



Maternale antistoffen

Hoe lang worden pasgeborenen beschermd door maternaal verworven antistoffen?

Pasgeborenen worden in hun prille leven beschermd tegen infectieziekten door antistoffen die ze krijgen van hun moeder via de placenta, en eventueel gedeeltelijk via lactatie.

De hoeveelheid antistoffen bij een volwassen vrouw is afhankelijk van het vroeger doormaken van een infectieziekte, de vaccinatiestatus, het tijdsinterval sinds de laatste vaccinatie (langer geleden=minder antistoffen), en de eventuele natuurlijke blootstelling aan het wilde type virus in de maatschappij. Ook de efficiëntie van het antistoffentransport doorheen de placenta is van belang. Dit transport start al in het tweede trimester van de zwangerschap en bereikt een piek vanaf de 35^{ste} week. Premature baby's zijn bij de geboorte dus minder goed beschermd.

Deze maternale bescherming tegen infectieziekten is noodzakelijk omdat een pasgeborene nog niet op een volwassen immunologische wijze kan reageren op een infectieus antigeen. Cellulair gemedieerde immuniteit is wel aanwezig, maar de humorale immuniteit (d.m.v. de aanmaak van antistoffen), is nog immatuur. Anderzijds kan de aanwezigheid van maternale antistoffen de humorale respons op vaccinatie

Inhoud	Inhoud
Maternale antistoffen p. 1 - 4 ▶	<i>Hoe lang worden pasgeborenen beschermd door maternaal verworven antistoffen ?</i>
HPV-vaccinatie p. 4 - 5 ▶	<i>Gratis inenting in Vlaanderen</i>
Kort p. 5 ▶	<i>Sociale ongelijkheid</i>
Adjuvantia p. 5 - 6 ▶	<i>HPV-vaccin voorkomt tot 80% van baarmoederhalskankers</i>
Vraag/antwoord p. 6 - 8 ▶	<i>Veiligheid van squalen</i>
Info veiligheid p. 8 ▶	<i>Humaan papillomavirus (HPV)</i>
	<i>Bewaring van vaccins</i>
	<i>Geen verband tussen Thiomersal en autisme/Een ongewone schrapping</i>

compromitteren, zeker als een levend afgezwakt vaccin wordt toegediend.

■ Studie

In 2006 werd gestart met een cohorte onderzoek om de kinetiek van maternale antistoffen tegen een aantal vaccineerbare aandoeningen te onderzoeken bij kinderen tot de leeftijd van 1 jaar. Tijdens deze studie werden 221 vrouwen en hun 227 pasgeborenen gedurende 13 maanden gevolgd. Bloed werd driemaal afgenomen bij de moeders (op 36 weken zwangerschap, bij de bevalling, en 3 maanden daarna), en vijfmaal bij de kinderen (op verschillende tijdstippen tussen de geboorte en de leeftijd van één jaar). Premature/dysmature kinderen werden uitgesloten, evenals moeders of kinderen bij wie toediening van immuunglobulines de metingen konden vervalsen. In de loop van de studie waren 21 kinderen "lost to follow-up", omdat de bloedafnamen te belastend waren of omdat ze niet beantwoordden aan de criteria.

Van de deelnemende kinderen kreeg 89% borstvoeding bij de geboorte; de gemiddelde duur van de borstvoeding bedroeg 19,4 weken. Vier vijfde

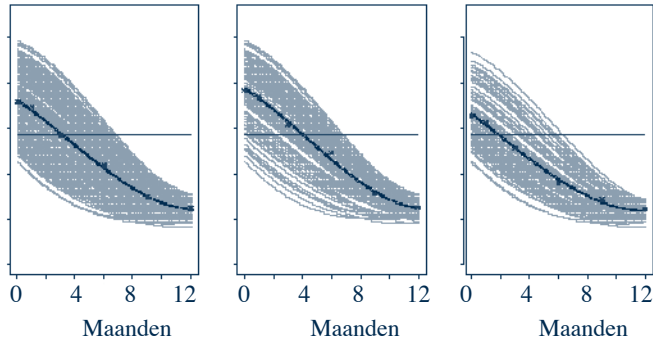
van de kinderen maakte gebruik van kinderopvang, wat betekent dat deze populatie een aanzienlijke infectieuze druk onderging.

■ Mazelen

De nadruk van het onderzoek lag om twee redenen bij mazelen. Mazelenvaccinatie werd ingevoerd in 1985. Daarom zijn er nu twee groepen vrouwen in de vruchtbare leeftijdscategorie die we kunnen vergelijken: vrouwen die gevaccineerd zijn tegen mazelen en vrouwen die de ziekte hebben doorgemaakt. Bovendien is mazeleneliminatie een van de doelstellingen die de Wereldgezondheidsorganisatie voor ogen had in Europa voor het jaar 2010.

De vaccinatie tegen mazelen heeft de mortaliteit door deze aandoening wereldwijd sterk doen dalen. Ondanks de hoge vaccinatiëgraad ziet men in sommige landen zoals België, nu en dan epidemieën, waarbij ook jonge kinderen worden besmet: zowel kinderen die

Figuur 1



Daling over de tijd van de mazelen antistof niveau's.
 Eerste grafiek : alle kinderen
 Tweede grafiek : kinderen van natuurlijk geïnfecteerde moeders
 Derde grafiek : kinderen van gevaccineerde moeders.
 De horizontale lijn is de cut-off waarde (300 mIU/mL).
 De donkere curve is de gemiddelde waarde op de verschillende tijdstippen.

hadden geen invloed op de duur van de immuniteit van de pasgeborenen.

