



Kinkhoest

Cocoonvaccinatie

De aanbeveling voor cocoonvaccinatie wordt onvoldoende gevolgd. Infecties met *Bordetella pertussis* blijven slachtoffers eisen. De HGR heeft in 2013 een nieuw advies uitgebracht waarin de vaccinatie van alle zwangeren wordt aanbevolen.

Sinds het midden van de jaren 1990 wordt in landen met een goede vaccinatiegraad, zoals België, een toename gezien van het aantal kinkhoestgevallen, vooral bij adolescenten en volwassenen en bij (nog) niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen jonger dan 3 maanden. Op deze zeer jonge leeftijd kan de ziekte heel ernstig en zelfs dodelijk zijn. Sinds 2010 komen in België jaarlijks 1 tot 5 fataal verlopende kinkhoestgevallen voor bij jonge zuigelingen. Adolescenten en volwassenen zijn de belangrijkste besmettingsbron voor kinderen. Een kinkhoestinfectie bij adolescenten en volwassenen verloopt vaak onopgemerkt, buiten dan een hardnekkige hoest. Drie kwart van de besmettingen van pasgeborenen wordt veroorzaakt door inwonende contactpersonen. Om kinkhoestinfecties van het jonge kind te voorkomen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) sinds 2009 de "cocoonvaccinatie" aan. Deze strategie beoogt een reductie van de infectie en het dragerschap van contactpersonen, om op die manier het risico te verminderen dat zij de bacterie overdragen op niet of onvolledig beschermde zuigelingen.

Inhoud

Kinkhoest p. 1 - 2 ▶

Veiligheid p. 3 - 4 ▶

Sabinprijs p. 5 ▶

Hepatitis p. 5 - 7 ▶

Darminvaginatie p. 7 - 8 ▶

Prematuren p. 9 - 10 ▶

Inhoud

- Cocoonvaccinatie

- Aluminium: een goed bestudeerd adjuvans

- Maternale antistoffen

- Herziening aanbevelingen Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen het rotavirus: stand van zaken

- Aanbevelingen voor vaccinatie

Huidige aanbevelingen

Sinds augustus 2013 beveelt de Hoge Gezondheidsraad de toediening aan van één herhalingsdosis met dTpa (gecombineerd vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest voor volwassenen) voor alle adolescenten en volwassenen die veel met kleine kinderen in contact komen, ongeacht hun kinkhoestvaccinatiestatus (volledig of onvolledig schema). De doelgroep bestaat derhalve uit:

- Iedere **zwangere vrouw** tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap, ongeacht of zij voordien reeds een herhalingsinenting kreeg. Deze vaccinatie dient bij **elke zwangerschap** te worden herhaald. Indien de herhalingsdosis niet tijdens de zwangerschap werd gegeven, dient ze zo snel mogelijk na de bevalling te worden toegediend.
- De **partner** van de zwangere vrouw en **adolescenten en volwassenen** die met de zuigeling in contact komen. Bij hen wordt de cocoonvaccinatie best uitgevoerd enkele weken voor de bevalling.
- Mensen die professioneel vaak met kleine kinderen in contact komen (verzorgend personeel in pediatrische diensten, kraamafdelingen, kin-

derdagverblijven, onthaalmoeders...) worden eenmalig gevaccineerd.

Studie in de regio Gent

Een studie uitgevoerd door een masterstudente van de UGent ging na in welke mate het advies van de Hoge Gezondheidsraad in 2012 werd opgevolgd in de regio Gent. Op dat ogenblik gold nog de aanbeveling van 2009 waarbij de vaccinatie van de moeder zo snel mogelijk na de bevalling diende te gebeuren. Aan 2216 Nederlandstalige ouders, die tussen 1 januari en 1 oktober 2012 in de regio Gent een kind kregen dat werd opgevolgd door Kind & Gezin, werd een vragenlijst gestuurd. Hiervan werden er 518 (23,4%) correct ingevuld teruggestuurd, meestal door hoogopgeleide moeders (59% hadden een masterdiploma) waarvan meer dan de helft (56%) 31 jaar was of ouder.

Deze studie leert dat de cocoonvaccinatie zoals ze door de Hoge Gezondheidsraad in 2009 werd aanbevolen, niet goed gekend is en slecht wordt opgevolgd door kersverse moeders en hun

partners. Bovendien blijken grote verschillen te bestaan in de wijze waarop enkele Gentse ziekenhuizen zwangere vrouwen en hun partners informeren en begeleiden.

Informatie

Ruim de helft (52,8%) van de respondenten kreeg informatie over de cocoonvaccinatiestrategie, hetzij door de gynaecoloog (56,8%), de vroedvrouw (31,8%), de kinderarts (12,1%) of de huisarts (11,7%).

De mate waarin ouders werden geïnformeerd hing vooral af van het ziekenhuis waarin de bevalling plaatsgreep, en varieerde van amper 15% in het slechtst scorende ziekenhuis tot 84% in het best scorende.

De leeftijd, de nationaliteit en het hoogst behaalde diploma van de moeder waren geen significante voorspellende variabelen voor de informatiegraad in deze populatie van vooral hoogopgeleide vrouwen.

Vaccinatie

Net iets minder dan de helft van de vrouwen (46,8%) en hun partners (46,7%) werden gevaccineerd. De belangrijkste oorzaak voor niet-vaccinatie was het feit dat het vaccin niet werd aangeboden.

De leeftijd, de nationaliteit en het hoogst behaalde diploma van de moeder waren geen voorspellende variabelen voor de vaccinatiegraad. Nogmaals wordt hier gewezen op de selectiebias binnen deze populatie.

Het ziekenhuis waar de bevalling plaatsgreep had wél een grote invloed op de kans om gevaccineerd te zijn. De vaccinatiegraad varieerde van 7,7% in het slechtst scorende ziekenhuis tot 91% in het best scorende.

