IVAX INFO
Nr 27
Maart 2000

Combinatievaccins

EEN VERTROUWDE TECHNIEK

Het gelijktijdig toedienen in aparte injecties of het combineren in dezelfde spuit van verschillende antigenen is een strategie die niet nieuw is.

Het succes van veralgemeende vaccinatieprogramma's is in grote mate gebaseerd op het oordeelkundig toepassen sinds vele jaren van deze technieken. In België bijvoorbeeld (zoals trouwens in de meeste ons omringende landen) bestond tot voor kort het arsenaal voor de basisvaccinatie van de bevolking uit één oraal (het trivalent oraal poliovaccin, OPV) en twee inspuitbare combinatievaccins (difterie-tetanus-pertussis, DTP en mazelen-bof-rubella, MBR).
Het laatste decennium is het aantal potentieel bruikbare vaccins (antigenen) sterk toegenomen. We denken hierbij onder meer aan de vaccins tegen invasieve Haemophilus influenzae type b infecties, tegen hepatitis A en B, en tegen varicella. De strategie om vaccins te combineren is een noodzakelijk instrument om de beschermingsmogelijkheden uit te breiden zonder het aantal inspuitingen te doen toenemen. Het vereenvoudigt de implementatie van deze nieuwe vaccins, ze worden beter aanvaard door de bevolking, en de kosten voor de gehele campagne blijven aanvaardbaar.

Wat is een combinatievaccin?

In tegenstelling tot de gelijktijdige toediening van vaccins, (waar de producten op het zelfde ogenblik maar in aparte spuiten en op verschillende plaatsen worden geïnjecteerd), spreekt men van een gecombineerd vaccin wanneer alle vaccincomponenten in één enkele spuit aangeboden worden.
Een combinatievaccin kan verschillende producten bevatten die actief zijn bij de preventie van meer dan één infectieziekte. Voorbeelden hiervan zijn het difterie-tetanus-kinkhoest (DTP) vaccin of het mazelen-bof-rubella (MBR) vaccin, beide combinaties van antigenen afkomstig van drie verschillende pathogenen. Het combinatievaccin kan ook actieve componenten bevatten voor de preventie van een

Inhoud

COMBINATIEVACCINS p. 1 - 3
- Een vertrouwde techniek

POLIOMYELITIS p. 4 - 5
- Vaccinatie : OPV of IPV ?

KORT p. 5 - 6
- Acellulaire pertussisvaccins

VRAGEN/ANTWOORDEN P. 6 - 7 - 8
- HBsAG positieve moeder
- Intramusculaire injecties
- Prematuren
- Spina bifida
- Inhaalvaccinaties
- Vaccineren en antibiotica

BELGIE
P.B.
1/2217
Afgiftekantoor
Brussel X

ziekte die veroorzaakt wordt door multipele serotypen of stammen van éénzelfde pathogeen-species. Voorbeelden zijn het 23-valente pneumokokken polysaccharide vaccin en het trivalente poliovirusvaccin.
De vermenging van de verschillende vaccincomponenten kan in een flacon of spuit gebeuren tijdens de productiefase. Het gecombineerd vaccin is dan gebruiksklaar. De combinatie kan ook gerealiseerd worden door de vaccinerende geneesheer zelf, door het extemporaan mengen (vanuit twee flacons of vanuit een flacon en een spuit) van de producten, of door middel van een tweekamer-spuit, waar door het indrukken van de stamper vlak vóór de toediening de inhoud van beide compartimenten van de spuit zich vermengt tot één oplossing. In beide gevallen dient het gemengde product in de daaropvolgende minuten (maximaal 30 minuten) ingespoten te worden.

Combinaties met DTP-vaccin: prioriteiten

DTP-vaccins, waarvan de meeste reeds verschillende decennia in gebruik zijn, vormen de basis voor verschillende nieuwe multivalente vaccins voor pediatrisch gebruik. Het voorlopige orgelpunt van deze ontwikkeling is het zogenaamd hexavalent vaccin, waarin naast antigenen van het DTP-vaccin, ook deze van Hib, inspuitbaar polio en hepatitis B vervat zitten (Tabel).

Tabel
Combinatievaccins gebaseerd op het DTwP ('whole-cell' of cellulair pertussisvaccin) of DTaP (acellulair pertussis-vaccin). Vaccins met licentie, tenzij anders vermeld (1).