Rubella

Vanaf 1977 krijgen alle vrouwelijke scholieren tussen 10-12 jaar in ons land een vaccin tegen rubella, sinds 1985 in een combinatievaccin MBR. Sinds 1990 wordt het MBR-vaccin toegediend aan jongens en meisjes op 15 maanden, en sinds 1995 een tweede dosis tussen 10-13 jaar. Alle vrouwen in het onderzoek meldden dat ze tegen rubella waren gevaccineerd. Desondanks was in de betrokken populatie 2,7% van de vrouwen onbeschermd; het is moeilijk uit te maken of dit non-responders zijn, dan wel personen die om één of andere reden niet door het vaccinatieprogramma werden bereikt. In ieder geval blijft het dus belangrijk dat gynaecologen bij vrouwen met kinderwens en zwangere vrouwen de antistoftiters bepalen en, indien nodig, postpartum een vaccin toedienen.

Bij de kinderen ziet men ook hier een snel verlies van de maternale antistoffen: tussen de leeftijd van drie en zes maanden

volgens het geldende vaccinatieschema al zouden moeten gevaccineerd zijn, als kinderen jonger dan 12 maanden. Momenteel wordt aan ieder kind in België een eerste dosis MBR (mazelen-bof-rubella)-vaccin gegeven op 12 maanden en een tweede dosis tussen de leeftijd van 10 en 13 jaar.

Bij 8% van de moeders in de studie, die de natuurlijke infectie hadden doorgemaakt, en 26% van de gevaccineerde moeders, kon geen beschermende hoeveelheid mazelen-antistoffen meer worden gevonden tijdens het 3^{de} trimester. De titers waren in beide groepen significant verschillend: moeders die mazelen hadden doorgemaakt, beschikten duidelijk over meer antistoffen dan gevaccineerde moeders.

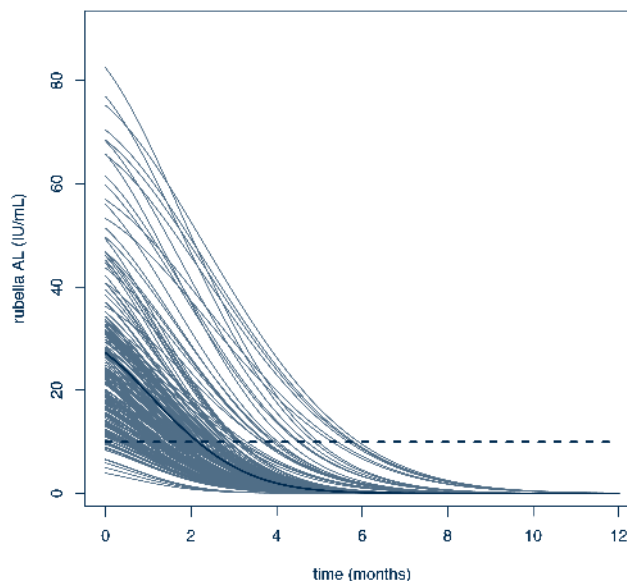
Het antilichamen niveau van de vrouwen gedurende hun 36^{ste} zwangerschapsweek bepaalde bijna volledig het moment waarop de pasgeborenen hun immuniteit verliezen.

Op alle meetmomenten waren de titers bij kinderen van gevaccineerde moeders significant lager dan de titers bij kinderen van moeders die mazelen hadden gehad. Alle kinderen samen verloren gemiddeld de bescherming door maternale antistoffen op 2,61 maanden. Kinderen van moeders die mazelen hadden gehad, verloren hun maternale bescherming

gemiddeld op 3,78 maanden en kinderen van gevaccineerde moeders gemiddeld op 0,97 maanden. 95% van alle kinderen heeft geen bescherming meer op de leeftijd van 6 maanden (zie figuur 1).

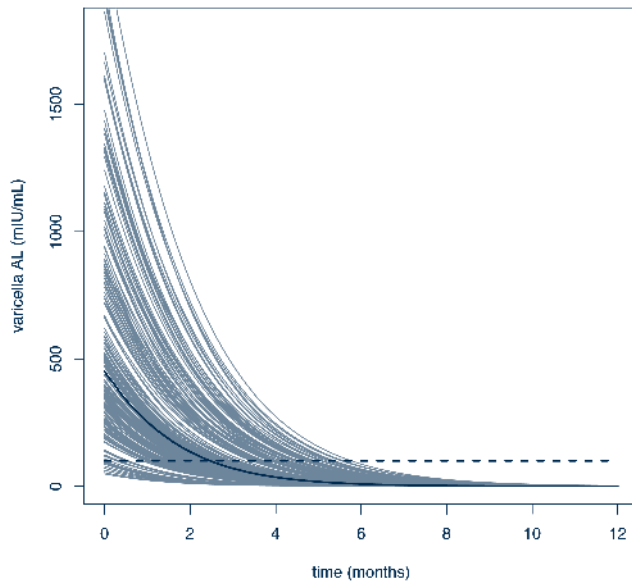
Andere parameters zoals borstvoeding, geboortegewicht, opleidingsniveau van de moeder, het al of niet bevallen met een keizersnede of het soort kinderopvang,

Figuur 2



Individuele profielen bij de kinderen voor de daling over de tijd van de rubella antistof niveau's, gebaseerd op een lineair mixed model (grijze lijnen) De stippellijn is de cut-off waarde (10 IU/ml). De donkere curve is de gemiddelde waarde op de verschillende tijdstippen.

