INFOVAX
Nr 19
Okt. 1997

Toelating gesloten verpakking : B - 44 - DRUKWERK

Hepatitis A en B

GECOMBINEERD VACCIN

Sinds kort is een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en B beschikbaar in ons land. Het biedt een aantal voordelen in termen van comfort, compliance en toedieningskosten. Het gebruik van dit vaccin is zinvol voor personen die tegen beide infecties dienen te worden beschermd.

Recente studies aan de Universiteit Gent en Antwerpen onderzochten de immuunrespons op dit gecombineerd vaccin (voorgesteld op het Internationaal Congres voor reisgeneeskunde in Genève, 24-27 maart 97).

Beschrijving van de studie

156 jonge, gezonde volwassenen (ouder dan 18 jaar) werden opgenomen in deze gerandomiseerde, dubbel blind studie. Hun levertests waren normaal en zij vertoonden geen merkers voor hepatitis A en B. Zij werden ingedeeld in drie groepen die elk een vaccin uit 3 verschillende loten ontvingen.
Het vaccin bevat 720 Elisa eenheden hepatitis A en 20μg Hbs-antigen met als adjuvans aluminium hydroxide. Het vaccin werd intramusculair toegediend in de deltoideus streek volgens een schema 0, 1 en 6 maanden.
Bloedstalen werden afgenomen na 1, 2, 6 en 7 maanden om de immunogeniciteit van het vaccin te beoordelen. Daarbij werden anti-HBs (hepatitis B) en anti-HAV (hepatitis A) gemeten, resp. met de tests Abbott Ausab en Boehringer Mannheim Enzymun.

De veiligheid van het vaccin werd opgevolgd telkens op de dag van de toedieningen en tijdens de drie daaropvolgende dagen. Alle lokale reacties (pijn, roodheid, zwelling) werden geregistreerd, alsook de algemene reacties zoals koorts hoger dan 37,5°C, hoofdpijn, vermoeidheid of malaise. De nevenwerkingen werden tijdens heel het onderzoek opgevolgd tot op het ogenblik van de afname van het laatste bloedstaal in maand 7.

Inhoud

- ***HEPATITIS A EN B p. 1 - 2***
  - Gecombineerd vaccin
  - *Efficiëntie, veiligheid en indicaties*
- ***ACUTE VIRALE HEPATITIS p. 3***
  - Peilpraktijken
  - *Incidentie van acute virale hepatitis die op basis van klinische gegevens werden opgespoord*
- ***GRIEP p. 4***
  - Balans 96 - 97 en vaccin 97 - 98
  - *Balans van het voorbije seizoen; samenstelling van het vaccin 97 - 98*
- ***PNEUMOKOKKENVACCINATIE p. 5, 6, 7 en 8***
  - Een studie bij kinderen
  - Economische evaluatie
  - Commentaar
  - *Belangrijke informatie over deze vaccinatie die vooral voor 60 -plussers wordt aanbevolen*

BELGIE
P.B.
B-44
Afgiftekantoor
Brussel X

Resultaten

Het gecombineerde vaccin leidt tot een snelle productie van antilichamen tegen hepatitis A, zodat bij alle gevaccineerden een seroconversie werd vastgesteld binnen de 30 dagen na toediening van de tweede dosis. De tests bleven positief tot op het moment van de rappel op 6 maanden. Nadien vertoonden de proefpersonen een 8- tot 10-voudige toename van de antilichaamtiter.
De immuunrespons is vergelijkbaar met die van het monovalente vaccin toegediend in 3 doses en is niet superieur aan het vaccin toegediend in 2 doses van 1440 UE. De resultaten zijn ook vergelijkbaar met die van studies waarbij de monovalente vaccins tegen hepatitis A en B tegelijk maar op verschillende injectieplaatsen werden toegediend.
De seroconversie voor hepatitis B bedraagt 69,3% en 95,3% respectievelijk één maand na de eerste en de tweede dosis.

	Hepatitis A		Hepatitis B	
	Pers. %	GMT (mIU/ml)	Pers. %	GMT (mIU/ml)
Maand 1		307		10
Seroconversie	94.6		69.3	
Bescherm. titers	-		33.9	
Maand 2		764		73
Seroconversie	100		95.3	
Bescherm. titers	-		83.7	
Maand 6		510		224
Seroconversie	100		99.2	
Bescherm. titers	-		95.4	
Maand 7		4578		2678
Seroconversie	100		100	
Bescherm. titers	-		100	

In de 4 weken volgend op de herhalingsinenting vertonen alle proefpersonen een voldoende hoge graad van bescherming tegen hepatitis B (anti-HBs hoger dan 10 mIU/ml)
Ook deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van het monovalente vaccin. Men constateert evenwel een hogere seroconversie na de eerste dosis (69% en 53% in twee grote studies). Dit zou kunnen wijzen op een verhoogde immunogeniciteit van het gecombineerde vaccin. Maar dit resultaat moet door andere studies worden bevestigd.
Tenslotte dient te worden aangestipt dat de resultaten vergelijkbaar waren in de 3 groepen.

Veiligheid en tolerantie

De neveneffecten die werden vastgesteld zijn vooral van lokale aard (38 à 46% naargelang de groep), met als belangrijkste pijn op de injectieplaats (35 à 41%). Veralgemeende neveneffecten zijn hoofdpijn en vermoeidheid bij 2,5 à 6% van de proefpersonen. Meestal werden deze effecten beschreven als 'matig' en duurden ze zelden langer dan 1 dag.
Globaal genomen lijken de veiligheid en de tolerantie van het combinatievaccin vergelijkbaar met de gelijktijdige toediening van monovalente vaccins tegen hepatitis A en B op verschillende injectieplaatsen.