DTwP-IPV	DTaP-IPV
DTwP-Hib	DTaP-Hib
DTwP-HB	DTaP-HB
DTwP-Hib-IPV	DTaP-Hib-IPV
DTwP-Hib-HB	DTaP-Hib-HB (in ontwikkeling)
DTwP-IPV-HB (ontwikkeling stopgezet)	DTaP-IPV-HB (in ontwikkeling)
DTwP-Hib-HB-IPV (ontwikkeling stopgezet)	DTaP-Hib-HB-IPV (in ontwikkeling)

Verklaring van afkortingen:
D: difterie; T: tetanus; wP: whole-cell pertussis; aP: acellulair pertussis; IPV: geïnactiveerd, inspuitbaar polio; Hib: haemophilus influenzae type b; HB: hepatitis B

Er zijn verschillende argumenten om prioritair de hier vermelde antigenen in multivalente vaccins te combineren:

- Het DTP-vaccin blijft de hoeksteen in vaccinatie-programma's voor zuigelingen en jonge kinderen;
- Dank zij een decennialang volgehouden poliovaccinatie-campagne is sinds enige jaren, behoudens outbreaks in 1992-96 in Nederland en Albanië (met 293 gevallen in 1996), poliomyelitis ten gevolge van wild virus niet meer prevalent in Europa. In landen die vaccineren met een oraal poliovaccin (waaronder België) zijn de enige geregistreerde poliogevallen geassocieerd met de orale poliovaccinatie (zie het artikel over poliomyelitis in dit nummer van Vax Info). Om die reden beveelt de Wereld-gezondheidsorganisatie aan om, tot op het ogenblik dat de wereldwijde eradicatie van het poliovirus bereikt is, enkel nog het geïnactiveerde inspuitbare poliovaccin (IPV) te gebruiken. De introductie van dit IPV wordt vergemakkelijkt door de ontwikkeling van combinatie-vaccins met DTP;
- Hib-vaccins hebben sinds enkele jaren een vaste plaats gekregen in het vaccinatieprogramma voor zuigelingen, en werden reeds van bij de aanvang overwegend in combinatie met DTP- vaccins toegediend;
- Sinds enkele jaren wordt het cellulaire pertussisvaccin in de DTP-vaccins geleidelijk vervangen door acellulaire versies; de eerste tetra- (DTP-IPV) en pentavalente (DTP-IPV-hep B) vaccins, met inclusie van acellulaire pertussisantigenen, werden recent in een aantal landen geregistreerd en op de markt gebracht;
- In België, is beslist om hepatitis B vaccinatie toe te voegen aan het routine immunizatieprogramma voor zuigelingen en adolescenten.

Immunogeniciteit van combinatievaccins

De succesvolle combinatie van al deze antigenen (inclusief productie-afhankelijke contaminanten, vereiste stabilisatoren, bewaarmiddelen en adjuvantia) is geen eenvoudig proces. Om zicht te krijgen op potentiële interacties tussen componenten (zowel op vlak van tolerantie als van immunogeniciteit) werd niet van bij de aanvang het meest polyvalente (zeg maar hexavalente) vaccin ontwikkeld, maar wel in opeenvolgende klinische studies de toevoeging van de verschillende antigenen één voor één onderzocht en vergeleken met de aparte toediening ervan.(2)
Vooral de mogelijkheid om Hib-vaccins samen met DTwP-vaccins toe te dienen werd uitgebreid geëvalueerd. Hieruit blijkt dat de immunogeniciteit van de verschillende antigenen van de combinatievaccins vergelijkbaar is met deze van de aparte toediening, behalve voor het Hib antigeen. De interactie met de Hib immuunrespons varieert sterk en is niet alleen afhankelijk van de wijze van toediening, maar ook van het type vaccin (verschillende geconjugeerde Hib-vaccins, DTP-vaccins volgens Amerikaanse of Europese farmacopee, acellulair of cellulair pertussis-vaccin). Bij combinatie van DTwP met andere antigenen leidde deze gecombineerde toediening in het ene geval tot hogere (Hib- en DTwP-vaccin van Lederle-Praxis)(3), in het andere geval tot lagere (Hib- en DTwP-vaccin van Pasteur Mérieux Connaught)(4,5) Hib-

antistoftiters in vergelijking met de aparte toediening. Studies waarin de mogelijkheid werd onderzocht om Hib-vaccins te combineren met DTaP-vaccins, hebben een nog sterkere interactie met de Hib-immuunrespons gerapporteerd. Dit fenomeen deed zich voor met de verschillende geconjugeerde Hib-vaccins, ongeacht het type acellulair pertussis-vaccin dat in het combinatieproduct werd gebruikt.(6,7) Toevoeging van inspuitbaar poliovaccin (IPV)(8), hepatitis B-vaccin (HB)(9), of beide(10,11) in de combinatie had hierop weinig of geen invloed.
Ondanks deze interactie, is de bescherming toch goed.
Analyse van het percentage kinderen met beschermende antistoftiters na primaire en boostervaccinatie, en evaluatie van de ontwikkeling van het immunologisch geheugen (priming effect) van deze combinatievaccins, hebben doen besluiten dat de significante onderdrukking van de Hib immuunrespons de uiteindelijke beschermingsgraad na vaccinatie niet aantast, en dus klinisch niet relevant is. Efficiënte priming staat immers, zelfs bij lage concentraties circulerende antistoffen, garant voor een snelle anamnestische respons bij contact met de kiem. De hoge concentraties circulerende specifieke Hib-antistoffen die hier het gevolg van zijn zorgen voor voldoende bescherming.