Figuur 3



Figuur 3: Individuele profielen bij de kinderen voor de daling over de tijd van de varicella antistof niveau's, gebaseerd op een lineair mixed model (grijze lijnen) De stippellijn is de cut-off waarde (100 mIU/ml). De donkere curve is de gemiddelde waarde op de verschillende tijdstippen.

verdwijnt de bescherming volledig. De gemiddelde duur van aanwezigheid van maternale antilichamen tegen rubella was 2,1 maanden. (zie figuur 2).

■ Varicella

Een gelijkaardige kinetiek werd vastgesteld voor de maternale antilichamen tegen varicella. Tegen varicella had 2% van de deelnemende vrouwen geen antistoffen. (zie figuur 3). De gemiddelde duur van de aanwezigheid van maternale bescherming was 2,4 maanden. Na de leeftijd van 6 maanden kreeg 7,6 % van de kinderen (17 op 224) windpokken, wat een bijkomend teken is van verlies aan bescherming.

■ Conclusie

Als algemene conclusie kan men stellen dat vrouwen die mazelen hebben doorgemaakt, significant hogere antistoftiters vertonen dan vrouwen die gevaccineerd werden. Daardoor hebben ook de kinderen van natuurlijk geïnfecteerde moeders significant hogere titers bij de geboorte. Desondanks dalen

de antistoftiters in beide groepen zeer snel. Belangrijk is hierbij te overwegen dat er binnenkort geen jonge moeders met een voorgeschiedenis van mazelen meer zullen zijn.

Verder moet men alert blijven voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen rubella-antistoffen hebben.

Voor de pasgeboren kinderen geldt dat deze, hoe dan ook, zeer snel maternale antilichamen verliezen en er dus een vatbaarheidsvenster is tot aan de vaccinatie op de leeftijd van 1 jaar voor mazelen en rubella.

■ Vroeger vaccineren ?

Moeten we zuigelingen daarom vroeger vaccineren tegen mazelen? Het probleem is dat een levend afgezwakt vaccin een bepaalde maturiteit van het immuunsysteem van het kind vereist. Onder de leeftijd van zes maanden is de humorale respons onvoldoende rijp om een adequate respons te genereren. In sommige studies werd een vaccin toegediend op de leeftijd van 6 maanden en een booster dosis op 12-15 maanden. De kinderen reageerden uitzonderlijk goed op de booster omdat de eerste dosis

een cellulaire respons opwekt (5-8). De resultaten van deze immunologische studies in combinatie met de resultaten van de hier gepresenteerde studie, vormen een solide basis om kinderen jonger dan 1 jaar, die een risico lopen op infectie, bijvoorbeeld een reis naar een endemisch gebied of een epidemie, vervroegd een MBR vaccin toe te dienen.

Wat doen we voor een gevaccineerde jonge vrouw zonder detecteerbare mazelenantistoffen?

Vaccinfalen na 2 dosissen van een mazelenvaccinatie is zeldzaam, maar komt voor. Antistoffen kunnen ook na jaren afnemen tot concentraties onder het detecteerbare niveau van laboratoriumtesten. Indien deze vrouwen 2 vaccins hebben gekregen zoals aanbevolen, dan wordt het verder toedienen van mazelen-(bof-rubella)-vaccinatie niet aangeraden. In geval van zwangerschapswens zal men deze jonge vrouwen inlichten over het feit dat ze mogelijk niet beschermd zijn; in geval van zwangerschap moet men reizen naar landen die endemisch zijn voor mazelen, afraden.

*Leuridan Elke, Van Damme Pierre.
Centre for the Evaluation of Vaccination
Vaccine and Infectious Disease Institute,
University of Antwerp*

1. Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine* 2007;25(34):6296-304.
2. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;19(25-26):3331-3346.
3. Leuridan E, HN, Hutse V, Ieven M., Aerts M., Van Damme P. Early Waning of Maternal Measles Antibodies in the Era of Global Measles Vaccination. *BMJ* 2010(340):c1626.
4. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Aerts M, Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine*. 2010 Jun 15. [Epub ahead of print]
5. Gans H, Yasukawa L, Rinki M, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001;184(7):817-26.

6. Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, Whitwell JK, Staehle B, Nalin D. Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine* 1998;16(20):2047-2051.
7. Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M, Cordova M, et al. Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibody but not T cell responses allows successful early prime-boost strategies in mice. *Eur.J.Immunol.* 1998;28(12):4138-4148.
8. Blomqvist GAM, Lovgren-Bengtsson K, Morein B. Influence of maternal immunity on antibody and T-cell response in mice. *Vaccine* 2003;21(17-18):2022-2031.

HPV-vaccinatie

Gratis inenting in Vlaanderen

Vanaf dit schooljaar kunnen meisjes die in Vlaanderen in het eerste jaar secundair onderwijs zitten of die twaalf jaar oud zijn (geboren zijn in 1998) zich gratis laten vaccineren tegen het humaan papillomavirus (HPV).

Vaccinatie is vooral doeltreffend vooral voor meisjes of vrouwen met het virus in aanraking zijn geweest. Aangezien besmetting mogelijk is door seksueel contact, wordt vaccinatie het best zo vroeg mogelijk gestart.