Besluit

Deze studie toont in ieder geval aan dat in de regio Gent jonge ouders onvoldoende geïnformeerd werden over de cocoonvaccinatie en wellicht mede daardoor onvoldoende gehervaccineerd werden tegen kinkhoest. Ook de praktische hindernissen om het vaccin te bestellen, spelen waarschijnlijk een belangrijke rol. De grote verschillen in aanpak tussen de verschillende ziekenhuizen waren treffend. Voor ziekenhuizen is het een uitdaging om een degelijk beleid uit te werken opdat jonge, kwetsbare kinderen optimaal beschermd zouden zijn tegen kinkhoest. Dat een goed beleid vruchten afwerpt, blijkt uit het feit dat de vaccinatiegraad van de moeders in één ziekenhuis van 25% naar ruim 77% steeg (en van 37% naar 56% voor de partners) nadat dit ziekenhuis een werkzaam cocoonvaccinatiebeleid had geïmplementeerd. Dit beleid bestond uit het verstrekken van informatie door de kinderarts, het toedienen van de herhalingsdosis aan de moeder tijdens haar verblijf op de kraamafdeling en de aflevering van een vaccinvoorschrift voor de partners.

*Masterscriptie: Eveline Dhondt,
Promotoren: Isabel Leroux-Roels,
Geert Leroux-Roels
Centrum voor Vaccinologie UGe*

Voor de praktijk

Hoe Boostrix® bestellen ?

U kunt het aanvraagformulier downloaden op de site http://www.bcfi.be/PDF/RIZIV/5050000_FormDem_NL.pdf

Wie komt in aanmerking ?

- Adolescenten ouder dan 16 jaar die niet heeft kunnen genieten, om gedocumenteerde medische en/of sociale reden, van de vaccinatie, die is aanbevolen tussen 14 en 16 jaar, in de vaccinatiekalender opgesteld door de Hoge Gezondheidsraad en verstrekt in het kader van een bijzondere regeling van tegemoetkoming in uitvoering van het protocolakkoord tussen de Federale overheid en de Gemeenschappen
- Lid van een gezin met een kinderwens of in geval van een zwangerschap:
 - De ouders of de toekomstige ouders van de zuigeling indien ze geen dTpa herhalingsinenting tussen 14-16 jaar hebben gekregen;
 - Broers en zusters ouder dan 16 jaar en die de leeftijd van 18 jaar nog niet hebben bereikt, en niet in orde zijn met de dTpa vaccinatie.

Meldingsplicht ?

Kinkhoest is een verplicht te melden infectieziekte.

Kliniek en transmissie van kinkhoest

Zie het artikel in Vax Info

<http://www.vaxinfopro.be/spip.php?rubrique19&lang=nl&retour=1>

Veiligheid

Aluminium: een goed bestudeerd adjuvans

De Franse Hoge Gezondheidsraad heeft de veiligheid van aluminium als adjuvans in sommige vaccins onderzocht. De Raad komt tot het besluit dat er op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens geen reden is om de veiligheid van vaccins die aluminium bevatten in vraag te stellen.

Sinds een tiental jaren duiken er in de media geregeld verontrustende berichten op over aluminium als adjuvans in vaccins. Die berichten zijn hoofdzakelijk gebaseerd op het werk van één enkele Franse onderzoeksgroep van het hôpital Henri-Mondor in Créteil. Die legde in 1997 een verband tussen het optreden van zogenaamde macrofagische myofasciitis, een zeldzaam auto-immuun of inflammatoir syndroom, en vaccins met aluminium. De groep had bij histologisch onderzoek van patiënten met spierklachten namelijk een accumulatie van met aluminiumpartikels geladen immuuncellen gevonden op de plek in de deltoïdspier waar zij eerder waren gevaccineerd. Dat is op zich niet abnormaal als dat slechts enkele dagen aanhoudt, maar het is volgens de Franse onderzoeksgroep wel een probleem als het ook tien jaar na de vaccinatie nog het geval is. Bovendien vond de groep bij deze patiënten ook andere klachten, zoals spierzwakte, chronische vermoeidheid en cognitieve problemen. In 2001 kwam dezelfde groep met aanwijzingen van een mogelijk verband tussen macrofagische myofasciitis en een aantasting van het centrale zenuwstelsel, met name multiple sclerose. Naar aanleiding van nieuwe studies, steeds van dezelfde groep, waarin werd vastgesteld dat aluminium mogelijk de bloed-hermenbarrière kan doorbreken, gingen er in Frankrijk stemmen op voor een mo-

ratorium op het gebruik van aluminium in vaccins. Naar aanleiding hiervan gaf de Franse minister van Volksgezondheid de Haut Conseil de la Santé Publique opdracht om de veiligheid van aluminium als adjuvans in vaccins te onderzoeken. Dat resulteerde in een uitgebreide literatuurstudie en een risico-batenanalyse van aluminium: 'Aluminium et vaccins' (zie kader).

■ Adjuvantia

De toevoeging van een adjuvans aan geïnactiveerde en subunit vaccins gebeurt om de specifieke immunorespons te verhogen. Levend verzwakte vaccins wekken een reactie op die lijkt op een sterk afgezwakte vorm van de ziekte, waardoor de aangeboren immuniteit wordt gestimuleerd en tegelijk zowel een humorale als een cellulaire afweerrespons ontstaat. Gedode of geïnactiveerde en subunit vaccins zijn minder immunogeen en zorgen voor een minder efficiënte en minder langdurige afweerreactie. Adjuvantia activeren het aangeboren immuunsysteem, waardoor de immunorespons wordt verhoogd en een betere en langere afweer ontstaat. Ze laten bovendien toe om de hoeveelheid vaccinale antigenen en het aantal vereiste injecties te verminderen.