Veiligheid en tolerantie van combinatievaccins

Alle bestudeerde combinaties, inclusief de hexavalente vaccins, voldoen aan de criteria van een veilig en goed getolereerd vaccin. De proportie kinderen met lokale en/of algemene reacties is vergelijkbaar met deze van de verschillende vaccins wanneer ze apart worden toegediend. Combinaties met een acellulair pertussisvaccin worden bovendien, in vergelijking met deze met het klassieke cellulaire pertussisvaccin, zonder uitzondering beter getolereerd.

Voordelen van combinatievaccins

- Verhoogd comfort
  - minder injecties, contacten
  - bescherming tegen meer ziekten
- Betere compliance
  - betere aanvaarding
  - minder risico dat de vaccinatie voortijdig wordt stopgeset
- Goedkoper
  - minder kosten bij toediening (minder flacons, minder naalden,…)
  - minder logistieke kosten (transport, bewaring, registratie,…)
- Hogere vaccinatie graad
  - efficiënte aflevering
  - betere beheersing van infecties

Aanbevelingen

In de nabije toekomst zullen verschillende nieuwe combinatievaccins, met DTaP als hoeksteen, beschikbaar worden gesteld voor toediening bij zuigelingen en jonge kinderen. De Europese licentie van het op dit ogenblik meest polyvalente (hexavalente) vaccin wordt verwacht in de tweede helft van het jaar 2000.
Eens op de markt zal het vaccin aanbevolen worden voor primaire vaccinatie, met drie injecties vóór de leeftijd van 6 maanden, en een herhalingsinenting in de loop van het tweede levensjaar. **In overeenstemming met de Belgische vaccinatiekalender zal dan op de leeftijd van 3, 4, 5 en 13 maanden telkens door middel van één enkele injectie de volledige basisvaccinatie kunnen gegarandeerd worden.**

Besluit

De ontwikkeling van nieuwe gecombineerde vaccins zal de vaccinatieprogramma's voor infectieziekten aanzienlijk vergemakkelijken. De toekomst van combinatievaccins is zeer beloftevol, maar tegelijk ook een grote uitdaging voor de geneesmiddelenindustrie. Het combineren van vaccins is een complex, vaak niet voorspelbaar proces. Ondanks de grootst mogelijke zorg bij bereiding, bewaring, vermenging en toediening van het combinatieproduct, is interferentie tussen de bestanddelen vooraf niet volledig uit te sluiten. Om die reden moet elke nieuwe vaccincombinatie opgevat worden als een nieuw product, dat zowel op fysisch als op immunologisch vlak verschilt van de samenstellende vaccins. De evaluatie van combinatievaccins moet niet alleen gebaseerd zijn op gegevens van veiligheid en immunogeniciteit, maar vereist ook bijkomende informatie over de vaccin-geïnduceerde priming, voor ze op grote schaal in vaccinatieprogramma's gebruikt kunnen worden.

Karel Hoppenbrouwers
Dienst Jeugdgezondheidszorg
K U Leuven

Bronnen :

1. Decker DM and Edwards KM. Combination vaccines. In: Vaccines, Chapter 20, p. 508-530, WB Saunders Company, 1999, 3rd ed., eds. Plotkin, SA and Orenstein, WA
2. André FE. Development and clinical application of new polyvalent paediatric vaccines. Vaccine 1999; 17: 1620-1627
3. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants. Pediatrics 1993; 92: 827-832
4. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A, et al. The clinical and immunologic response of Chilean infants to Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr. Infect. Dis. J. 1991; 10: 764-771
5. Hoppenbrouwers K, Lagos R, Swennen B, et al. Safety and