Volledige vaccinatie bestaat uit drie inentingen in de bovenarm in de loop van één schooljaar. Die kunnen gegeven worden door de centra voor leerlingenbegeleiding (CLB) of door een arts naar keuze. In dat laatste geval komt er wel de kost van een raadpleging bij. Artsen in Brussel en het Waals Gewest kunnen deze gratis vaccins niet bestellen omdat hun overheid dit (voorlopig) nog niet voorziet. In Brussel worden gratis vaccins dus enkel door het CLB aangeboden.

Het vaccin dat in Vlaanderen voor de gratis vaccinatie wordt gebruikt is Gardasil®. Gardasil beschermt niet alleen

tegen types 16 en 18 die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. Het beschermt ook tegen types 6 en 11. Deze zijn verantwoordelijk voor 90% van de genitale wratten.

Het vaccin Gardasil® bestaat in twee vormen: een voorgevulde spuit met twee bijgeleverde naalden met een veiligheidssysteem en een voorgevulde spuit zonder veiligheidssysteem.

Voor de vaccinatie van oudere meisjes moeten vaccins zelf aangekocht worden in de apotheek, op voorschrift van een arts. De twee beschikbare vaccins, Cervarix® en Gardasil®, worden gedeeltelijk terugbetaald, zodat elk vaccin 10,80 euro kost voor een gewoon verzekerde en 7,10 euro per vaccin voor WIGW. De terugbetaling geldt voor alle meisjes van 12 tot en met 18 jaar. Meisjes die ouder zijn en al een eerste vaccin kregen vóór hun 19de verjaardag, komen ook in aanmerking voor terugbetaling.

De voorschrijvende arts moet de nodige bijkomende informatie op het voorschrift vermelden. Voor terugbetaling via het RIZIV moet de arts voor de tweede en derde dosis de vorige vaccinatiedatum vermelden.

De Hoge Gezondheidsraad raadt HPV-vaccinatie aan voor volgende vrouwen:

- Meisjes van 10 tot 13 jaar
- jonge vrouwen van 14 tot 26 jaar die nog geen seksueel contact gehad hebben.

Bij jonge vrouwen van 14 tot 26 jaar die reeds seksuele betrekkingen gehad hebben, moet de vrouw in overleg met haar arts bekijken of vaccinatie nog zinvol is. Omdat vragen over het seksuele gedrag (aantal partners en hun aantal partners) geen betrouwbare maatstaf zijn voor het risico van een voorgaande HPV-infectie, moet een eventuele beslissing tot vaccineren gepaard gaan met de mededeling dat bescherming tegen baarmoederhals-aandoeningen met het vaccin niet kan gegarandeerd worden.

Bij gebrek aan gegevens over de effectiviteit van deze vaccins bij mannen van gelijk welke leeftijd, doet de HGR op dit ogenblik geen uitspraak m.b.t. vaccinatie van jongens of mannen.

De vaccinaties kunnen door artsen in Vlaanderen in Vaccinnet geregistreerd worden. Best worden deze vaccinatiegegevens systematisch geregistreerd, zoals de Hoge Gezondheidsraad ook aanbeveelt.

Volledige vaccinatie gebeurt volgens de bijsluiters volgens volgend schema:

- voor Cervarix®: 3 dosissen: schema 0, 1, 6 maand;
- voor Gardasil®: 3 dosissen: schema 0, 2, 6 maand, al vermeldt de bijsluiter dat het interval tussen dosis 1 en 2 minimaal 1 maand en het interval tussen de tweede en de derde dosis minimaal 3 maand moet zijn.

De vaccins tegen HPV kunnen eventueel op hetzelfde moment toegediend worden als de vaccinatie tegen hepatitis B, tetanus-difterie en Pertussis, al of niet geassocieerd met andere vaccins (dus niet samen met vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella omdat hierover geen gegevens beschikbaar zijn).

Er zijn geen gegevens gekend over “gemengde schema’s” waarin beide vaccins tegen HPV minstens eenmaal gebruikt worden. Wie met een bepaald vaccin begonnen is, vervolledigt dus best de begonnen vaccinatie met hetzelfde vaccin. Wie met Cervarix begonnen is, vervolledigt de vaccinatie dus tot 3 dosissen Cervarix, ook al wordt dit niet gratis aangeboden.

Omdat deze vaccins niet tegen alle types HPV beschermt, mogen ook andere voorzorgsmaatregelen niet uit het oog verloren worden. Zo blijft het belangrijk dat vrouwen vanaf de leeftijd van 25 jaar om de drie jaar een uitstrijkje laten nemen door hun arts. Ook veilig vrijen is erg belangrijk als bescherming tegen HPV en andere seksueel overdraagbare infecties. Een condoom biedt evenwel geen waterdichte garantie tegen HPV-besmetting.

Meer info: www.zorg-en-gezondheid.be

Sociale ongelijkheid

Een georganiseerd vaccinatieprogramma tegen HPV vermindert de sociale ongelijkheid.

Volgens recente schattingen sterven in België jaarlijks meer dan 300 vrouwen aan de gevolgen van baarmoederhalskanker. Ongeveer 70 procent van de baarmoederhalskankers staat in verband met een voorafgaandelijke infectie met humaan papillomavirussen (HPV) van type 16 en/of 18. Tegen deze virussen zijn vaccins ontwikkeld. Omdat de vaccinatie het meest doeltreffend is bij vrouwen die nog niet met HPV besmet zijn, wordt ze op jonge leeftijd - twaalf tot achttien jaar - aangeboden.