Conclusies en aanbevelingen

Deze studie toont aan dat de beschermende titers van antilichamen tegen hepatitis A (100%) en hepatitis B (100%) bereikt worden 1 maand na de 3de dosis. Na 2 doses vertonen 100% van de proefpersonen een bescherming tegen hepatitis A en 84% tegen hepatitis B.
Dit vaccin heeft als voordeel dat met minder injecties en eventueel met minder raadplegingen een goede bescherming tegen de twee aandoeningen kan worden opgewekt.
De indicaties lijken zich momenteel te beperken tot personen die een reëel risico lopen om door beide infecties te worden besmet. Volgens deskundigen gaat het concreet om volgende personen:
- personen die werkzaam zijn in een ontwikkelingsland waar beide infecties endemisch voorkomen;
- personen die lange tijd (langer dan 6 maanden) in een dergelijk land verblijven of er geregeld naartoe reizen;
- medisch personeel, missionarissen, enz. die in deze landen op missie gaan;
- militairen;
- migrantenkinderen die naar hun land van oorsprong terugkeren.

Druggebruikers en mannelijke homoseksuelen kunnen eventueel ook baat hebben bij een vaccinatie met dit vaccin.
Het vaccin wordt gecommercialiseerd onder de naam *Twinrix*. Het is sinds enkele maanden beschikbaar in verschillende Europese landen. Het kost 1647 Bef. ■

Prof. Dr. G. Leroux-Roels - Universiteit Gent
Dr. P. Trefois

Bron :
G. Leroux-Roels, E. Moreau, I. Desombere & A. Safary. Safety and Immunogenicity of a Combined Hepatitis A and Hepatitis B Vaccine in Young Healthy Adults. Scand. J. Gastroenterol 1996; 31: 1027-1031.

Sabin Prize of Vaccine Research

De Sabinprijs voor 1997 werd op 26 mei tijdens een academische zitting in het Stadhuis van Brussel uitgereikt aan Prof. Dr. G. Leroux-Roels (Universiteit Gent) voor zijn studie *Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences*. Volgens Prof. Dr. Clara, voorzitter van de jury, is «dit werk over de immunogeniciteit van een gewijzigd hepatitis B vaccin een waardevolle bijdrage van een auteur met een langdurige interesse in de studie van hepatitis B-infecties, hun immunologische kenmerken en vooral de doeltreffendheid van vaccins».

Acute virale hepatitis

PEILPRAKTIJKEN

In vergelijking met 1982-84 stelt men in 1991-92 een daling vast van de incidentie van gevallen van acute virale hepatitis die op basis van klinische gegevens werden opgespoord in de huisartsenpraktijken én serologisch werden bevestigd. De gemiddelde leeftijd van besmetting met hepatitis A situeert zich hoger dan vroeger, en ligt nu boven 20 jaar.

Het netwerk van huisartsen-peilpraktijken functioneert sinds 1979. In 1991 en '92 hebben de 124 peilpraktijken 209 verdachte gevallen van acute virale hepatitis (54,5% mannen en 45,5% vrouwen) vastgesteld. De door de peilpraktijken gevolgde bevolkingsgroep wordt geraamd op ong. 138.000 personen, of ongeveer 1,5% van de totale bevolking.

Methode

De geneesheren registreerden de gevallen op basis van klinische gegevens die door elk huisarts afzonderlijk worden beoordeeld.
Een bloedstaal werd opgestuurd naar het referentie laboratorium van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid - Louis Pasteur op het moment van de vaststelling, en vervolgens na 3 en 9 maanden.
De diagnose van acute virale hepatitis werd pas gesteld na een positief laboratoriumresultaat. In totaal werden in 134 van de 209 verdachte gevallen bloedstalen geanalyseerd. In de andere gevallen werd er ofwel geen bloedstaal opgestuurd of weigerde de patiënt een tweede bloedstaal te laten nemen.

Resultaten

Er werden in het totaal 41 gevallen van hepatitis A vastgesteld en 11 hepatitis B. Deze cijfers werden geëxtrapoleerd naar de 209 geregistreerde gevallen omdat de patiëntenkarakteristieken met en zonder bloedstalen goed vergelijkbaar waren. Op die basis komt men op 64 gevallen van hepatitis A en 17 hepatitis B.
Bij de interpretatie van deze resultaten dient men er rekening mee te houden dat het alleen gaat om gevallen die op basis van klinische gegevens werden opgespoord én serologisch werden bevestigd, terwijl veel infecties met hepatitis B asymptomatisch verlopen.

- Vergelijking met voorgaande studies

In vergelijking met de periode 1982-84 is de incidentie van gevallen van klinische hepatitis A en B sterk gedaald (van 178 per 100.000 naar 72 per 100.000). Men kan de incidentie van klinische hepatitis A ramen op 23 per 100.000 inwoners. In 59 % van de gevallen gaat het om mannen, en uitsluitend in de leeftijdsgroep tussen 0 en 55 jaar. De incidentie van klinische hepatitis B wordt geraamd op 6 per 100.000 inwoners. In 73% gaat het om mannen, uitsluitend in de leeftijdscategorie van 20 tot 49 jaar.

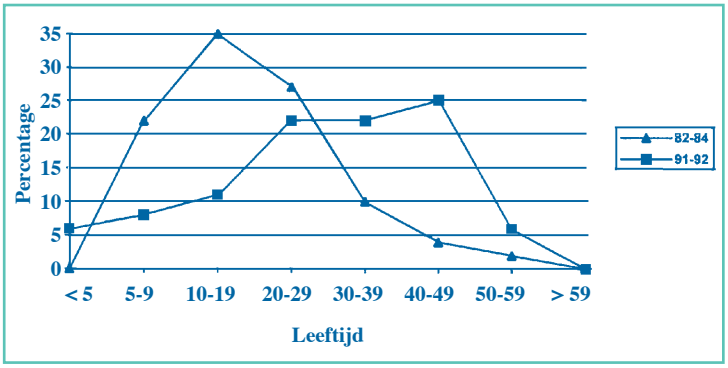
Evolutie van hepatitis in België

	1982 - '84		1991 - '92	
	Nieuwe gevallen per jaar	Incidentie per 100.000 inw.	Nieuwe gevallen per jaar	Incidentie per 100.000 inw.
Hepatitis A	7.129 (±1.054)*	72	2.326 (±1.792-2.971)*	23
Hepatitis B	2.426 (±358)*	25	618 (±360-989)*	6

* 95% betrouwbaarheidsinterval

- De gemiddelde leeftijd voor hepatitis A is gestegen : in 82-84 registreerde men 57% van de gevallen in de leeftijdsgroep van 5 tot 19 jaar; in 91-92 zijn 69% van de patiënten tussen 20 en 69 jaar.