immunogenicity of an Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccine administered in a dual-chambered syringe to infants in Belgium and Chile. Vaccine 1998; 16: 921-927
6. Eskola J, Olander RM, Hovi T, et al. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Lancet 1996; 348: 1688-1692
7. Hoppenbrouwers K, Kanra G, Roelants M, et al. Priming effect, immunogenicity and safety of an Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) combination vaccine administered to infants in Belgium and Turkey. Vaccine 1999; 17: 875-886
8. Halperin SA, King J, Law B, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae – tetanus toxoid conjugate vaccine given seperately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 995-1001
9. Schmitt HJ, Bock H, Bogaerts H, et al. Single injection of a combined DTPa-Hep B and Hib tetanus conjugate vaccine; a feasibility study. Programs and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstr G64. San Francisco, September 1995, American Society for Microbiology, Washington, DC
10. Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Assessment of a liquid hexavalent vaccine in French infants. 17th annual meeting of the ESPID, May 19-21 1999, Crete, Greece, P-96
11. Schmitt HJ, Knuf M, Uwamwezi MC, Ortiz E, and Sänger R. Immunogenicity and reactogenicity of a separate and combined DTPa-HBV-IPV +/ Hib vaccine. 17th annual meeting of the ESPID, May 19-21 1999, Crete, Greece, P-98
12. Gupta RK, Relyveld EH, Lindblad EB, et al. Adjuvants – a balance between toxicity and adjuvanticity. Vaccine 1993; 11: 293-303
13. Käyhty H, Eskola J, Peltola H, et al. Immunogenicity in infants of a vaccine composed of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide mixed with DTP or conjugated to diphtheria toxoid. J. Infect. Dis. 1987; 155: 100-106
14. Lieberman JM, Greenberg DP, Wong VK, et al. Effect of neonatal immunization with diphtheria and tetanus toxoids on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. J. Pediatr. 1995; 126: 198-205

Poliomyelitis

VACCINATIE : OPV OF IPV ?

We beschikken sinds de jaren ’50 over twee vaccins: een oraal vaccin dat levend afgezwakte virussen bevat (type Sabin) en een injecteerbaar vaccin met geïnactiveerde virussen (type Salk).

Polio wordt veroorzaakt door drie verwante virussen, de poliovirussen 1, 2 en 3, die alle behoren tot de familie van de Picornaviridae, dit is een soort enterovirussen. Dit zijn kleine virussen met mantelloze AND. Ze zijn dus zeer resistent en kunnen indirect worden doorgegeven in een besmette omgeving. De mens is de enige drager. Deze virussen zijn weinig pathogeen. Slechts in 1 besmetting op 100 à 1000 treedt verlamming op. Bij volwassenen ligt dit risico hoger dan bij kinderen. Andere factoren die het risico op verlamming doen toenemen zijn injecties en amygdalectomie.

OPV

Het orale vaccin (OPV) is goedkoop, het is gemakkelijk toe te dienen en het zorgt voor een goede immuniteit op het niveau van de slijmvliezen. Het is bovendien overdraagbaar van een gevaccineerd persoon op anderen, wat een voordeel is in een epidemische situatie waar het in concurrentie treedt met het wilde virus. De secundaire vaccinatie die hierdoor tot stand komt is vooral reëel in een bevolking met een zwakke vaccinale dekking. Eén van de nadelen van het OPV is zijn variabele efficiëntie in bevolkingsgroepen die onder zware infectiedruk staan, zoals in de Derde Wereld. Verschillende intestinale virale infecties kunnen interfereren met het vaccinale virus. Een theoretisch nadeel is de mogelijkheid tot transmissie van virussen of genomische elementen aanwezig in de cellen die gebruikt worden voor de aanmaak van de vaccins, zoals enkele tientallen jaren geleden gebeurde met het SV40 van apen. Vandaag is dit risico volledig onder controle. Het voornaamste nadeel is dat sommige virussen zich in de ingewanden bepaalde mutaties kunnen ondergaan waardoor ze virulenter worden, een risico dat vooral bestaat voor polio 3.
Dit houdt een risico in op postvaccinale poliomyelitis met verlammingen bij de gevaccineerde persoon en bij niet-gevaccineerde mensen uit de onmiddellijke omgeving. Dit risico is evenwel uiterst gering en bedraagt ongeveer één per miljoen à vijf miljoen (in België : 1 geval om de 8 à 42 jaar). Dit risico bestaat vooral bij toediening van de eerste dosis aan volwassenen of in geval van immunodepressie bij de gevaccineerde of zijn omgeving. Daarom wordt het OPV afgeraden bij volwassenen en immunogedeprimeerden of indien er in de omgeving van de gevaccineerde immunogedeprimeerde personen leven.