■ Aluminiumzouten

Aluminiumzouten worden al sinds de jaren '20 gebruikt als adjuvans in vaccins, zonder dat ooit specifieke nevenwerkingen werden gesignaleerd. Hun werking berust hoofdzakelijk op twee mechanismen, die we hier in sterk vereenvoudigde vorm toelichten. Ten eerste fungeren de aluminiumdeeltjes als een soort drager waaraan de antigenen in het vaccin zich vasthechten. Daardoor worden de antigenen vertraagd afgegeven op de injectieplaats (depot effect). Dat mechanisme verklaart ook waarom vaccins met alu-

miniumzouten die accidenteel worden ingevroren, hun werking verliezen: door het invriezen wordt de hechting van de antigenen doorbroken.

Ten tweede activeren de aluminiumzouten het aangeboren immuunsysteem. Het adjuvans veroorzaakt een chemische ontstekingsreactie rond de injectieplaats, waardoor meer granulocyten en macrofagen naar de injectieplaats worden getrokken en meer signaal-moleculen worden geproduceerd. Deze zorgen voor een betere recruterings- en activering van dendritische cellen, die de vaccinantigenen opnemen en presenteren aan T-lymfocyten, waardoor immunologisch geheugen kan ontstaan. Het eindresultaat van dit proces is een sterker humoraal (HAI-titers) en cellulair immuunantwoord (helper T-cel reacties).

Recent werd ook ontdekt dat sommige lichaamscellen door het contact met aluminium hun eigen DNA vrijstellen. De aanwezigheid van dit DNA buiten de cellen – een plaats waar het zich in normale omstandigheden niet bevindt – werkt dan als een stimulans op het immuunsysteem en bevordert in sterke mate de respons op het vaccin.

Het is al langer bekend dat het aluminium in vaccins de vorming van granulomen op de injectieplaats kan veroorzaken. Maar tot nu toe is nooit een oorzakelijk verband aangetoond tussen deze granulomen en de klinische symptomen van macrofagische myofasciitis.

Anderzijds zijn de toxische effecten van (hoge dosissen) aluminium goed gekend. Diverse studies hebben echter aangetoond dat deze toxische dosissen nooit bereikt worden via de toediening van vaccins, zelfs niet bij zuigelingen, ook niet wanneer rekening wordt gehouden met natuurlijke bronnen van aluminium, zoals bijvoorbeeld drinkwater en bepaalde voedingsproducten.

Bevindingen van de Franse Haut Conseil de la Santé Publique (2013)

- Bijna alle geïnactiveerde en subunit vaccins bevatten adjuvantia om hun werking te optimaliseren.
- Aluminium is wereldwijd het meest gebruikte adjuvans.
- Aluminiumzouten worden reeds sinds 1920 gebruikt als adjuvans zonder dat de werking en de veiligheid ervan ooit officieel in vraag is gesteld.
- De studies over een mogelijk verband met macrofagische myofasciitis bij volwassenen zijn afkomstig van één enkele onderzoeksgroep. Door vaccinatie kunnen rond de injectieplaats granulomen met aluminium ontstaan. Maar tot nu toe heeft geen enkele studie een oorzakelijk verband aangetoond tussen deze granulomen en de beschreven klinische symptomen van macrofagische myofasciitis.
- Deze aandoening zou vooral voorkomen bij volwassenen die in de voorbije tien jaar gemiddeld vijf vaccins met aluminium hebben gekregen. Ze werd nooit vastgesteld bij zuigelingen, die verhoudingsgewijs nochtans aan hogere dosissen aluminium worden blootgesteld, zeker in landen met uitgebreide vaccinatieprogramma's voor zuigelingen, zoals de Verenigde Staten.
- De cerebrale toxiciteit van hoge dosissen aluminium is goed gekend. De klinische manifestaties daarvan verschillen echter van diegene die worden beschreven bij macrofagische myofasciitis.
- De resultaten van recente experimentele studies bij muizen van de onderzoeksgroep in Créteil kunnen niet overgezet worden naar de mens of naar vaccinaties. Ze geven alleen aanwijzingen over de manier waarop aluminium naar diverse organen wordt vervoerd, waaronder de hersenen. Maar deze studies tonen niet aan dat dit schadelijk is en laten niet toe om een verband te leggen tussen de eventuele aanwezigheid van aluminium in de hersenen en

de klinische manifestaties van macrofagische myofasciitis.

- Deze studies brengen geen bewijs aan van de aanwezigheid van genetische factoren die het transport van aluminium naar de hersenen kunnen bevorderen.
- In het verleden zijn ook andere adjuvantia dan aluminium gebruikt. Tot nu toe is niet aangetoond dat ze efficiënter of veiliger zijn dan aluminium of een betere risico-batenbalans opleveren.
- De ontwikkeling en goedkeuring van vaccins die nieuwe adjuvantia bevatten ter vervanging van de huidige vaccins met aluminium, zal hoe dan ook meerdere jaren duren.

Daarom is de Haut Conseil de la Santé Publique van mening

- dat er op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens geen redenen bestaan om te twifelen aan de veiligheid van vaccins met aluminium als adjuvans, en aan hun risico-batenprofiel;
- dat de huidige vaccinatiekalender zonder probleem verder kan worden toegepast.

Andere studies

Dit advies sluit aan bij andere recente studies.

- In een meta-analyse gepubliceerd in *Lancet Infectious Disease* in 2004, komen de auteurs tot het besluit dat er geen enkel bewijs bestaat dat vaccins met aluminiumzouten ernstige of langdurige nevenwerkingen veroorzaken, en dat bijkomend onderzoek dus niet nodig is.
- Volgens een studie uit 2011 van de Amerikaanse FDA in *Vaccine* is het mogelijke risico door blootstelling aan aluminium door pediatrische vaccins extreem laag, en weegt het alleszins niet op tegen de voordelen van de vaccinaties.