Procentuele verdeling van klinische hepatitis A volgens de leeftijd



- Wanneer men de gegevens die worden geregistreerd door de peilpraktijken vergelijkt met die afkomstig van de verplichte aangiften, dan blijkt hieruit dat er een sterke onderrapportering is van hepatitis. Slechts een vierde van alle hepatitis B gevallen en een tiende van de gevallen van hepatitis A zou worden aangegeven. ■

Dr. V. Van Casteren (Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid - Louis Pasteur) / Dr. P. Trefois

Bron :
D. Devroey, V. Van Casteren, R. Vranckx. Evolutie van de incidentie van klinische acute virale hepatitis in de belgische huisartsenpraktijk (Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid - Louis Pasteur -ex IHE-). Januari 1997.
Zie ook Vax Info n° 11, jan 1995; Hepatitis A, B en C: prevalentie in Vlaanderen.

Griep

BALANS 96-97 EN VACCIN 97-98

Personen boven 65 jaar blijken nog steeds onvoldoende beschermd te zijn tegen griep.
Bovendien wordt ook de vaccinatie aanbevolen van personen die het virus kunnen overdragen op risicopatiënten.

Balans van het voorbije seizoen

In West-Europa en de Verenigde Staten werden de eerste geïsoleerde gevallen van griep vastgesteld vanaf oktober. Een eerste epidemische golf startte in november '96. Geen enkel Westers land (Europa en de Verenigde Staten) werd gespaard. De epidemie bereikte een piek op het einde van de maand januari. Deze piek werd voorafgegaan door een intense verspreiding van het Respiratoir Syncytiaal Virus waarvan men de opmerkelijke gelijkenissen in symptomatologie met deze van het griepvirus bij oudere personen kent.

Op het einde van de maand januari hadden 30% van de consultaties bij huisartsen in België te maken met acute infecties van de luchtwegen en grippale klachten. In Frankrijk duurde de epidemie 8 weken en werden 2,5 miljoen mensen besmet, wat neerkomt op 5% van de bevolking.
In alle landen werd tijdens deze eerste griepgolf het influenza-virus type A/H3N2 geïsoleerd. Een tweede golf, die ontstond terwijl de eerste nog woedde, werd in de meeste landen in verband gebracht met het influenza-virus type B. Dit virus werd vooral geïsoleerd buiten het ziekenhuismilieu, wat wijst op een lagere virulentie van dit virus.

Er werden ook enkele gevallen gesignaleerd van besmetting met het virus type A/H1N1, zonder dat dit evenwel leidde tot een epidemie.
Het dient te worden gesignaleerd dat de kenmerken van deze drie virustypes overeenkwamen met de samenstelling van het vaccin, ook al werden geringe antigene variaties vastgesteld.

Samenstelling van het vaccin 1997-1998

De WGO heeft op basis van de gegevens van de 120 Referentiecentra voor Influenza en op basis van klinische proeven de samenstelling van het vaccin 1997-98 vastgelegd :

Vaccinale stam	Gelijkwaardige stam
A/Wuhan/359/95 (H3N2)- like	A/Nanchang/933/95(H3N2)
A/Bayern/7/95 (H1N1) - like	
B/Beijing/184/93 - like	B/Harbin/7/94

Alleen de stam A/H1N1 werd dus gewijzigd in vergelijking met vorig jaar.

Wie dient te worden gevaccineerd ?

De lijst met te vaccineren personen beperkt zich niet tot de bekende lijst van risicopersonen (*).
Ook gezonde bejaarden, medisch personeel in en buiten het ziekenhuis en alle personen die de ziekte kunnen overdragen op risicopersonen, komen in aanmerking voor vaccinatie.
Zo toonde een Schots onderzoek aan dat de vaccinatie van de zorgenverstrekkers in een geriatrische inrichting leidde tot een gevoelige daling van de mortaliteit, en tot een belangrijke vermindering van het aantal grippale infecties bij gehospitaliseerde bejaarden.
Dit toont ook aan dat bejaarden en zieken zeer gevoelig blijven voor het influenzavirus en dat hun vaccinatie niet altijd volstaat om hen volledig te beschermen. De vaccinatie van de zorgenverstrekkers is dus wenselijk omdat dit het risico op nosocomiale infecties vermindert en ook het absenteïsme doet afnemen. Verzorgingsinstellingen dienen dus hun personeel systematisch aan te raden om zich te laten vaccineren. ■

Dr. R. Snacken - Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid - Louis Pasteur.

Bronnen : een literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar.

(*) **Risicopersonen**

Vaccinatie wordt aanbevolen bij personen met verhoogd medisch risico bij griep:
- iedereen boven de 65 jaar. Dit is van bijzonder belang in bejaarden tehuizen en gezondheidsinstellingen, waar influenza zich zeer snel kan verspreiden in een zeer gevoelige bevolking
- patiënten met chronische respiratoire aandoeningen of funktiestoornissen
- patiënten met hartaandoeningen al of niet met longstuwing
- patiënten met metabole ziekten, vooral diabetes mellitus
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie
- patiënten met recidiverende stafylokokkeninfecties en hun huisgenoten
- patiënten met immuundepressie en personen met een conditie die tot verminderde afweer kan leiden.

Het vaccin kan eveneens overwogen worden bij verstandelijk gehandicapten in tehuizen en bij personen die influenza kunnen overdragen op hoog-risico patiënten.
(Bron: Hoge Gezondheidsraad 1997)

Pneumokokkenvaccinatie

EEN STUDIE BIJ KINDEREN

Een studie uitgevoerd aan de VUB onderzocht de respons op het pneumokokkenvaccin en de eventuele indicaties ervan bij kinderen met recidiverende bacteriële respiratoire infecties.

