

# **ANSELMUS COLLOQUIUM**

---

VACCINS IN BEWEGING

Samenstellers  
F Kadir en EMG van Bommel

### **Anselmus**

De eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

*Bron: P van der Wielen. Pharm Weekbl 71: 715-718 (1934)*

### **De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium**

Stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

### **Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:**

dr EMG van Bommel	OctoPlus bv
dr W Hespe	v/h Gist-Brocades nv
dr EJ van Hoogdalem	R.W. Johnson Pharm. Research Institute
drs KH Hoogendoorn	Yamanouchi Europe bv
dr F Kadir	Nascholingsbureau POA
dr JJ Tukker	Universiteit Utrecht

### **Vaccins in beweging**

Samenstellers: F Kadir en EMG van Bommel

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2000)

Met lit. opg.

ISBN 90-73520-12-6

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder, Houten, oktober 2000.

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid die in deze uitgave kan voorkomen.

# INHOUDSOPGAVE

EPIDEMIOLOGIE EN KLINIEK: ENKELE INFECTIEZIEKTEN DIE MET VACCINATIE (KUNNEN) WORDEN VOORKOMEN <b>JFP Schellekens</b>	4
VACCINATIE: VERSTERKING VAN DE AFWEER TEGEN INFECTIEZIEKTEN <b>GT Rijkers</b>	16
PRESENTATIEVORMEN EN TOEDIENINGSROUTES VOOR VACCINS <b>W Jiskoot</b>	32
PRODUCTIE VAN HET INFLUENZA-VACCIN: EEN JAARLIJKSE RACE TEGEN DE TIJD <b>AM Palache</b>	54
BIJWERKINGEN EN CONTRA-INDICATIES; EEN DYNAMISCH EVENWICHT <b>PE Vermeer - de Bondt</b>	68
REIZIGERSADVISING: DE ROL VAN DE APOTHEKER <b>R Tjon Soei Len</b>	86

Dr J F P Schellekens werd geboren in 1950, studeerde geneeskunde en volgde in de periode 1986-1990 de opleiding tot internist. In 1990 promoveerde hij in Utrecht op het onderwerp Gram-negatieve septische shock. Sindsdien is hij werkzaam als arts-microbioloog. Vanaf 1991 is hij verbonden aan het Laboratorium voor Infectieziekten-diagnostiek en Screening (LIS) van RIVM te Bilthoven (plaatsvervangend hoofd). Zijn expertise ligt op het gebied van epidemiologie, kliniek en laboratorium- diagnostiek van volksgezondheid-relevante (bacteriële) infectieziekten, met name: kinkhoest (*Bordetella pertussis*), difterie (*Corynebacterium diphtheriae*), door teken overdraagbare infectieziekten (*Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia* spp, TBE-virus), syfilis (*Treponema pallidum*), toxic shock syndroom en fasciitis necroticans door streptokokken van Groep A (*Streptococcus pyogenes*) en veteranenziekte (*Legionella pneumophila*).

## INLEIDING

Middels het huidige RijksVaccinatieProgramma (RVP) worden alle kinderen, tenzij hun ouders weigeren, op Rijkskosten gevaccineerd tegen het difterie-toxine van de bacterie *Corynebacterium diphtheriae* (D, difterie), tegen de bacterie *Bordetella pertussis* (K, kinkhoest), het tetanus-toxine van de bacterie *Clostridium tetani* (T, tetanus), poliovirus (P, poliomyelitis), een paramyxovirus (B, bof), een morbillivirus (M, mazelen), een rubivirus (R, rubella, rode hond) en tegen de bacterie *Haemophilus influenzae* type b (Hib, meningitis). Er is gereede kans dat op vrij korte termijn daar vaccinaties tegen *Neisseria meningitidis* Groep B (meningokokken, meningitis/sepsis) en *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken, meningitis/sepsis) aan toegevoegd zullen worden.

Het RVP is nog jong. Anno 2000 is het grootste deel van de 50-plussers überhaupt niet gevaccineerd tegen de "RVP-ziekten" (DKTP, Hib, MBR). Het grootste deel van de 30-plussers is niet gevaccineerd tegen bof, mazelen en rode hond.