- *The Global Advisory Committee on Vaccine Safety* van de WHO onderzocht in 2012 de veiligheid van aluminium in vaccins en komt tot het besluit dat er tot nu toe geen bewijzen zijn voor gezondheidsrisico's en dat de huidige vaccinatie-adviezen niet moeten bijgestuurd worden.

Referenties:

- Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccins. Collection Avis et rapports; 11 juli 2013. www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
- T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret. DNA released from dying host cells mediates aluminium adjuvant activity. *Nature Medicine*. 2011 ; 17, 996-1002.
- McKee AS, Burchill MA, Munks MW et al. Host DNA released in response to aluminum adjuvant enhances MHC class II-mediated antigen presentation and prolongs CD4 T-cell interactions with dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19 ;110(12):E1122-31. doi : 10.1073/pnas.
- Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, Immler JL, Takeuchi O, Hoffmann JA, Akira S. Genetic analysis of resistance to viral infection. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(10): 753-66.
- Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonio C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines : systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2004 ; 4 (2) : 84-90.
- Robert J. Mitkus, David B. King, Maureen A. Hess et al. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 29 (2011) 9538-9543 doi. org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124
- www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm

Sabinprijs

Maternale antistoffen en bescherming zuigelingen

De Sabinprijs voor vaccinologie 2013, die door GSK wordt georganiseerd, is toegekend aan Elke Leuridan (Universiteit Antwerpen) voor een doctoraatstudie over de aanwezigheid en de duur van maternale antistoffen bij zuigelingen.

Bij de geboorte wordt de bescherming tegen infectieziekten in belangrijke mate geboden door antistoffen die de zuigeling krijgt via de placenta en moedermelk. Deze antistoffen verdwijnen tijdens de eerste levensmaanden terwijl het eigen immuunsysteem van het kind zich ontwikkelt. Het interval tussen het verlies van de bescherming geboden door de moeder en de bescherming geboden door vaccinatie van het kind, moet dus zo kort mogelijk zijn.

De studie beschrijft de resultaten van enkele prospectieve studies in de provincie Antwerpen.

De duur van de aanwezigheid en de hoeveelheid van maternale antistoffen bij zuigelingen tegen mazelen, bof, rubella en varicella is kleiner dan verwacht. De mediane duur van aanwezigheid is 2,6 maanden voor mazelen-antistoffen, 3,6 maanden voor bof-antistoffen, 2,1 maanden voor rubella-antistoffen en 2,4 maanden voor varicella-antistoffen. De kinderen van vrouwen die zelf als kind ingeënt werden tegen mazelen, hebben minder lange en minder hoge bescherming tegen mazelen tijdens de eerste levensmaanden dan kinderen waarvan de moeder mazelen heeft gehad.

Vooraf mazelen veroorzaakt een hoge ziektelast wanneer jonge zuigelingen besmet worden. Het sluiten van het vatbaarheidsvenster is dan ook van het grootste belang. De resultaten van

deze studie ondersteunen de aanbeveling voor vroegtijdige toediening van een mazelenvaccin aan jonge kinderen tijdens een epidemie of wanneer ze naar endemische gebieden reizen of migreren. Mazelenvaccinatie gebeurt in die omstandigheden het best vanaf de leeftijd van 6 maanden, gevolgd door het normale schema op de aanbevolen leeftijd van 12 maanden en op 10-12 jaar.

Ook voor kinkhoest is er een hoge ziektelast bij zuigelingen die nog te jong zijn om al volledig ingeënt te zijn. Deze studie onderzocht het effect van een herhalingsvaccinatie bij volwassen vrouwen op de bescherming van hun kinderen tegen kinkhoest. De positieve resultaten ondersteunen de cocoonstrategie waarbij de ouders en andere verzorgers van pasgeborenen worden gevaccineerd tegen kinkhoest. Bovendien ondersteunen de resultaten de huidige aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad en van de CDC in de VS om zwangeren te vaccineren.

De resultaten van de thesis helpen om het beleid te bepalen inzake vaccinatie tijdens de zwangerschap en de vroegtijdige vaccinatie van jonge zuigelingen. Tot slot onderstrepen de resultaten het belang van tijdige toediening van vaccins overeenkomstig de regionale richtlijnen.

*Dr Elke Leuridan
Centrum voor de Evaluatie
van Vaccinaties (CEV)
Vaccin & Infectieziekten Instituut
Referentiecentrum Wereldgezondheids-
organisatie (WHO-Euro)
Universiteit Antwerpen*

Hepatitis B

Herziening aanbevelingen Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft haar aanbevelingen voor de vaccinatie tegen hepatitis B in 2013 geactualiseerd. Nieuw in de aanbeveling is de vaststelling dat preadolescenten (11-12 jaar) in principe als zuigeling werden gevaccineerd, en de aanbeveling dat diabetici systematisch moeten gevaccineerd worden.

■ Kinderen en adolescenten

De HGR stipt aan dat sinds 1999 aanbevolen wordt om systematisch twee cohorten te vaccineren: alle zuigelingen en alle 11-12-jarigen. Dit betekent dat de cohorte van 11-12-jarigen sinds 2012 in principe als zuigeling werd gevaccineerd.

De vaccinatie tegen hepatitis B met een hexavalent vaccin maakt deel uit van het basisvaccinatieschema voor zuigelingen (4 dosissen op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 15 maanden).