Inleidende beschouwingen

Het is bekend dat het klassieke niet geconjugeerde 23-valente pneumokokkenvaccin weinig beschermend is bij kinderen onder 2 jaar.
Studies bij kinderen van verschillende leeftijden tonen een trapsgewijze leeftijdsafhankelijke ontwikkeling van de mogelijkheid om antilichamen te maken tegen de verschillende serotypes van het vaccin. Het bestaat uit polysaccharide antigenen. Dit zijn de karakteristieke antigenen van gekapselde bacteriën die vooral als pathogenen in de luchtwegen voorkomen, zoals Haemophilus influenzae en Streptococcus pneumoniae. In het nieuwe pneumokok-kenvaccin dat momenteel ontwikkeld wordt, zullen de polysacchariden daarentegen geconjugeerd zijn aan een carrier-proteïne, zoals dit ook het geval is in het huidige Haemophilus influenza type b vaccin.
In tegenstelling tot de antistofvorming tegen proteïnen (bv . difterie of tetanus toxoïden) die reeds mogelijk is vanaf 2-3 maanden, komt het vermogen om antipolysaccharide antistoffen te maken pas vanaf 18-24 maanden op gang.
De meeste antilichamen tegen polysacchariden behoren tot de klasse van IgG2. Er is een verband tussen IgG2 deficiëntie en een onvermogen om polysaccharide antistoffen te maken. Daarom is het nuttig om bij kinderen met recidiverende respiratoire infecties veroorzaakt door bacteriën met polysaccharide kapsels en met een normaal gehalte IgG, naast het IgG2 ook de respons op het niet geconjugeerde pneumokokkenvaccin na te gaan.
Die respons geeft immers een idee over de rijping van het afweersysteem. Eind jaren '80 werden de eerste (volwassen) patiënten en vooral reeksen kinderen met recidiverende respiratoire infecties beschreven met een selectief defect in de antistofsynthese tegen polysacchariden, maar met een normaal antistofvormend vermogen tegen eiwitantigenen, en met normale gehalten aan immunoglobulines en subklassen. Het defect kan bij jonge kinderen in de loop der jaren verdwijnen, maar kan ook blijvend zijn.
Bij kinderen met een IgG2 deficiëntie en met recidiverende infecties vindt men steeds een afwezigheid van respons op het vaccin. Soms ontdekt men bij kinderen toevallig een laag IgG2, zonder dat ze recidiverende infecties hebben. Bij deze kinderen vindt men meestal een adequate respons op het vaccin.

Eigen studie

Wij onderzochten kinderen met recidiverende respiratoire infecties om na te gaan in welke mate ook bij hen een defect in de aanmaak van antilichamen tegen polysacchariden kon worden vastgesteld. Aldus werden 214 kinderen tussen 1 en 15 jaar (gemiddeld 3,5 jaar) geselecteerd met minstens drie bewezen bacteriële infecties van de luchtwegen met Streptococcus pneumoniae en/of Haemophilus influenzae (geïsoleerd in culturen oorloop of bij bronchoalveolaire lavage).
Allen ondergingen bij aanvang van de studie een bepaling immunoglobulinen, IgG2 en specifieke pneumokokken antilichamen en, bij afwezigheid van antilichamen, toediening van een pneumokokken vaccin en na 4 weken herbepaling van de antilichamen*.
Samengevat werden volgende resultaten gevonden: bij aanvang van de studie hadden slechts 25% van de kinderen (54 op 214) specifieke pneumokokken antilichamen: in de jongste groep (1-2 jaar) nauwelijks 2%, in de groep van 2-4 jaar 32% en in de groep ouder dan 4 jaar 46%. Bij 20 op 214 was er ook een IgG2 deficiëntie.
Bij 103 van de 160 kinderen zonder antilichamen werd met toestemming van de ouders een testvaccinatie *(Pneumune* of *Pneumovax*) uitgevoerd.
Na 1 maand vonden we bij 81 op 103 kinderen (78%) een goede immunologische respons (72% in de jongste groep, 87% in de 2-4 jarigen en 72% in de oudste groep). In de groep met IgG2 deficiëntie was de respons duidelijk minder goed: 8 op 20 (40%) vertoonden een productie van specifieke antilichamen en een stijging van het IgG2.
Verdere follow up van de niet-responders toonde aan dat bij de jongste kinderen soms na één jaar een verbeterde respons kon worden vastgesteld.
Bij de kinderen die wel een goede respons vertoonden op het vaccin werden minder respiratoire infecties vastgesteld. Vermits het hier gaat om een open follow-up zonder dubbel blind controle kunnen we hier geen conclusies trekken over de indicatie van algemene vaccinatie bij jonge kinderen.

Besluit

De toekomstige geconjugeerde vaccins zullen waarschijnlijk een betere oplossing betekenen voor kinderen met recidiverende pneumokokkeninfecties, ook omdat ze vroeger kunnen worden toegediend, mogelijk ook aan patiënten met stoornissen in de antilichamenproductie.
Preliminaire resultaten bij kinderen met recidiverende luchtwegeninfecties die wel een antilichamen productie vertonen na vaccinatie met het klassieke pneumokokkenvaccin, bevestigen toch een vermindering van de

respiratoire infecties met pneumokokken na vaccinatie en dus een zekere preventieve waarde.
Het klassieke vaccin zou zijn waarde kunnen behouden om kinderen met IgG2 deficiëntie op te sporen. Deze kinderen komen momenteel in aanmerking voor een specifieke behandeling, ondermeer het toedienen van intraveneuze gammaglobulines wat sinds 1 juni wordt terugbetaald, en dit zolang deze stoornis aanwezig is. ■

Prof. Dr. A. Malfroot
Kinderpneumologie - AZK-VUB

*** Specifieke pneumokokken antilichamen bepaald in ULB-Erasme, Labo Immunologie (Dr. F. Mascart-Lemone) en gestandardiseerd in 1996 (WHO Elisa Workshop).**