Tot voor kort gebeurde de HPV-vaccinatie in Vlaanderen niet op een georganiseerde manier, maar volledig op vrijwillige basis via de huisarts of de pediater. Meisjes met een minder gunstige sociale achtergrond werden daarbij minder ingezet dan meer fortuinlijke leeftijdsgenoten. Dat besluiten de onderzoekers van het Centrum voor Sociaal Beleid en het Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties van de Universiteit van Antwerpen, op basis van gegevens van het ziekenfonds CM.

In Vlaanderen ontving gemiddeld 55 procent van de 127.000 vrouwelijke CM-leden geboren tussen 1989 en 1996 minstens één dosis van het HPV-vaccin. Dit percentage is sterk toegenomen sinds november 2007, toen de ziekteverzekering een groot deel van de kostprijs begon terug te betalen.

De onderzoekers gingen na of de sociale achtergrond een invloed heeft op de vaccinatie. Slechts 34 procent van de meisjes met verhoogde tegemoetkoming heeft minstens één dosis van het vaccin terugbetaald gekregen. Bij meisjes zonder verhoogde tegemoetkoming ligt dit percentage gevoelig hoger, op 56 procent.

Ook de link met de screening voor baarmoederhalskanker is opvallend. Meisjes waarvan de moeder deelneemt aan screening tegen baarmoederhalskanker, hebben een beduidend grotere kans om

gevaccineerd te worden tegen baarmoederhalskanker. Van de meisjes wiens moeder in de periode van drie jaar voor de start van de vaccinatie geen enkel uitstrijkje liet nemen, is 45 procent gestart met vaccinatie tegen HPV. Bij meisjes wiens moeder minstens één uitstrijkje liet nemen in dezelfde periode was dit 59 procent (gemeten tussen 2007 en 2009). De conclusie van de onderzoekers is dan ook duidelijk: Wanneer baarmoederhalskankerscreening en baarmoederhalskankervaccinatie op initiatief van de vrouw moet gebeuren, speelt er duidelijk een sociale factor. Deze situatie roept vragen op vanuit sociaal rechtvaardigheids oogpunt, maar heeft ook gevolgen voor de effectiviteit van de inspanningen. Immers, hoewel net de sociaal zwakkere bevolkingsgroepen een hoger risico hebben op baarmoederhalskanker, worden ze in dit systeem niet bereikt via screening en vaccinatie. Indien een overheid beslist om baarmoederhalskankervaccinatie terug te betalen, is het dus essentieel dat de organisatie ervan op systematische wijze gebeurt, bijvoorbeeld via Centra voor Leerlingenbegeleiding of huisartsen/pediaters.

Kort

HPV-vaccin voorkomt tot 80% van baarmoederhalskankers

De HPV-vaccins Cervarix® en Gardasil® hebben van de Europese autoriteiten (EMA) toelating gekregen om de bijsluiters aan te passen. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat beide vaccins niet alleen beschermen tegen infectie met het humaan papillomavirus (HPV) type 16 en 18, maar ook gedeeltelijk tegen het type 31. Voor Cervarix® is bovendien aangetoond dat het gedeeltelijk bescherming biedt tegen een infectie die langer dan 6 maanden aanhoudt door de types 33 en 45. Van een persisterende infectie die ten minste 6 maanden duurde, is eveneens aangetoond dat het een relevante surrogaatmarker is voor baarmoederhalskanker.

Na types 16 en 18 zijn de types 31, 33 en 45 de belangrijkste oorzaak van baar-

moederhalskanker. De types 16 en 18 veroorzaken ongeveer 70% van de baarmoederhalskankers in ons land. De HPV types 31, 33 en 45 zouden verantwoordelijk zijn voor nog eens een 10%.

Adjuvantia

Veiligheid van squaleen

Vorig jaar bestond er nogal wat controverse over de adjuvantia (hulpstoffen) die waren toegevoegd aan een aantal pandemische vaccins tegen het virus A(H1N1), en meer bepaald over hun veiligheidsprofiel. Alhoewel de griepvaccins dit jaar geen adjuvantia bevatten, willen we toch nog even terugkomen op deze controverse om elk misverstand uit de wereld te helpen.

Waarom zijn voor de griepvaccins van dit jaar geen adjuvantia gebruikt?

Daarvoor bestaan twee redenen.

Ten eerste beschikten de vaccinatieproducenten, in tegenstelling tot vorig jaar, over voldoende antigenen en voldoende tijd om de vaccins aan te maken.

Belangrijkste reden is echter dat er momenteel nog onvoldoende studies beschikbaar zijn over de effectiviteit en de veiligheid van adjuvantia in een trivalent vaccin. Het pandemisch vaccin dat vorig jaar werd gebruikt was immers een monovalent vaccin, dat alleen antigenen tegen het A (H1N1) virus bevatte.