- Voor kinderen die niet als zuigeling werden gevaccineerd, wordt een schema met drie dosissen aanbevolen (0, 1 en 6 maanden).
- Voor de leeftijdsgroep van 11-15 jaar is een twee-dosis vaccinatieschema (op 0 en 6 maand), mogelijk, met een vaccin voor volwassenen. Het pediatriesch vaccin kan gebruikt worden tot en met de leeftijd van 15 jaar. Vanaf de leeftijd van 16 jaar wordt de vaccindosis voor volwassenen gebruikt.
- Voor preadolescenten die niet volledig gevaccineerd zijn, volstaat het de ontbrekende dosissen toe te dienen met het volwassen vaccin. Het inhaalschema voorziet een minimale interval van 4 weken tussen dosis 1 en 2, 8 weken tussen dosis 2 en 3 en van 16 weken tussen dosis 1 en 3.

Een serologische controle na vaccinatie van kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

Voor pasgeborenen van **moeders die drager zijn van het hepatitis B surface antigeen (HBsAg)** moet binnen de 12 uur na de geboorte een monovalent hepatitis B vaccin worden toegediend. Tegelijkertijd wordt een dosis van 300 IU specifieke hepatitis B immunoglobulinen op een andere injectieplaats toegediend. Na deze extra dosis bij de geboorte verloopt de verdere vaccinatie volgens het basisvaccinatieschema dat vier injecties van het hexavalent vaccin omvat. Voor zware prematuren wordt nog een extra dosis op vier weken aanbevolen. Zie ook het artikel "prematuren" p. 9.

■ Volwassenen

Voor personen die als zuigeling of kind werden gevaccineerd, wordt geen herhalingsvaccinatie aanbevolen.

Voor volwassenen wordt vaccinatie alleen aanbevolen voor een aantal risicogroepen.

1. Personen waarvoor vaccin wordt terugbetaald

Het hepatitis B vaccin wordt terugbetaald via het RIZIV na aanvraag bij en goedkeuring door de adviserende geneesheer voor volgende personen:

- Hemofiliepatiënten.
- Hemodialysepatiënten en deze met chronische nierinsufficiëntie die kandidaat zijn voor nierdialyse (een attest opgesteld door een geneesheer-specialist verbonden aan een dialysecentrum). Vanaf de leeftijd van 15 jaar kan gebruikt gemaakt worden van het hepatitis B vaccin Fendrix, geïndiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten) met als vaccinatieschema: 0, 1, 2, 6 maanden.
- Patiënten kandidaat voor een

orgaantransplantatie.

- Patiënten die in een nabije toekomst massieve bloedtransfusies dienen te ondergaan tijdens heelkundige ingrepen op het hart en tijdens perifere arteriële vaatent (een attest van de chirurg is vereist).
- Ernstig mentaal gehandicapten.
- Rechthebbenden van 13 tot en met 15 jaar, die nog niet gevaccineerd zijn.
- Patiënten lijdend aan majeure thalassemie.
- Rechthebbenden die een beenmergtransplantatie of een levertransplantatie ondergaan hebben, ongeacht de leeftijd.
- Familieleden van de eerste graad van patiënten die lijden aan actieve chronische hepatitis B, aangetoond door de aanwezigheid van HBsAg of van markers van de virale replicatie zoals HBV-DNA.
- Rechthebbenden van 13 tot en met 18 jaar, die nog niet gevaccineerd zijn, en die na een rechterlijke beslissing in een centrum werden geplaatst.

2. Andere risicopersonen

Naast de groepen waarvoor een tussenkomst van het RIZIV is voorzien, wordt vaccinatie ook aanbevolen voor volgende personen:

- voor reizigers naar matig tot hoog endemische landen kan hepatitis B vaccinatie overwogen worden in functie van risicogedrag, duur van verblijf en reisfrequentie,
- personen met veelvuldige seksuele partners,
- druggebruikers,
- patiënten met een diagnose van seksueel overdraagbare infectie (SOI),
- personen met chronisch leverlijden (niet door hepatitis B),
- personen met type 1 of 2 diabetes.

Vaccinatie van diabetici

De Hoge Gezondheidsraad adviseert de vaccinatie van alle diabetici tot de leeftijd van 60 jaar. Volgens recent onderzoek in de VS blijkt dat diabetici (type 1 of 2) tussen 23 en

59 jaar een relatief risico op acute hepatitis B hebben van 2.1 (BI 95%: 1.6-2.8) vergeleken met hun leeftijdsgenoten. Dit relatief risico bedroeg 1.5 (BI 95%: 0.9-2.5) voor personen ouder dan 60 jaar. Dit verhoogd risico wordt in verband gebracht met het gedeeld gebruik van glycemiemeters door verschillende patiënten, al dan niet in instellingen of ziekenhuizen. Ook in België werd dit verhoogd risico recent beschreven. Gezien het lagere risico op infectie boven 60 jaar en de lagere kans op een doeltreffende vaccinrespons bij toenemende leeftijd, is vaccinatie tot 60 jaar aan te bevelen.

Referentie:

Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60 (50): 1709-1711

3. Beroepsrisico

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

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

4. Vaccinatieschema's

Voor de vaccinatie van volwassenen en adolescenten kan men twee schema's gebruiken: 0, 1, 6 maanden of 0, 1, 2, 12 maanden. Indien men wenst af te wijken van dit schema moet men de minimumintervallen respecteren: voor een schema in drie dosissen (0, 1, 6 maanden) betekent dit een minimum van 4 weken tussen dosis 1 en 2; dosis 3 volgt op minimum 8 weken na dosis 2, en minstens 16 weken na dosis 1.

Voor de vaccinatie van volwassenen wordt een serologische antistoffencontrole (anti-HBs) aanbevolen, 1 à 3 maanden na de volledige primovaccinatie: dit is op maand 7-9 voor het schema 0, 1, 6 en op maand 13-15 voor

het schema 0, 1, 2, 12. Indien de anti-HBs titer bij zo'n controle ≥ 10 IU/l is, neemt men aan, op basis van de huidige wetenschappelijke evidentie, dat de gevaccineerde levenslang beschermd is tegen dragerschap en klinische hepatitis B infecties, ook indien die anti-HBs titer op termijn onder de 10 IU/l zou komen.