IPV

Het geïnactiveerde poliovaccin (IPV) dat vandaag beschikbaar is, heeft een veel betere werking dan het oorspronkelijke Salkvaccin. In het Engels spreekt men dan ook van enhanced potency IPV (eIPV). Het voordeel van dit eIPV is dat het nooit een postvaccinale verlamming uitlokt. Het risico op transmissie van het virus of van viruselementen is onbestaande. Zijn efficaciteit is constant. De toediening van dit vaccin vereist wel een injectie, maar het gebruik van

combinatievaccins (met tetanus, difterie, pertussis en andere) vermijdt bijkomende injecties. De iets lagere immuniteit op het niveau van de slijmvliezen blijkt in de praktijk geen nadeel te zijn. In Nederland werdt en wordt alleen het eIPV gebruikt. Tijdens de epidemie van 1992-93 werden alleen de niet-gevaccineerde groepen getroffen. In de gevaccineerde bevolkingsgroepen trad zelfs een groepsprotectie op, ook in streken met een gebrekkige vaccinale dekkingsgraad.

Actueel vaccinatiebeleid

Sinds de algemene vergadering van de WGO een progamma aankondigde tot eradicatie van polio tegen het jaar 2000, zijn enorme vorderingen gemaakt. Tussen 1988 en 1996 is het aantal gemelde gevallen van polio verminderd met een factor 10, en dit ondanks een betere registratie. Polio is volledig verdwenen van het Amerikaanse continent sinds 1992. Er bestaan nog infectiehaarden in Centraal Africa. De laatste europese epidemie deed zich voor in 1996 in Albanië.

Het wereldwijde eradicatieprogramma wordt gedragen door verschillende internationale organisaties zoals de WGO, UNICEF en de Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en door privé-verenigingen zoals de Rotary, en door verschillende regeringen van de betrokken landen. Het programma steunt op vier pijlers.

1. De versterking van de basisvaccinatie in het kader van de gewone vaccinatieprogramma's voor kinderen heeft zeer goede resultaten opgeleverd in landen met een goed georganiseerd gezondheidssysteem.

2. In landen waar het gezondheidssysteem te kort schiet, werden nationale vaccinatiedagen georganiseerd. Deze dagen hebben in principe tweemaal per jaar plaats en richten zich tot alle kinderen jonger dan 5 jaar. Zelfs in instabiele regio's waar een oorlog woedt is men erin geslaagd om de krijgsverrichtingen op te schorten tijdens deze vaccinatie-dagen.

3. Een actieve opvolging is absoluut noodzakelijk om de afwezigheid van polio te kunnen vaststellen. Dit kan gebeuren door onderzoek van alle gevallen van slappe verlamming en door een virale bewaking van de bevolking en het drinkwater.

4. Laatste element is wat de Engels 'mopping up operations' noemen, systematische opruimacties door intensieve vaccinatie rond gevallen van residuele infectie.

Bij de start van het nieuwe millennium kan men optimistisch zijn. Polio zal dit jaar weliswaar niet volledig uitgeroeid zijn, maar dit doel is zeker bereikbaar in de komende jaren.

Vervanging

In deze context rijst de vraag welke vaccinatiepolitiek in deze overgangsfase moet worden gevolgd. Vele landen waar geen polio meer wordt gesignaleerd maar die, zoals België, het OPV vaccin gebruiken, duiken af en toe gevallen op van residuele verlamming door het vaccin. De beste oplossing lijkt dan ook te zijn om dit vaccin voor de komende jaren te vervangen door het eIPV, maar dan wel op een manier dat de vaccinale dekking niet vermindert. Dat vereist een goede coördinatie tussen de verschillende vaccinatoren en de bevoegde overheidsinstanties, een wetswijziging, een voldoende voorraad aan en financiële middelen voor combinatievaccins waarin eIPV is opgenomen, en tenslotte een grondige informatie van vaccinatoren en van het grote publiek.

De procedure tot vervanging van het vaccin is momenteel bezig. In de tussenperiode moeten de kinderen echter onverminderd verder worden gevaccineerd met OPV. Het ergste dat ons kan overkomen is een verminderde vaccinatiegraad, wat onze bevolking zou blootstellen aan de gevaren van import van de ziekte uit een endemisch land.

P. Goubau, Virologie - UCL

Kort

ACELLULAIRE PERTUSSISVACCINS

Op 2 december 1999 stuurde de Chief Medical Officer van het Department of Health van United Kingdom een rondschrijven naar alle artsen en de medische overheden van het Verenigd Koninkrijk, naar aanleiding van problemen met de bevoorrading van het kinkhoest- en het meningococcen-vaccin (A&C).
Om het tekort aan het «whole cell» kinkhoestvaccin op te vangen, werd voorgesteld over te schakelen naar acellulaire pertussis-vaccins.
De Engelse gezondheidsinstanties gaven de voorkeur aan het acellulair kinkhoestvaccin van Smith-Kline Beecham (Infanrix), dat drie antigenen bevat (haemagglutinine, pertussis toxine en pertactine).
Het acellulair kinkhoestvaccin van Pasteur-Mérieux (Tetravac) werd als 2° keuze weerhouden, omdat het slechts twee antigenen bevat (haemagglutinine en pertussis toxine), waardoor het minder bescherming biedt tegen kinkhoest en daarenboven gekoppeld is aan het geïnactiveerd poliovaccin.