Adjuvantia

Adjuvantia zijn substanties die reeds lang op een veilige wijze aan vaccins worden toegevoegd om het immuunantwoord tegen de entstof te verbeteren. De best gekende en meest gebruikte adjuvantia zijn aluminiumzouten (Al(OH)₃ en Al₃(PO₄)₂). Omdat aluminiumzouten het immuunantwoord tegen seizoensgriepvaccins niet verbeteren, bevatten deze vaccins doorgaans geen adjuvantia maar wel een vrij hoge hoeveelheid ent-

stof. Een seizoensgriepvaccin bevat 15 µg hemagglutinine van elk van de drie influenza stammen die erin zijn opgenomen: A/H1N1, A/H3N2 en influenza B. De productie van één dosis seizoensgriepvaccin vergt één kippenei. Het aanbod aan bevruchte kippeneieren limiteert de productie van griepvaccins tot ongeveer 600 miljoen dosissen per seizoen. Daarom werd in de voorbije jaren gezocht naar alternatieve methoden om het griepvirus te groeien (celcultuur in plaats van kippeneieren) en naar technieken om met minder entstof een beschermend immuunantwoord op te wekken.

Aan de pandemische griepvaccins die vorig jaar werden gebruikt, waren olie-in-water adjuvantia toegevoegd. Deze vaccins bleken niet alleen hogere antilichaamspiegels te induceren, ook de kwaliteit van de opgewekte antilichamen was beter. In vitro en in vivo experimenten toonden aan dat vaccins met o/w adjuvantia meer kruisbescherming induceerden dan niet-geadjuvanteerde vaccins. Deze eigenschap is bijzonder belangrijk wanneer het virusisolaat dat gebruikt wordt voor vaccinproductie verschilt van de circulerende virussen.

De o/w adjuvantia bevatten squalen in de oliefase. Squalen is een natuurlijk product en een precursor in de cholesterolsynthese. Het komt voor in plantaardige oliën en olie gewonnen uit vislevers. Humaan serum bevat hoeveelheden squalen die variëren in functie van de voedselinname en het dieet. Het product dat in de vaccinproductie wordt gebruikt is afkomstig van haaienlevers. Olie-in-water emulsies zorgen voor een tragere vrijstelling van de entstof en daardoor voor een langere interactie tussen de entstof en het immuunsysteem. Ze verbeteren de werking van antigen-presenterende cellen waardoor de helper T lymfocyten een betere ondersteuning bieden aan de antilichaamproducerende B cellen. Sommige adjuvantia bevatten naast squalen nog een tweede olie-achtig product, met name DL- α -tocopherol (vitamine E) dat op zijn beurt de kwaliteit van het immuunantwoord verbetert.

■ Veilig

Uit de opvolging van het European Medicines Agency (EMA) blijkt dat het aantal ongewenste bijwerkingen met de monovalente pandemische vaccins die een adjuvans bevatten vergelijkbaar was met die van het gewone trivalente vaccin tegen de seizoensgriep. In 2010 publiceerde de EMA overigens een standpunt dat vaccins met adjuvantia niet alleen in uitzonderlijke omstandigheden (pandemie) kunnen gebruikt worden, maar ook in gewone vaccins. Momenteel zijn er echter nog geen trivalente griepvaccins met adjuvantia op de markt.

De EMA baseert haar aanbeveling op de resultaten van de klinische en niet-klinische studies en de surveillancegegevens sinds de commercialisering van deze vaccins, en op het feit dat sinds september 2009 meer dan 40 miljoen dosissen met het monovalente pandemische griepvaccin werden toegediend.

Voor meer info :

www.ema.europa.eu/influenza/updates.html

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf

Vraag/Antwoord

Humaan papillomavirus (HPV)

***Heeft een seksueel actieve vrouw voordeel bij HPV-vaccinatie ?
Kunnen we een vrouw vaccineren die reeds een licht of een ernstig letsel heeft, in de hoop dat ze op die manier het virus kan elimineren ?***

Deze tweede vraag bestaat eigenlijk uit twee delen: ten eerste of het zin heeft om een vrouw te vaccineren die al een letsel heeft, en ten tweede of het virus hierdoor kan worden geëlimineerd.

• **Het heeft wel degelijk zin om een vrouw die besmet is met één HPV-type, nog te vaccineren.**

Een blijvende infectie van de baarmoederhals met een of meer van de 15 oncogene HPV types is de oorzaak van baarmoederhalskanker. Dit is de vierde meest frequente kanker bij vrouwen in België, na borstkanker, dikkedarmkanker en longkanker. Samen zijn de HPV-types 16 en 18 wereldwijd verantwoordelijk voor minstens 70 procent van alle baarmoederhalskankers. Een besmetting met deze types geeft het hoogste risico voor een latere maligne onttaarding. De twee beschikbare HPV-vaccins (het AS04 geadjuvanteerde HPV 16/18 vaccin Cervarix® en het HPV 6/11/16/18 vaccin Gardasil®) beschermen tegen deze beide types.

Indien de vrouw besmet is door één van de andere oncogene HPV-types is vaccinatie zeker aan te bevelen.

Indien de vrouw besmet is met één van de twee HPV-types die in de vaccins zijn opgenomen (type 16 of 18), dan biedt het vaccin nog altijd bescherming tegen het andere type. Bovendien moet men ook rekening houden met de aangetoonde kruisbescherming door de HPV-vaccinatie tegenover andere oncogene HPV-types.