Indien na een volledige vaccinatie van een volwassene de anti-HBs titer < 10 IU/l bedraagt, en een hepatitis B infectie is uitgesloten, beschouwt men de gevaccineerde als non-responder en als niet beschermd tegen hepatitis B. Een hervaccinatieschema kan dan worden aangeboden, hetzij door een volledig nieuw schema te starten (bv. 0, 1, 6 maand) hetzij met een schema van 2 gelijktijdig toegediende dosissen (één in de linker en één in de rechter *M. deltoideus*), 2 maanden later gevolgd door de toediening van opnieuw 2 dosissen (in linker en rechter *M. deltoideus*). Na hervaccinatie wordt best een serologische antistoffen-controle (anti-HBs) uitgevoerd. Indien ook die negatief is, is een nieuwe vaccinatieserie weinig zinvol.

Referenties:

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen hepatitis B. Vaccinatie van volwassenen. Herziening 2013. http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/hgrvaccinatiehepatitis_b_2013.pdf
- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen hepatitis B. Vaccinatie van kinderen en adolescenten. Herziening 2013. http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/vaccinatie_fiche_hepatitis_b_04072013.pdf

Darminvaginatie

Vaccinatie tegen het rotavirus

In 1999 werd voor het eerst melding gemaakt van een verband tussen darminvaginatie of intussusceptie en vaccinatie tegen het rotavirus met het RotaShield®-vaccin (1). Dat was een gerecombineerd tetravalent levend vaccin (rhesusstam gereassorterd met drie menselijke stammen) dat in 1998 in Noord-Amerika werd geïntroduceerd voor de routinevaccinatie van zuigelingen. In Europa werd dit vaccin nooit gebruikt. Het vaccin werd één jaar later al van de markt gehaald nadat een post-vaccinale surveillancestudie een licht verhoogd risico op darminvaginatie had aangetoond. Dat risico was het grootst drie tot zeven dagen na toediening van de eerste dosis van het vaccin (2) en werd geschat op één invaginatie op 10.000 vaccindosissen (3).

Bij de ontwikkeling van twee andere orale levende vaccins tegen het rotavirus (RotaTeq® en Rotarix®) zijn dan ook een aantal klinische studies uitgevoerd, waarbij grote groepen zuigelingen betrokken waren (tussen 60 en 70.000 kinderen per studie), om het potentiële risico op darminvaginatie na vaccinatie te evalueren (4,5). Er werd geen verhoogd risico op invaginatie vastgesteld in de 30 tot 42 dagen na toediening van twee dosissen Rotarix® of drie dosissen RotaTeq® (4,5). Op basis van deze studies beveelt de WGO deze vaccins aan, maar vraagt tegelijk om een nauwgezette opvolging van de incidentie van invaginatie bij routinegebruik van deze vaccins (6).

Het kan niet uitgesloten worden dat deze klinische studies met RotaTeq® en Rotarix® onvoldoende statistische kracht hebben om zeldzame bijwerkingen (minder dan 1 op 50.000) te detecteren (4,5). Postvaccinale surveillancestudies met deze twee vaccins

laten nu toe om het risico op zeer zeldzame bijwerkingen in landen met hoge en matige inkomens te evalueren (7-10).

Een gevalsstudie in Mexico en Brazilië toonde een beperkt verhoogd risico op darminvaginatie na één dosis Rotarix® in Mexico (ongeveer 1 op 51.000 kinderen) (7). Na toediening van de tweede dosis was het risico nog kleiner. In Brazilië werd alleen na toediening van de tweede dosis een zeer laag risico (1 op 68.000 kinderen) vastgesteld (7). De reden voor dit verschil is niet duidelijk, maar het zou kunnen te maken hebben met het feit dat de eerste dosis in Brazilië, maar niet in Mexico, wordt toegediend samen met het oraal poliovaccin. Hierdoor wordt de virale replicatie van het rotavirusvaccin afgeremd (8).

Er zijn ook gegevens beschikbaar voor de geïndustrialiseerde landen. Carlin et al (9) bestudeerden gegevens over darminvaginatie in Australië. Daar beschikt men over een zeer goede registratie van darminvaginatie en van de toegediende vaccins. De verschillende deelstaten hebben in dezelfde periode ofwel Rotarix® ofwel RotaTeq® gebruikt. Hierdoor is een vergelijking tussen het risico op darminvaginatie na vaccinatie in vergelijkbare groepen in eenzelfde tijdsbestek mogelijk (9). Beide vaccins verhogen het risico op darminvaginatie in de eerste drie weken na toediening van de eerste dosis en in de eerste week na toediening van de tweede dosis. Het risico was, zoals in Mexico (7), voor beide vaccins het grootst in de eerste week na toediening van de eerste dosis (relatieve incidentie van 6,8 voor Rotarix® en 9,9 voor RotaTeq®) en, maar minder sterk, na toediening van de tweede dosis (9).

Twee postvaccinale surveillancestudies in de Verenigde Staten toonden geen verhoogd risico op darminvaginatie met RotaTeq® aan (10,11), terwijl één studie (12) wél een lichte verhoging van de incidentie van darminvaginatie na introductie van RotaTeq® liet zien.

Recent werd het risico op darminvaginatie in de Verenigde Staten na vaccinatie tegen rotavirus in twee studies bij een groot aantal zuigelingen onderzocht (13,14).

