee opeenvolgende seizoenen het griepvaccin wordt toegediend.

Geert Leroux-Roels, Isabel Leroux-Roels

Referenties

1. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2017-2018. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/advies%20Hoge%20Gezondheidsraad%20seizoensgriep%202017-2018.pdf> [<https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/advies%20Hoge%20Gezondheidsraad%20seizoensgriep%202017-2018.pdf>]
2. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, et al. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet* 1979. 1(8106):33-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83475> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83475>]
3. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, et al. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997. 15(10):1114-1122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269055> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269055>]
4. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM et al. The plea against annual influenza vaccination? 'The Hoskins' Paradox' revisited. *Vaccine* 1998. 16(20): 1929-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796045> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796045>]
5. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Community and the Household. *Clin Infect Dis* 2013. 56(10):1363-1369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693492/> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693492/>]
6. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, et al. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill* 2013. 18(37): pii=20585. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2013.18.37.20585> [<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2013.18.37.20585>]
7. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2017. 16 (7):723-736. doi.org/10.1080/14760584.2017.1334554. www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1334554 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1334554>]
8. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013: variable protection by age and virus type. *Clin Infect Dis*. 2014. 59:1375-1385. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407759/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407759/>]
9. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. A Perfect Storm: Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014-2015 Season. *Clin Infect Dis*. 2016. 63(1): 21-32. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901864/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901864/>]
10. Castilla J, Navasúes A, Fernandez-Alonso M, et al. Effectiveness of subunit influenza vaccination in the 2014-2015 season and residual effect of split vaccination in previous seasons. *Vaccine* 2016. 34(11):1350-1357. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16001171?via%3DIihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16001171?via%3DIihub>]
11. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutation in the Egg-Adapted H3N2 Vaccine Strain Not Antigenic Drift in Circulating Viruses. *PLoS ONE*. 2014. 9(3): e92153. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965421/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965421/>]
12. Skowronski DM, Janjua NZ, Sabaiduc S, et al. Influenza A/subtype and B/lineage effectiveness estimates for the 2011-2012 trivalent vaccine: cross-season and cross-lineage protection with unchanged vaccine. *J Infect Dis*. 2014. 210(1): 126-137. <https://academic.oup.com/jid/article/210/1/126/2910564> [<https://academic.oup.com/jid/article/210/1/126/2910564>]
13. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Integrated Sentinel Surveillance Linking Genetic, Antigenic, and Epidemiologic Monitoring of Influenza Vaccine-Virus Relatedness and Effectiveness During the 2013-2014 Influenza Season. *J Infect Dis*. 2015. 212(5): 726-739. <https://academic.oup.com/jid/article/212/5/726/874474> [<https://academic.oup.com/jid/article/212/5/726/874474>]
14. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, et al. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. 96:14001-14006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24180/> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24180/>]