Recentelijk verschenen verschillende op grote schaal uitgevoerde publicaties in Zweden, Italië, Senegal, Groot-Brittannië en Canada die aantonen dat er een verband bestaat tussen het aantal antigenen en de efficiëntie van het pertussis-vaccin. Het vaccin met drie antigenen is even doeltreffend als het beste cellulair pertussisvaccin. Het vaccin met twee antigenen scoort duidelijk minder goed, terwijl het vaccin met 5 antigenen nog iets beter scoort.
In een dierlijk model kon N. Guiso aantonen dat toevoeging van pertactine een synergetisch effect uitoefent op een bicomponent DTPa-vaccin.
De recente studies bevestigen ook de sterke afname van de nevenwerkingen, zowel lokaal als algemeen bij gebruik van acellulaire vaccins.
DTPa-vaccins kunnen worden gemengd met het Hib-vaccin van dezelfde firma, zonder relevant verlies van activiteit (zie het artikel over combinatievaccins in dit nummer van Vax Info).

Prof. Dr. R. Clara

Bronnen :

1. Eskola J. et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet 1999; 354: 2063-68.
2. Goldblatt D. et al. The induction of immunologic memory after vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and acellular pertussis-containing diphtheria, tetanus and pertussis vaccine combination. J Infect Dis 1999; 180: 538-541.
3. Greco D. et al. A control trial of two acellular vaccines and one wholecell vaccine against pertussis. N Engl J Med 1996; 334: 341-8.
4. Guiso N. et al. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection. Prediction of protection in human infants by acellular vaccines. Vaccine 1999; 17: 2366-2376.
5. Gustafsson L. et al. A controlled trial of a two component acellular, a five component acellular, and a wholecell pertussis vaccine. N Engl J Med 1996; 334: 349-355.
6. Halperin S. A. Developing Better Paediatric Vaccines. The Case of Pertussis Vaccine. Bio Drugs 1999; 12: 175-191.
7. Miller E. et al. Effect of schedule of reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. Vaccine 1997; 15: 51-60.
8. Olin P. et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Lancet 117; 350: 1669-1677.
9. Simondon F. et al. A randomised double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. Vaccine 1997; 15: 1606-1612.

Vragen/antwoorden

Een arts legde ons verschillende interessante vragen voor.

Indien de moeder HBsAG positief is wordt het kind bij de geboorte gevaccineerd. Welk schema moet nadien worden toegepast ? Welk vaccin gebruiken ? Wat te doen indien de vader HBsAG positief is ?

Indien de moeder HBsAG positief is, dient de pasgeborene inderdaad binnen 12 uur zowel specifieke immunoglobulines te krijgen in de bil (bovenste buitenste kwadrant) als de eerste dosis van het hepatitis B vaccin (antero-laterale zijde van de dij). Het verder te volgen vaccinatieschema mag 1 en 6 maanden of 1, 2 en 12 maanden zijn. Beide schema's worden toegepast. De geboorte wordt inderdaad aanzien als moment '0'.
Ongeacht de situatie of indicatie waarvoor men tegen hepatitis B inent, steeds mag er van vaccinmerk veranderd worden zonder dat veiligheid of immunogeniciteit in het gedrang komen (Engerix-junior<>HBvaxII-junior) (cfr. uw vraag 4).
U stelt tenslotte de vraag wat men moet ondernemen indien de vader drager van HBV zou zijn. Mijn voorstel luidt: de moeder eerst screenen en indien seronegatief vaccineren. Alle andere personen (dus ook kinderen) die onder hetzelfde dak wonen, onmiddellijk vaccineren. Indien de vader eAf of HBV-DNA positief is bestaat er zelfs een speciale terugbetalingsmodaliteit via het RIZIV (adviserende geneesheer).

- Intramusculaire injecties : plaats, techniek, lengte van injectienaalden ?

Op basis van buitenlandse aanbevelingen en van de internationale literatuur blijkt dat de aanbevolen inentingsplaatsen voor de intramusculaire toediening van vaccins bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen onder het jaar de bovenste anterolaterale zijde van de dij (vastus lateralis M. quadriceps) of bovenarm (M, deltoideus) zijn. Voor al wie ouder is dan één jaar is dit de bovenarm.
De keuze van deze plaatsen waarborgt enerzijds de intramusculaire resorptie van het ingespoten antigeen en daardoor een maximale doeltreffendheid van het vaccin, en anderzijds een maximale veiligheid van de vaccinatie.
Bij een vaccinatie ter hoogte van het buitenste bovenste kwadrant van de bil is er een grote kans dat men het vaccin in het subcutaan vetweefsel inspuit met een verminderde immunogeniciteit als gevolg.
De injectienaalden voor intramusculaire toediening van vaccins moeten lang genoeg zijn om de spier voldoende te