Referenties:
1. Ambrosio et al. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides.N Eng J Med 316: 790-793 (1987)
2. Herer B. Selective IgG subclass deficiences and antibody responses to pneumococcal polysaccharide antigen in adult community-acquired pneurnonia. Am Rev Respir Dis 142: 854-857 (1990)
3. Mascart-Lemone F. et al. Differential effect of human immunodeficiency virus infection on the IgA and IgG antibody responses to pneumococcal vaccine. J Inf Dis 1995; 172: 1253-60.
4. Sörensen et al. Post-Immunization Pneumoccocal antibody titers and IgG subclasses. Ped Pulmonol 22: 167-173 (1996)

ECONOMISCHE EVALUATIE

De Hoge Gezondheidsraad adviseert de vaccinatie van alle 60-plussers tegen pneumokokken. Een economische evaluatie van een veralgemeende vaccinatie van alle 65-plussers toont duidelijk de voordelen hiervan aan, zowel wat het aantal geredde levens als wat de medische kosten betreft.

Er werd voor België onderzocht welke gezondheidswinst en medische kosten het vaccineren tegen pneumokokken van 65-plussers enerzijds en volwassenen op beroepsactieve leeftijd anderzijds met zich meebrengt ten opzichte van niet-vaccinatie.
De medische parameters - voornamelijk morbiditeit, mortaliteit en effectiviteit - werden vastgelegd op basis van internationale literatuur, terwijl de kostengegevens specifiek werden verzameld voor België. De kosten betreffen de directe kosten binnen de gezondheidszorg. De ambulante behandelingskosten van een pneumokokken-pneumonie en de indirecte kosten werden buiten beschouwing gelaten, net als de moeilijk kwantificeerbare kosten ten gevolge van antibiotica-resistentie en eventuele sequellen. Het gaat telkens om gefactureerde kosten. De gezondheidswinst wordt uitgedrukt in het aantal levensjaren dat wordt gewonnen door vaccineren in vergelijking met niet-vaccineren.
Tabel 1 bevat de gekozen uitgangswaarden.

Tabel 1. Basiswaarden kosten-effectiviteitsanalyse voor de actieven en de 65-plussers

Variabelen	*Actieven*	*+65-jarigen*
Incidentie van pneumokokkenpneumonie	0,7/1.000	5,3/1.000
Incidentie van pneumokokkenmeningitis	0,7/100.000	1,3/100.000
Kans op mortaliteit na pneumokokkenpneumonie	5%	10%
Kans op mortaliteit na pneumokokkenmeningitis	20%	30%
Kans op hospitalisatie bij pneumokokkenpneumonie	10%	30%
Intramurale kosten pneumokokkenpneumonie	150.000 Bef	300.000 Bef
Medische kosten pneumokokkenmeningitis	280.000 Bef	280.000 Bef
Vaccinprijs	723 Bef	723 Bef
Kans op nevenwerkingen	1%	1%
Kosten van nevenwerkingen bij vaccinatie	580 Bef	580 Bef
Effectiviteit vaccinatie	60%	55%
Beschermingsduur van het vaccin	5 jaar	5 jaar
Verdisconteringsvoet	5%	5%

In tabel 2, kolommen 2 en 3, vermelden we voor de 65-plussers de medische kosten en het aantal verloren levensjaren, zowel bij vaccinatie als bij niet-vaccinatie. Het verschil tussen de twee opties geeft de additionele kost en het additionele gezondheidseffect van vaccinatie. De gegevens worden telkens uitgedrukt per gevaccineerde.

Tabel 2. Basisresultaten (per gevaccineerde)

	+65 jarigen		**Actieven**	
	Aantal verloren levensjaren	Medische kosten (in Bef 1995)	Aantal verloren levensjaren	Medische kosten (in Bef 1995)
- Vaccinatie (1)	1,38806	1.893 Bef	0,23187	1.071 Bef
- Geen vaccinatie (2)	1,39730	1.941 Bef	0,23396	122 Bef
- Verschil [(1)-(2)]	- 0,00924	- 48 Bef		949 Bef

Uit deze tabel blijkt duidelijk dat het vaccin **voor 65-plussers** een belangrijk gezondheidsvoordeel oplevert, maar slechts een beperkt economisch voordeel. Vaccinatie levert

immers slechts een geringe nettobesparing op van 48 Bef per gevaccineerde, maar daarentegen een aanzienlijke winst in het aantal geredde levensjaren (ongeveer 1 levensjaar per 100 gevaccineerden). Uitgedrukt per gered levensjaar gaat het om een netto-besparing van ongeveer 5.000 Bef. De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad om 60-plussers te vaccineren blijkt dus ook vanuit economisch oogpunt meer dan verantwoord.
Uit de kolommen 4 en 5 van tabel 2 leiden we af dat vaccinatie **bij de beroepsactieve bevolking** eveneens gezondheidswinst oplevert, maar dit tegen een bijkomende medische kost. Vaccineren geeft immers aanleiding tot een additionele medische kost van 950 Bef, maar een gezondheidswinst van 0,002 levensjaren per individu. Per gered levensjaar moet grosso modo 450.000 Bef geïnvesteerd worden.
Wel dient verduidelijkt te worden dat effectiviteitstudies niet konden aantonen dat het vaccin werkzaam is bij de preventie van pneumokokken-pneumoniëen. Deze studies onderzochten wel de «protective efficacy» t.o.v. deze pneumonie, maar konden ze niet aantonen. Wel werd de effectiviteit van het vaccin aangetoond t.o.v. pneumokokken-bacteriëmie en pneumokokken-meningitis. In de meeste economische evaluaties terzake wordt impliciet veronderstelt dat het vaccin ook effectief is bij de preventie van pneumokokken-pneumoniëen. ■

Diana De Graeve en Geert Lombaert
Studiecentrum voor Economisch en Sociaal Onderzoek,
Universiteit Antwerpen

Bron:
Lombaert, G. De Graeve, D.& Goossens H. (1997). Een economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin voor België. (rapport 97/342).