Het heeft geen nut om voor de HPV-vaccinatie een HPV-test af te nemen. De kans op een gecombineerde infectie met HPV 16 en 18 is immers zeer klein en de antistofreactie en het immuungeheugen door vaccinatie zullen het individu in de toekomst beter beschermen dan de natuurlijke immuniteit. Het is immers gebleken dat vrouwen die een HPV-infectie zelf geklaard hebben (DNA-negatief, seropositief), opnieuw kunnen besmet worden met hetzelfde HPV-type en hierdoor premaligne letsels ontwikkelen, terwijl dat bij HPV-gevaccineerde vrouwen niet gebeurt. De natuurlijke immuniteit tegenover HPV is dus onvoldoende.

Bovendien, epidemiologische data uit de grote klinische trials met de twee beschikbare HPV-vaccins hebben aangetoond dat **de meeste seksueel actieve vrouwen kunnen beschermd worden door een HPV-vaccinatie** omdat zij nog niet in contact geweest zijn met de HPV types 16 en 18 (1,2). Minder dan 0,5 procent van de seksueel

actieve vrouwen tussen 15 en 25 jaar in de vaccinstudies waren besmet met zowel de HPV types 16 en 18 op het ogenblik van de vaccinatie. Ongeveer 80% en 70% van de 15-17 en de 18-25 jarige vrouwen respectievelijk, hadden geen enkele aanwijzing voor een actieve of doorgemaakte (DNA-negatief, seronegatief) infectie met HPV 16 en 18.

Bijkomende voordelen zijn dat HPV-gevaccineerde vrouwen minder verwezen worden voor colposcopie omwille van abnormale cytologie en ook minder cervixbiopten en conisaties ondergaan. Dit voorkomt niet alleen veel stress, kosten en ongemakken, maar verlaagt ook het risico op een premature bevalling door een conisatie in het geval van zwangerschap. Er zijn aanwijzingen vanuit de vaccinstudies dat vrouwen die een conisatie ondergaan na een HPV-vaccinatie, minder risico lopen op een recidief van cervicale, vaginale en vulvaire HPV-gerelateerde pathologie. De doelgroep voor de grootschalige HPV-vaccinatieprogramma's op populatieniveau zijn weliswaar pre-adolescente meisjes vóór het eerste seksueel contact. Vanuit het standpunt van volksgezondheid hebben deze meisjes inderdaad het grootste voordeel omdat zij nog niet besmet zijn met HPV. Maar er zijn dus voldoende argumenten om de HPV-vaccins niet enkel voor te behouden voor meisjes vóór het eerste seksueel contact. De meeste Europese landen, Australië, Canada en de Verenigde Staten adviseren trouwens de 'catch-up' vaccinatie van vrouwen tot 26 jaar.

Zelfs tussen 24 en 45 jaar zijn beide HPV-vaccins veilig, voldoende immunogeen en klinisch efficiënt om persisterende HPV-infecties en hun premaligne verwickelingen te voorkomen (3,4,5).

De HPV-vaccins kunnen dus zeker aangeraden worden aan alle vrouwen die door seksuele contacten blootgesteld zijn aan HPV en aan vrouwen met een HPV-gerelateerde pathologie.

Ook voor vrouwen die gevaccineerd zijn, blijft de screening met uitstrijkjes nodig omdat de preventieve HPV-vaccins ondanks de kruisbescherming,

niet beschermen tegen alle mogelijke oncogene HPV-types. Men raadt na een HPV-vaccinatie voorlopig dezelfde screening aan als bij niet-gevaccineerde vrouwen.

- Wat het tweede element van de vraag betreft, moet erop gewezen worden dat **de HPV-vaccins geen therapeutisch effect hebben om een bestaande HPV-infectie (DNA-positief, seronegatief of seropositief) of een letsel te behandelen.**

*Prof. Dr. Willy Poppe
Diensthofd Gynaecologie, UZ
Gasthuisberg Leuven*

Ook de zuigelingen vaccins en hepatitis A en B vaccins op de markt kwamen, kon men geen antwoord geven op die lange termijn vragen. Nu zijn we voor hepatitis B vaccin meer dan twintig jaar verder en het antwoord lijkt te gaan in de richting van levenslang, maar men blijft dit verder documenteren. Idem voor hepatitis A en HPV vaccins. Men kan op deze lange termijn informatie niet wachten alvorens het vaccin op de markt te brengen, als blijkt dat die vaccins (hepB, hepA, HPV, ...) een duidelijke werking hebben. Ethisch zou dat niet verdedigbaar zijn.

Pierre Van Damme

Referenties:

1. Paavoonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by vaccine and non-vaccine types (PATRICIA): final analysis of a double blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915-1927.
3. EMEA. Cervarix summary of product characteristics EMEA/H/C/72111/17-11. Available at: <http://ec.europa/health/documents/community-register/html/h419.htm>. Accessed 15 september 2010.
4. EMEA. Gardasil summary of product characteristics EMEA/H/C/703/II/26. Available at: <http://ec.europa/health/documents/community-register/html/h357.htm#ProcList>. Accessed 15 september 2010.
5. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.

Hoe lang biedt het HPV-vaccin bescherming en moet het na verloop van tijd worden herhaald?

De vraag of HPV-vaccins een levenslange bescherming bieden, kan momenteel niet beantwoord worden. Om die reden lopen er momenteel studies waarbij groepen gevaccineerde meisjes en vrouwen gedurende jaren worden opgevolgd, om zo de kinetiek van antistoffen over de jaren heen te volgen.

Bewaring van vaccins

In het begin van de zomer bood een patiënte zich aan voor een rappel tegen tetanus. Zij liet weten dat het vaccin TEDIVAX Pro Adulto™ bijna 4 uur buiten de frigo werd bewaard. Mag dat dan nog gebruikt worden ?