De eerste studie (*Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, of PRISM*) van de FDA was gebaseerd op gegevens van ziekenhuizen, spoeddiensten en ambulante diensten van drie grote verzekeringsmaatschappijen (13). De tweede studie (*Vaccine Safety Datalink VSD*) van de CDC volgde een cohorte van kinderen in 6 zorgcentra (14). Volgens de PRISM-studie bestaat er een extra-risico op darminvaginatie van ongeveer 1,5 op 100.000 gevaccineerde kinderen na de eerste dosis RotaTeq® in de 21 dagen na toediening van het vaccin (8 gevallen van invaginatie op 500.000 kinderen). Er werd geen bijkomend risico vastgesteld na de tweede en derde dosis. De VSD-studie stelt daarentegen geen verhoogd risico op invaginatie vast in de 7 dagen na toediening van de eerste dosis RotaTeq® (4 gevallen op 493.000 gevaccineerde kinderen). Wel wordt een significante toename van het risico in de 7 dagen na de eerste en de tweede dosis van Rotarix® vastgesteld (5,3 per 100.000 zuigelingen na de tweede dosis, op basis van 6 gevallen op ongeveer 200.000 toegediende dosissen) (14).

■ Bespreking

De resultaten van deze recente epidemiologische studies zijn moeilijk vergelijkbaar omdat ze verschillende methoden gebruiken.

Toch kan men hieruit enkele besluiten trekken die relevant zijn voor de klinische praktijk en de volksgezondheid. Zowel de gegevens uit de Verenigde Staten en Australië als die uit Mexico en Brazilië tonen een miniem maar reëel risico op darminvaginatie na vaccinatie met RotaTeq® of Rotarix® (15,16). Dit risico is zeer klein en bedraagt ongeveer 1 tot 5 gevallen per 100.000 gevacci-

neerde zuigelingen.

Gelet op de impact van het vaccin op het aantal ziekenhuisopnames, raadplegingen van spoeddiensten en, in sommige omstandigheden, overlijdens ten gevolge van rotavirus, wegen de voordelen ruimschoots op tegen het risico op darminvaginatie (15,16). Zo werd bijvoorbeeld in de Verenigde Staten berekend dat op de 4,5 miljoen kinderen die jaarlijks worden geboren, 45 à 213 extra gevallen van darminvaginatie voorkomen, maar 53.000 ziekenhuisopnames en 170.000 consultaties op spoedgevallen kunnen vermeden worden door vaccinatie tegen het rotavirus (17). In Australië gaat het om een jaarlijkse toename met ongeveer 14 gevallen van invaginatie tegenover een vermindering met meer dan 6.500 ziekenhuisopnames voor gastroenteritis sinds de introductie van beide vaccins (9).

Er blijven evenwel nog veel vragen onbeantwoord. Welk fysiologisch mechanisme veroorzaakt deze zeldzame gevallen van darminvaginatie? Is het risico hetzelfde voor beide vaccins? Lopen sommige kinderen een verhoogd risico? Zeker in ontwikkelingslanden, waar de overgrote meerderheid van sterftegevallen door rotavirus voorkomen (16), wegen de voordelen van de vaccinatie ruimschoots op tegen de beperkte risico's op darminvaginatie.

Prof. Philippe Lepage. Huderf.

Referenties:

- Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577–81.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344:564–72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11–22.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine(WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23–33.

- WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2009 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:518.
- Patel M, López-Collada V, Bulhões M, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364:2283–92.
- Greenberg HB. Rotavirus vaccination – Act two. *N Engl J Med* 2011;364:2354–5.
- Carlin JB, Macartney K, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's national immunisation program. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1427–34.
- Shui I, Baggs J, Patel M, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 2012; 307:598–604.
- Zickafoose JS, Benneyworth BD, Riebschleger MP, Davis MM. Hospitalizations for intussusception before and after the reintroduction of rotavirus vaccine in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:350–5.
- Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000–2009. *J Infect Dis* 2012; 206:41–8.
- Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after Rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370:503–12.
- Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent Rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370:513–9.
- Parashar UD, Orenstein WA. Intussusception and Rotavirus vaccination: Balancing risk against benefits. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1435–37.
- Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med* 2014; 370:568–70.
- Cortese M. Estimates of benefits and potential risks of rotavirus vaccination in the U.S. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, Atlanta, June 20, 2013 (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>).

Prematuren

Aanbevelingen voor vaccinatie

De Hoge Gezondheidsraad heeft specifieke aanbevelingen voor vaccinatie van prematuren opgesteld.

Tijdige vaccinatie volgens chronologische leeftijd, zonder uitstel op basis van de gecorrigeerde leeftijd, is van groot belang bij prematuren. Deze algemene aanbeveling wordt in het nieuwe advies van de Hoge Gezondheidsraad gedetailleerd uitgewerkt.

Kenmerken van prematuren in relatie tot vaccinatie

Prematuren geboren voor 37 weken of met een geboortegewicht van minder dan 2500 g lopen een verhoogd risico op infecties. Met name bij kinkhoest, griep, *Haemophilus influenzae* van type b en pneumokokken, is zowel de morbiditeit en mortaliteit hoger dan bij à term geboren kinderen. Hiervoor bestaan meerdere oorzaken: minder maternale antistoffen, immaturiteit van het immuunsysteem en de aanwezigheid van comorbiditeiten. Veel van deze infecties zijn te voorkomen door tijdige vaccinatie. Vergeleken bij à term geboren kinderen, is het immuunantwoord van prematuren na vaccinatie echter dikwijls lager en bovendien daalt de antilichaamrespons sneller na primovaccinatie. Anderzijds is de immuunrespons na boostervaccinatie zeer goed, zelfs bij prematuren met een suboptimaal immuunantwoord na primovaccinatie.