Het volledige rapport kost 200 Bef en kan worden besteld bij het Studiecentrum voor Economisch en Sociaal Onderzoek van de Ufsia, Prinsstraat 13, 2000 Antwerpen, tel. 03/220.40.31

COMMENTAAR

De studie van prof. D. De Graeve toont aan dat de aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad om 65-plussers te vaccineren vanuit economisch standpunt meer dan verantwoord is.

Deze studie biedt ons de gelegenheid om commentaar te leveren op het persbericht van de Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen (W.V.V.H.), waarbij ze alle huisartsen adviseert «zich terughoudend op te stellen bij de toediening van het pneumokokkenvaccin» (9).
We kunnen ons helemaal akkoord verklaren met de W.V.V.H. dat de huisartsen bij de discussie over de opportuniteit van een vaccinatie tegen pneumokokken hadden moeten betrokken worden en dat het fout is een vaccin bij het publiek te promoten langs de media om. Deze bezwaren mogen echter niet leiden tot het afwijzen van de pneumokokken-vaccinatie indien grondige studies goede argumenten opleveren voor het vaccineren van 60-plussers en risicopersonen.
We baseren ons hierbij voornamelijk op twee zeer relevante studies verschenen in het Tijdschrift voor Geneeskunde in 1994 (3 en 8).

Epidemiologie van-pneumokokken-infecties

Ook vandaag blijft de pneumokok ondanks de beschikbaarheid van talrijke antibiotica, de belangrijkste bacteriële oorzaak van pneumonie verworven buiten het ziekenhuis (30 à 50% in de dagelijkse leefgemeenschap tegenover 8% nosocomiale infecties).
Het aandeel van de pneumokok schommelt in de meeste studies tussen de 15 en de 76%. In 20 tot 25% van de gevallen gaat pneumokokken-pneumonie vergezeld van bacteriëmie. De pneumokok is de meest frequente oorzaak van bacteriële meningitis bij volwassenen (1 à 2 per 100.000 personen per jaar).
De mortaliteit van pneumokokken-pneumonie vergezeld van bacteriëmie bij volwassenen bedraagt 17% en deze van pneumokokken-meningitis meer dan 40%.
Antibioticatherapie onmiddellijk ingesteld, vermindert niet de mortaliteit in de eerste 3 dagen van de behandeling.
De uiterst grondige studie van P.H. Mäkelä in Finland van een populatie van 47.000 personen wees uit dat de incidentie van pneumonie in deze gemeenschap 9,1 per 1.000 personen per jaar bedraagt. De incidentie stijgt echter zeer snel met de leeftijd: voor 60-plussers bedraagt deze 19,9 en voor 75-plussers 34,2 per 1.000. Pneumonie is een ernstige aandoening: 67% van de 60-plussers werd gehospitaliseerd en 11% stierven.

Resistentie van de pneumokok t.o.v. antibiotica

Bij de behandeling van de pneumokokken-infecties is een groot probleem gerezen, nl. de steeds toenemende, wereldwijde resistentie van de pneumokok tegenover antibiotica.
J. Verhaegen et al. bestudeerden 4.978 pneumokokken-stammen geïsoleerd in België van 1980 tot 1992. Resistentie t.o.v. penicilline nam toe van 0 in 1984 tot 4% in 1992, 7% in 1995 en 9,5% in 1996.
Erythromycine-resistentie nam op een zeer significante wijze toe van 5,1% in 1986 tot 19,2% in 1992.
Ook in Frankrijk wordt een stijgende trend beschreven met een prevalentie van penicillineresistentie gaande van 0,3% in 1980-86 tot 5,3% in 1987-89 en 12,5% in 1990.
Zelfs in een land zoals Groot-Brittannië, waar men

spaarzaam omspringt met antibiotica, nam de prevalentie van penicilline-resistentie toe van 1,5% in 1990 naar 3,9% in 1995. Voor erythromycine zijn de cijfers 2,8% in 1990 en 8,6% in 1995.
Het is een illusie te geloven dat door het oordeelkundig voorschrijven van antibiotica (zo dit al realiseerbaar is) de toename van resistentie kan worden tegengegaan.
Zeer verfijnd genetisch onderzoek heeft b.v. aan het licht gebracht dat penicilline-resistente pneumokokken van serotype 23F die in Cleveland (USA) bij kinderen in kinderdagverblijven werden geïsoleerd, tot dezelfde kloon behoorden als pneumokokken geïsoleerd in Spanje en in andere Europese landen. Deze bevindingen tonen duidelijk aan dat resistente pneumokokken zich wereldwijd verspreiden met het toenemend reizigersverkeer.

Samenstelling van het pneumokokken-vaccin

Er zijn 2 problemen met het pneumokokken-vaccin:
- 1. De bescherming geboden door het vaccin is specifiek voor één serotype, wat betekent dat het vaccin theoretisch moet bestaan uit 84 serotypen. Het bestaande vaccin bestaat «slechts» uit 23 gezuiverde kapsel-polysacchariden.
In de praktijk echter zijn slechts een twaalftal stammen verantwoordelijk voor de overgrote meerderheid van de infecties.
Op basis van de uitgevoerde kapsel-typeringen in België door J. Verhaegen et al. mag men besluiten dat het huidig vaccin een theoretische bescherming biedt van meer dan 94%.
- 2. Polysacchariden zijn zwakke antigenen vooral bij kinderen onder de 2 jaar en bij personen met verminderde immuniteit.
Voorlopige studies tonen aan dat- zoals bii het Hib-vaccin - koppeling van de kapselpolysacchariden aan een T-cel afhankelijk antigeen (bv. gemuteerd difterietoxine) een adequate immuunrespons uitlokt bij jongeren en een betere immuniteit opwekt bij ouderen en immuungedeprimeerden.

Pneumokokken-vaccin

- 1. Bescherming

Globaal genomen bedraagt de bescherming met het huidig pneumokokken-vaccin 60 à 75%. Vaccinatie tegen pneumokokken voorkomt volgens Mäkelä P.H. minstens 25% van alle pneumonieën, vaccinatie tegen influenza 20% en beide samen 40% van alle longontstekingen. Systematische vaccinatie tegen pneumokokken en influenza van 1.000 60-plussers voorkomt per jaar 12 gevallen van pneumonie en 1 overlijden.