De gouden regel voor alle vaccins is duidelijk : de koudeketen respecteren van begin tot het einde, wat betekent dat het vaccin continu moet bewaard worden op een temperatuur tussen 2 en 8°C.

In verband met het doorbreken van de koudeketen vermeldt de bijsluiter bij het dT-vaccin dat het vaccin in de koelkast moet worden bewaard (2° tot 8°C) en niet mag worden ingevroren. Bevroren vaccins worden niet toegediend, ook niet na ontdooien.

Vaccins die een adjuvans op basis van aluminium bevatten (naast difterie en tetanus gaat om de vaccins tegen kinkhoest, hepatitis A en B) worden onherstelbaar beschadigd indien ze langer dan een uur bewaard worden bij een temperatuur beneden 0,5°C. In geval van invriezing zijn de vaccins onmiddellijk onwerkzaam en mogen ze niet meer worden gebruikt. Alhoewel het tetanus-vaccin best zo kort mogelijk bij kamertemperatuur wordt

bewaard, blijkt dit vaccin volgens *Vaccines (fifth edition Stanley A. Plotkin et al)* slechts geleidelijkaan te vervallen en verdraagt het wekenlange blootstelling aan kamertemperatuur ($\pm 20^{\circ}\text{C}$): er is geen sterke daling van de werkzaamheid, behalve indien de temperaturen oplopen tot boven 45°C . Bij een temperatuur boven 60°C wordt het anatoxine na 3 à 5 uur vernietigd.

Het antwoord op deze vraag is dus genuanceerd. Indien het vaccin meer dan 4 uur werd bewaard in volle zon, bijvoorbeeld op hoedenplank in de auto, waar de temperaturen erg hoog kunnen oplopen, dan is er kans dat het vaccin niet meer werkzaam is. Indien het vaccin daarentegen bij gewone kamertemperatuur werd bewaard, bv. in de handtas van de patiënte, dan kan het wel worden gebruikt.

Herinneren we er tenslotte aan dat vaccins niet vooraf mogen worden klaargemaakt.

Info veiligheid

Geen verband tussen Thiomersal en autisme

Hoewel de pediatrie vaccins die in België worden gebruikt geen thiomersal bevatten, duiken nog geregeld berichten op over een mogelijk verband tussen autisme en de blootstelling van zuigelingen aan thiomersal bij de toediening van vaccins en immunoglobulines.

In een recent artikel komt het gezaghebbende *Pediatrics* terug op deze controverse. Het artikel verwijst naar een studie waarbij 256 kinderen met autisme of aanverwante storingen werden vergeleken met 752 gezonde kinderen (controles). De autistische kinderen werden prenataal of op jonge leeftijd niet vaker blootgesteld aan vaccins of immunoglobulines die thiomersal bevatten, dan de gezonde kinderen.

Referentie :
Pediatrics 2010 ;126 : 656-664

Een ongewone schrapping

In de *Lancet* verscheen in 1998 een artikel van Wakefield en 11 co-auteurs waarin een mogelijk verband tussen het MBR-vaccin en autisme werd gesuggereerd. Dit artikel zorgde voor heel wat opschudding, vooral in de Angelsaksische landen. De twijfels die dit artikel veroorzaakte, zowel bij artsen als bij het grote publiek, leidden o.m. in Groot-Brittannië tot een suboptimale vaccinatie van zuigelingen tegen de mazelen.

Op 6 februari 2010 besloot de *Lancet* om dit artikel terug te trekken na een advies van de Britse General Medical Council's Fitness to Practise Panel.

Het tijdschrift verantwoordde deze beslissing als volgt: « *it has become clear that several elements of the 1998 paper by Wakefield et al are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation. In particular, the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were "approved" by the local ethics committee have been proven to be false. Therefore we fully retract this paper from the published record* ».

Het voorbije decennium hebben diverse onderzoeken nooit een oorzakelijk verband kunnen aantonen tussen het MBR-vaccin en autisme.

Valentijn vaccinatiesymposium

Op vrijdag 18/2/2011 organiseert het Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties van de Universiteit Antwerpen voor de 9de keer het Valentijn Vaccinatiesymposium. Uw vra(a)g(en) over vaccins kan u tot 14/1/2011 aan het wetenschappelijk panel doorgeven. Dit kan via de website www.ua.ac.be/valentijn, ofwel via: Emmy Engelen - tel: 03-2652523 fax: 03-2652640 - e-mail: emmy.engelen@ua.ac.be

Locatie : Universiteit Antwerpen - campus Drie Eiken (Wilrijk)
Aula Fernand Nedee, gebouw Q
Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk
Info : www.ua.ac.be/valentijn

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. Auteurs noch experts worden voor hun medewerking vergoed. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door de auteurs bepaald en engageren alleen deze laatsten.

Redactiesecretariaat
Paul Geerts

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

Mogelijk dankzij een «unrestricted educational grant» van GlaxoSmithKline.

Elk nummer van Vax Info kan geraadpleegd worden op www.vaccisurf.be

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 Overleggroep «Vaccinaties».

Wenst u in de toekomst u VaxInfo via mail te ontvangen (en niet langer in gedrukte vorm)?

Stuur uw vraag (Vax Info per mail) naar impact.sante@skynet.be met vermelding van uw naam, voornaam en postadres.