penetreren (16-25mm). Er bestaan 2 vaccinatietechnieken: een eerste, waarbij de spiermassa ter hoogte van de injectieplaats wordt samengedrukt; een tweede, waarbij de huid tussen duim en wijsvinger wordt aangespannen. Men zal in functie van de vaccinatietechniek een bepaalde naaldlengte voor vaccinatie dienen te gebruiken: 25-mm lange naalden voor de eerse techniek, 16-mm lange naalden voor de tweede techniek.
Inspuitingstijd in de dij zal wel iets meer lokale reactie veroorzaken dan injectie in de bil. De pijn wordt best bestreden door toediening van paracetamol (15 mg per kg, om de 4 à 6 uur).
Bij uitgesproken pijn en sterke locale zwelling is het aangewezen over te schakelen naar het DTPa-vaccin. De nevenwerkingen verminderen met een factor 5 à 10 vergeleken met het DTPw-vaccin. Inspuiten in de bil is fout, met uitzondering van toediening van grote hoeveelheden bij pasgeborenen of zeer jonge zuigelingen.

Dr. Pierre Van Damme - UIA

Bronnen :

- K. De Groote, P. Van Damme, A. Deprettere, P. Michielsen. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. Is there a standard policy in Flanders (Belgium) ? Acta Gastro-enterolo Belg 1997 ; Vol XV : 255258.
- M. Van Der Wielen, P. Van Damme. De intramusculaire toediening van vaccins : inentingsplaats et vaccinatietechniek ? Tijdschr voor Geneesk 1999; 19 : 1391-1396.

Mag men prematuren vaccineren ?

Ja. Prematuren -ook als ze small-for-date zijn- moeten gevaccineerd worden op de voorziene leeftijd, dus zonder een leeftijdscorrectie toe te passen. De doses en de intervallen tussen de vaccinaties zijn gelijk aan die van de à terme geboren kinderen.
Er zijn twee uitzonderingen op deze regel.
-OPV geeft men pas bij ontslag uit het ziekenhuis. Dit om nosocomiale vaccinale infecties in de prematurenafdeling te voorkomen.
-Indien de moeder HBsAG positief is : zie hoger het antwoord van dr Van Damme. Gelijktijdig, maar op een andere plaats, geeft men specifieke hepatitis B immuunglobulines. Indien het kind te klein is, of indien het in een kritieke toestand verkeert, wordt de vaccinatie uitgesteld. Toch dient vaccinatie zo snel mogelijk te gebeuren; liefst binnen de eerste levensmaand. Bij prematuren van minder dan 2 kg met HBsAG-negatieve moeders wordt de basisvaccinatie tegen hepatitis B uitgesteld tot het lichaamsgewicht 2 kg bedraagt.
Prematuren met bronchopulmonaire dysplasie worden best gevaccineerd tegen influenza op de leeftijd van 6 maand (2 doses gescheiden door een interval van 1 maand), waarna de vaccinatie jaarlijks wordt herhaald. Hun ouders, broers, zussen en iedereen die het kind verzorgt, dus ook de artsen en de verpleegkundigen, moeten eveneens gvaccineerd zijn tegen influenza.

Mag men een kind met spina bifida vaccineren ?

Alle vaccins mogen worden toegediend. Ook vaccineren tegen pertussis met het acellulair vaccin.

Wanneer en hoe moeten inhaalvaccinaties gestart worden ?

Er bestaan verschillende situaties waarbij inhaalvaccinaties noodzakelijk zijn.
- het vaccinatieschema werd langdurig onderbroken;
- de gegevens over de vaccinatietoestand zijn onbekend;
- het vaccinatieschema werd nooit gestart.

Bij langdurige onderbreking van het vaccinatieschema is het niet nodig het schema vanaf het begin te hervatten of bijkomende doses toe te voegen. Het volstaat de ontbrekende doses toe te dienen, rekening houdend met de aanbevolen minimumleeftijd voor het starten van een bepaalde vaccinatie en het minimuminterval tussen de doses. Een lang interval, zelfs van enkele jaren, tussen twee toedieningen van eenzelfde vaccinatie vermindert de immuunrespons op een rappeldosis niet; vaak is deze zelfs beter dan bij korte intervallen.
Welk inhaalschema voor de basisvaccins moet gevolgd worden bij personen met onvolledige of onzekere immunitaire status?
Kinderen zonder beschikbare gegevens over de vaccinatietoestand dienen beschouwd te worden als zijnde nooit gevaccineerd. Deze situaties zijn zeldzaam; meestal gaat het om kinderen van immigranten of buitenlandse adoptiekinderen. Bij kinderen van immigranten die hun vakantie doorbrengen in het land van herkomst, is het aanbevolen het vaccinatieschema aan te vullen met het hepatitis A vaccin.