- 2. Indicaties voor vaccinatie tegen pneumokokken

Willen we niet te kort schieten in onze zorg voor bejaarden, dan moeten we alle 60-plussers vaccineren tegen pneumokokken en om de 5 à 6 jaar hervaccineren (niet eerder !). Het belang van het respecteren van een interval van 5 à 6 jaar wijst nogmaals op de waarde van de vaccinatiekaart.
De leeftijdsgrens van 60 jaar wordt verlaagd tot 45 jaar wanneer bijkomende risicofactoren voorkomen.
Er wordt nog veel te weinig gebruik gemaakt van het pneumokokken-vaccin. Een belangrijke inspanning zal moeten geleverd worden - met de hulp van de overheid - om het vaccin te promoten en veralgemeend toe te passen.
Het systematisch vaccineren van 60-plussers en risicopatiënten met het huidig pneumokokkenvaccin kan een even belangrijke bijdrage leveren voor de gezondheid van de bejaarden als de vaccinatie tegen influenza. ■

Prof. Dr. R. Clara

Bronnen :
1. Hampson A. W. Adult Immunization for Influenza and Pneumococcal Infections. Int J Infect Dis 1997; 1: 165-171
2. Johnson A.P. et al. Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales; results of observational surveys in 1990 and 1995. BMJ 1996; 312: 1454-6
3. Mäkelä P.H. Pneumococcal vaccination in the 1990'ies. Tijdschr Geneeskd 1994; 50:475-478
4. Obaro S.K. et al. The pneumococcal problem. BMJ 1996; 312: 1521-25
5. Shann F. Pneumococcus and influenza. Lancet 1990; 335:,898-901
6. Steinhoff M.C. et al. A randomized comparison of three bivalent Streptococcus pneumoniae glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: - 368-72
7. Swennen B. La vaccination anti-pneumococcique: intérêts, indications et limites. Revue Médecine Générale 1996; N° 132: 37-39
8. Verhaegen J. et al. Surveillance van pneumokokkeninfecties in België. Tijdschr Geneeskd 1994; 50: 465-472
9. W.V.V.H. Persbericht 17 Januari 1997. (Contactpersoon: Dr. P.

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.

Redactiesecretariaat
Dr. Patrick Trefois

Het drukken en de verspreiding van "Vax Info" is mogelijk dankzij het mecenaat van SmithKline Beecham Pharma. De keuze en de inhoud van de artikelen worden uitsluitend door het redactiesecretariaat en de auteurs bepaald en engageren alleen maar deze laatsten.

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

Indien U vragen hebt in verband met vaccinatie, kunt u steeds schrijven naar Dr. P. Trefois. 65 Sans Soucistraat, 1050 Brussel. De vragen worden dan in een volgend nummer beantwoord door een lid van de Wetenschappelijke Denkgroep Vaccinatie.

Tuberculose

EEN NIEUW VACCIN ?

Het BCG-vaccin vertoont tal van gebreken : beperkte efficiëntie, potentiële virulentie... De wereldwijde impact van tuberculose onderstreept de noodzaak om een meer performant vaccin te ontwikkelen.

Epidemiologie van tuberculose

Besmetting met mycobacterium tuberculosis maakt meer doden dan infecties met gelijk welke andere kiem.
Op wereldschaal zijn 1,7 miljard personen (één derde van de wereldbevolking) besmet met de tuberkelbacil. Hiervan ontwikkelen 5 à 15% actieve tuberculose en per jaar overlijden 3 miljoen mensen aan deze infectieziekte (1 om de 10 seconden). Kinderen jonger dan 2 jaar kunnen levensgevaarlijke complicaties ontwikkelen, zoals tuberculeuze meningitis of miliair tuberculose.
In de ontwikkelde landen is tuberculose op de terugweg sinds het begin van deze eeuw. Vanaf 1947, na de invoering van actieve tuberculostatica, is deze daling in een stroomversnelling geraakt.
Sinds enkele jaren is deze dalende trend in de meeste ontwikkelde landen afgezwakt (waaronder België) of zelfs in een lichte stijging (USA) omgeslagen.
De toenemende immigratie uit landen van de Derde Wereld, het stijgend aantal sociaal-marginalen en de uitbreiding van de Aids-epidemie zijn hiervan de voornaamste oorzaken.

In de ontwikkelingslanden is de toestand dramatisch : 95% van de gevallen van Tbc komen hier voor.
Overbevolking, ondervoeding, een schrijnend tekort aan opsporings- en behandelingsmogelijkheden en de Aids-epidemie hebben de tuberculose-prevalentie de laatste jaren op een schrikwekkende wijze doen toenemen.
Terzelfdertijd is er een toenemende resistentie van de tuberkelbacil tegenover de klassieke tuberculostatica.
Vermits de huidige maatregelen, waaronder de wereldwijde toepassing van BCG, hebben gefaald, moet worden gezocht naar een nieuw vaccin met eenzelfde werkzaamheid (90%) als de andere anti-infectieuze vaccins, en dat bovendien ook kan worden toegepast bij immunogedeprimeerden (waaronder Aids-patiënten).

Is er nog plaats voor toepassing van het huidig BCG-vaccin ?

Alhoewel aangeraden voor veralgemeende toepassing door de WGO, wat leidde tot een toediening van 3 miljard doses BCG sinds 1950, is er nog altijd geen duidelijke uitspraak over de werkzaanheid van het vaccin.
Recent zijn er 2 belangrijke meta-analyses van de betrouwbare gepubliceerde gegevens over BCG-vaccinatie verschenen. Hieruit blijkt dat BCG-vaccinatie een bescherming biedt van meer dan 80% tegen Tbc-meningitis en miliair tuberculose.
Overall protectie tegen overlijden aan TBC ligt rond de 50%.
De bescherming is duidelijk hoger bij vaccinatie op jonge leeftijd, (vóór de leeftijd van 2 jaar) in de kwalitatief betere studies en indien men enkel de gevallen incalculeert die door laboratoriumonderzoek werden bevestigd.
Het lijkt alsof de werkzaamheid van het vaccin afneemt naargelang men zich dichter naar de evenaar beweegt : beschadiging van het vaccin door zonlicht? Ondervoeding? Intercurrente infectie met atypische mycobacteriën? Wisselende, genetisch bepaalde gevoeligheid voor Tbc? Uiteenlopende werkzaamheid van gebruikte BCG-vaccins ? Grote socio-economische verschillen?
Door de gezondheidswerkers worden het positief uitvallen van de tuberculinereactie en de restvirulentie van BCG als belangrijke nadelen ervaren.