Veiligheid

Algemeen worden vaccins bij prematuren goed verdragen. Wel worden bij instabiele prematuren apnoe en bradycardie beschreven na toediening van het hexavalente vaccin. De HGR raadt daarom aan om bij gehospitaliseerde prematuren, die voor het eerst gevaccineerd worden, het vaccin toe te dienen onder cardiorespiratoire monitoring en minstens 48 u voor ontslag, zeker indien hun gewicht nog < 2000g bedraagt op het ogenblik van de vaccinatie. Ex-prematuren die een cardiorespiratoire incident zoals apnoe en bradycardie vertoond hebben na de toediening van hun eerste vaccindosis, worden het best cardiorespiratoire geobserveerd gedurende 24-48 uur na de toediening van de 2de vaccindosis. Er moeten geen bijzondere maatregelen genomen worden bij prematuren waarbij er geen problemen waren bij de eerste toediening van het vaccin of die al ontslagen zijn op moment van de eerste vaccinatie.

Hexavalent vaccin (DTPa-IPV-Hib-Hep B)

Studies tonen aan dat na primovaccinatie (schema 8-12-16 weken) de geometrische titers van antilichamen tegen difterie, tetanus, hepatitis B en in het bijzonder tegen polio-3 lager liggen bij preterm dan bij à term geboren zuigelingen, maar dat wel voldoende hoge titers worden bereikt om bescherming te bereiken (seroprotectie). Alleen wat *Haemophilus influenzae* type b betreft is de situatie minder rooskleurig: de Hib-antilichaam respons is lager bij prematuren, zelfs na 3 dosissen met het 8-12-16 weken schema. Vooral kinderen met een extreem laag geboortegewicht (< 1000g) en kinderen die extreem vroeg geboren (< 28 weken) zijn, vertonen een suboptimale respons (slechts 60%

seroprotectie) na primovaccinatie. Postnatale groeiretardatie, waarbij op de leeftijd van 6 maanden het gewicht beneden de 10de percentiel blijft, is de belangrijkste factor voor deze slechte immunologische respons. De HGR beveelt dan ook aan om bij prematuren de boosterdosering van het hexavalente vaccin te vervroegen van 15 naar 13 maanden. Na deze (4de) boosterdosering is de immuunrespons vergelijkbaar met die van à term geboren kinderen (100%).

Moeder draagster HBs

Bij prematuren van moeders die draagster zijn van het hepatitis B surface antigeen, moet net als bij niet-prematuren, een dosis Hepatitis B vaccin en hyperimmune immunoglobulines (300IE) toegediend worden binnen de 12u na de geboorte. Een bijkomende dosis vaccin wordt toegediend op de leeftijd van 4 weken bij prematuren met geboortegewicht < 2000 g. Op de leeftijd van 8 weken wordt gestart met het klassieke vaccinatieschema met het hexavalente vaccin (8-12-16 weken en 13 maanden). Bij deze groep moet een serologische controle van de HBsAg en van de HBs antistoffen worden uitgevoerd één maand na de laatste vaccindosis van 13 maanden.

Geconjungeerd vaccin (PCV 13) tegen pneumokokken

Zuigelingen worden normaal gevaccineerd volgens een 2+1 schema (op de leeftijd van 8 en 16 weken en 12 maanden). Voor prematuren beveelt de HGR een bijkomende vierde dosis aan, volgens een 3+1 schema op de leeftijd van 8-12-16 weken en 12 maanden, om een maximale immuunrespons te bekomen na primovaccinatie. Bij prematuren

vindt men na primovaccinatie met 3 dosissen (8-12-16 weken) een verlaagde maar bevredigende immuunrespons voor de meeste serotypes in het pneumokokkenvaccin.

■ Vaccin tegen Meningokokken C

De HGR beveelt aan dat het vaccin samen met het hexavalent vaccin op de leeftijd van 13 maanden (in plaats van op 15 maanden) wordt toegediend.

■ Vaccin tegen Mazelen-Bof-Rubella (MBR)

Net als bij à term geboren kinderen beveelt de HGR aan een extra vaccindosis (vanaf 6 maanden) toe te dienen als er een verhoogde blootstelling is aan mazelen (epidemie, reis in endemisch gebied). Deze vervroegde dosis moet in elk geval gevolgd worden door het klassiek aanbevolen schema op 12 maanden en op 10 tot 12 jaar.

■ Vaccin tegen Rotavirus

Prematuren hebben een verhoogd risico op complicaties na een gastroenteritis door rotavirus, zoals dehydratie. Net als bij à term geboren kinderen beveelt de HGR aan om de prematuur geboren zuigeling te vaccineren met het rotavirusvaccin (pentavalent of monovalent vaccin) vanaf de leeftijd van 6 weken maar vóór de leeftijd van 16 weken; dit laatste om een volledige vaccinatie (2 dosissen monovalent of 3 dosissen pentavalent vaccin) te kunnen afwerken vóór de leeftijd van respectievelijk 24 weken (monovalent vaccin) of 32 weken (pentavalent vaccin).

Voor de praktijk

Een premature zuigeling krijgt volgende vaccins toegediend:

- Hexavalent vaccin (DTPa-IPV-Hib-Hep B): op 8, 12 en 16 weken, en op 13 maanden
- Pneumokokkenvaccin: op 8, 12, 16 weken, en op 12 maanden
- Meningokokken C vaccin: op 13 maanden
- Alle andere vaccins volgens het normale schema van à term geboren kinderen.

Referentie:

Fiche Vaccinatie van Prematuren. Herziening 2013. Hoge Gezondheidsraad. http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/vaccinatie_prematuren_06112013-2.pdf

OPZET VAX INFO

Vax Info wil de artsen praktische en concrete informatie over vaccinatie geven. Bovendien houdt het de arts op de hoogte over de standpunten van specialisten betreffende de nieuwste ontwikkelingen in verband met de vaccinatiepolitiek in België en op wereldvlak.

Alle gepubliceerde artikelen worden besproken door de Wetenschappelijke Overleggroep «Vaccinaties», samengesteld uit experts van alle Belgische universiteiten en van diverse Belgische of Luxemburgse overheidsinstanties en verenigingen actief op het terrein van de vaccinatie.

Experten worden voor hun medewerking niet vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen deze laatste.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

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

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