Inhaalschema voor basisvaccinaties tussen de leeftijd van 1 en 7 jaar

Aanbevolen interval tussen de toedieningen

Start	4 weken na de start	8 weken na de start	12 maanden na de start
OPV of IPV DTPa** MBR	DTPa** Hib* HepB of HepA+HepB	OPV of IPV DTPa HepB of HepA+HepB	OPV of IPV DTPa HepB of HepA+HepB

Rappelvaccinaties

Op leeftijd van 6 jaar	TD of DTPa+OPV of IPV
Op leeftijd van 12 jaar	MBR
Op leeftijd van 16 jaar	Td

* Hib: na leeftijd van 5 jaar is Hib-vaccinatie enkel aangewezen bij

immunodepressie en asplenie. Hib-meningitis treedt zelden op na de leeftijd van 12 maanden; epiglotitis en sepsis zelden na de leeftijd van 4 jaar.
Tussen 7 en 11 maanden volstaan 3 injecties (0-2-12 maanden); tussen 12 en 14 maanden: 2 inspuitingen om de 2 maanden; vanaf 15 maanden: één enkele inspuiting.
** DTPa: er is een maximum leeftijd van 6 jaar voor toepassing van het huidige acellulair pertussisvaccin, gezien de hoge dosis difterie-anatoxine. In de literatuur blijken tetanus- en difterie-anatoxines in het acellulair pertussisvaccin echter zelden problemen op te leveren. Toch zullen de firma's in de toekomst een acellulair vaccin op de markt moeten brengen mt enkel de pertussiscomponent of met een verminderde dosis difterie-toxoïd (pro adulto). Vax-Info n° 22 (p. 8).

Hoe vaccineren bij toediening antibiotica ? Bij diarree ? Bij koorts en tijdens reconvalenscentie ?

– Toediening antibiotica

Met uitzondering van het orale vaccin tegen buiktyfs (VIVOTIF®) mogen alle vaccins toegediend worden tijdens een behandeling met antibiotica. Het spreekt vanzelf dat de algemene toestand een vaccinatie moet toelaten (zie vraag 19). Bij kinderen die een kortdurende antibioticatherapie volgen (8 tot 10 dagen) is het om psychologische redenen verantwoord de vaccinatie uit te stellen tot na de behandeling. Een langdurige antibioticatherapie is echter geen reden om een vaccinatie niet op de aanbevolen leeftijd te laten doorgaan.

Diarree

Bij ernstige diarree is het mogelijk dat het vaccinale virus zich niet vermenigvuldigt door interferentie met andere virussen. De vaccinatie met het OPV moet bijgevolg uitgesteld worden.

Bij koorts en tijdens reconvalescentie

Meestal wel vaccineren, soms niet. Afhankelijk van de ernst van de koorts en het oorzakelijk ziekteproces moet ieder geval individueel beoordeeld worden. Vooraleer te vaccineren moet steeds de oorzaak van de koorts opgespoord worden.

Matige koorts (< 39°C) is zelden een tegenaanwijzing voor het toedienen van een vaccin.

Banale infecties van de luchtwegen vormen geen reden om een vaccinatie uit te stellen.

Herhaald uitstel omwille van koorts, wat vooral voorkomt bij crèche-kinderen tijdens de winter, kan aanleiding geven tot het definitief afstellen van een vaccinatie.

Virale of bacteriële erythemateuze infecties vormen geen contra-indicatie voor vaccinatie, zelfs niet voor het MBR-vaccin.

Bij hoge koorts (> 39°C) en/of slechte veralgemeen toestand van het kind kan het raadzaam zijn de vaccinatie enkele dagen uit te stellen. Zodra de toestand het toelaat dient de ontbrekende vaccinate toegediend te worden, zelfs nog tijdens de reconvalescentieperiode.

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 Denkgroep «Vaccinatie», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie. Auteurs noch experten worden voor hun medewerking vergoed.
De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door het redactiesecretariaat en de auteurs bepaald en engageren alleen maar deze laatsten.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar het redactiesecretariaat,
Sans Soucistraat 65, 1050 Brussel.
Fax : 02/512 54 36.
De vragen worden dan in een volgend nummer beantwoord door een lid van de Wetenschappelijke Denkgroep «Vaccinatie».

Het drukken en de verspreiding van "Vax Info" is mogelijk dankzij het mecenaat van SmithKline Beecham Pharma.