In ontwikkelde landen blijven de indicaties beperkt (Vax-Info n° 10, oktober '94). In ontwikkelingslanden blijft BCG-vaccinatie echter aangewezen bij alle pasgeborenen en jonge zuigelingen.
Vooral voor de Derde Wereld, maar ook voor de ontwikkelde landen, is er echter nood aan een efficiënt vaccin.

Een nieuw vaccin tegen tuberculose

Door een beter inzicht in de complexe immunologische mechanismen die leiden tot bescherming tegen tuberculose, en een betere kennis van het genoom en de virulentiefactoren van de tuberkelbacil en de moleculaire basis van het attenueringsproces van BCG, behoort de ontwikkeling van een effectief en veilig vaccin tegen tuberculose stilaan tot de mogelijkheden. Het op punt stellen van het vaccin kan op de volgende manieren gebeuren:
1. «Stick with BCG, but change it».
- Toevoegen aan het BCG vaccin van genen die coderen voor antigenen van M.tubercilosis, die de cellulaire immuniteit stimuleren
- Onderbrengen in BCG van genen die coderen voor bepaalde cytokines, die de immuumrespons kunne verbeteren
- Onwikkelen van een mutant van BCG, waaruit bepaalde genen worden verwijderd die coderen voor enzymes, noodzakelijk voor de groei van de bacil.

2. Tot uitdruikking brengen van immunodominante beschermende antigenen in een vector:
- atypische micobacteriën, zoals M.vaccae, afkomstig van een bodemstaal uit Uganda
- gewijzigd pokvirus of gemuteerde salmonellastam
3. Subunit vaccins met een combinatie van gesecreteerde eiwitten van M.tuberculosis.
4. Hoge verwachtingen worden gesteld in een vaccin op basis van «naakt DNA», waarbij stukjes erfelijk materiaal die coderen voor antigenen van mycobacteriën I.M. worden ingespoten. De veiligheid van dit vaccin moet nog grondig worden uitgetest, vooral wegens het risico van opname van DNA in het genoom van de gastheer, met het risico op kankermutaties of ontstaan van auto-immuunziekten. Tot nu toe zijn hiervoor geen aanwijzingen gevonden.

Vooraleer een vaccin kan worden toegepast, moeten nog twee zeer moeilijke hindernissen worden genomen.
Vooreerst de overgang van proefdier naar mens. In hoeverre zijn de gegevens verkregen bij proefnemingen bij de muis, het guinees biggetje of het konijn bruikbaar in de menselijke pathologie ?
Het tweede en grootste probleem zal de evaluatie zijn van de talrijke experimentele vaccins bij middel van epidemiologische studies in populaties met een hoge Tbc-incidentie. Het heeft 70 jaar geduurd vooraleer men een beperkt inzicht heeft gekregen in de werkzaamheid van het BCG-vaccin. Wil men een snellere evaluatie bekomen van de werkzaamheid van de nieuwe vaccins tegen Tbc, dan zal men nieuwe serologische tests op punt moeten stellen om de efficiëntie van het vaccin bij de mens te meten. De epidemiologische studies zullen veel geld kosten en een enorme investering vragen in menselijk potentieel en expertise. Dit maakt het ontwikkelen van een nieuw vaccin tegen tuberculose tot een uitzonderlijk moelijke opgave.
Gezien het uitzonderlijk groot impact van tuberculose op de gezondheidstoestand van de wereldbevolking zijn echter ook uitzonderlijke inspanningen noodzakelijk. ■

Prof Dr. R. Clara

Bronnen :
1. Brewer T.F. et al. Evaluation of Tuberculosis Control Policies Using Computer Simulation.
JAMA 1996; 276: 1898-1903.
2. Colditz G.A. et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis : Meta-Analyses of the Published Literature. Pediatrics. 1995; 96: 29-35.
3. De Schrijver K., Uydebrouck M., Vermeire P. Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap. 1996; 10: 40-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. MMWR 1996; 45 (No. RR-4): 1-18.
5. Huygen K. et al. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. Nature Medicine 1996; 2, N° 8: 1-6.
6. Mac Adam K. Recent Progress in Bacterial Vaccines: Tuberculosis. Int J Infect Dis. 1997; 1: 172-8.
7. Malin A. S. and Young D.B. Designing a vaccine for tuberculosis Brit Med J 1996; 312: 1495.
8. McCarthy M. DNA vaccination: a direct line to the immune system. Lancet 1996; 348: 1232.
9. McDonnell W.M. and Askari F.K. DNA vaccines, N Eng J Med 1996; 334: 42-45.
10. Miller B. and Castro K.G. Sharpen Available Tools for Tuberculosis Control, but New Tools Needed for Elimination. JAMA 1996; 276: 1916-17.
11. Orme I.M. Prospects for new vaccines against tuberculosis. Trends in Microbiology 1995; 3: 401-404.
12. Rodrigues L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154-8.
13. Styblo K. Is er in de tuberculosebestrijding nog plaats voor BCG-vaccinatie ? Nederl Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1098-1101.
14. Uydebrouck M. BCG-vaccinatic - Beperkte Indicaties Vax-Info No 10 (oktober 1994): 3-4.
15. Van Eldere J. Natuurlijke afweermechanismen tegen infecties. Tijdsch Geneeskd 1997; 53:1119-25.
16. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding Wat is er (nog) van de tuberculose ? VRGT Brussel 1990.