En 7-plussers zijn niet gevaccineerd tegen Hib (in 1993 toegevoegd aan het RVP). Bij de interpretatie van de epidemiologie, het effect van de vaccinatie tegen het betreffende pathogeen/ziekte, speelt de duur van het vaccinatieprogramma een belangrijke rol. Aanvankelijk kan vaccinatie zeer succesvol lijken maar op de langere duur is terugkeer van de ziekte in beginsel mogelijk. Vaccin-geïnduceerde immuniteit kan op den duur afnemen. Men moet zich afvragen: is het individu 7 of 30 of 50 jaar na de vaccinatie nog wel beschermd en zo niet, "circuleert" het pathogeen nog en kan dat pathogeen ooit gevaccineerden weer ziek maken? En als dat zou gebeuren, wordt de ziekte nog wel (tijdig) herkend?

In dat licht worden twee van de RVP-ziekten, difterie en kinkhoest, hieronder besproken. Beide omvatten aspecten die meer in het algemeen inzicht bieden in de problemen die zich rond (inter)nationale vaccinatie kunnen voordoen. Met name wordt aangetoond hoe verschillend het effect van vaccinatie op het voorkomen van een infectieziekte kan zijn. Die bevindingen bieden handvaten voor een aantal slotopmerkingen ten aanzien van de overige (en toekomstige) RVP-ziekten.

## DIFTERIE

### ONRUST ROND DIFTERIE

Het is nauwelijks doorgedrongen tot de publieke media, maar in de 90'er jaren heeft zich een enorme epidemie van difterie voorgedaan in de landen van de voormalige Sovjet Unie met vele tienduizenden gevallen, kinderen en volwassenen, waarvan enkele duizenden (!) met fatale afloop. Een sterke daling van de vaccinatiegraad na (en mogelijk ook al vóór) de disruptie van de Sovjet Unie, afname van vaccin-geïnduceerde immuniteit bij lang geleden gevaccineerden en slechte socio-economische

omstandigheden (slechte voedingstoestand, overbevolking, alcoholisme) maakten deze epidemie mogelijk. In die Oost-Europese epidemische periode deden zich incidenteel difterie-gevallen voor in goed-gevaccineerde populaties van West-Europa waarbij besmetting door een Oost-Europeaan aannemelijk was. Men vroeg zich toen af of er gevaar was voor verspreiding in West-Europa. Of een individu beschermd is tegen difterie kan bepaald worden aan de hand van meting van antistoffen tegen difterie-toxine. Dergelijke metingen bij een dwarsdoorsnede van de Nederlandse bevolking lieten zien dat de fractie onbeschermden bij degenen die geboren waren vóór de introductie van vaccinatie tegen difterie toenam met de leeftijd van 20 tot 50%. Onder “ooit gevaccineerden” (na 1950 geboren) was er eveneens een tendens van afname van immuniteit in relatie tot de tijd sinds laatste vaccinatie, maar de grote meerderheid had beschermende antistofniveaus ( $> 0.01$  IU/ml). In een groep met lage vaccinatiegraad (orthodox gereformeerden) was ruim 60% onbeschermd. Dit laatste gaf aan dat ongevaccineerden in onze populatie de laatste decaden niet (meer) in aanraking waren gekomen met toxigene *C. diphtheriae*. Zij werden beschermd door “herd-immunity”: de dichtheid van ongevoeligen voor difterie in onze populatie was in de jaren na start van vaccinatie zo hoog geworden dat de bacterie, die alleen bij de mens kan leven, bij mens naar mens transmissie vrijwel steeds “doodliep” c.q. meestal in vijandig (immuun) gebied terecht kwam van waaruit transmissie niet meer mogelijk was; toxigene *C. diphtheriae* was daardoor feitelijk ge-eradiceerd uit de populatie waardoor ongevaccineerden indirect ook “beschermd” werden (maar wel gevoelig bleven). Al met al was de conclusie dat er zodanige dichtheden van gevoeligen kunnen voorkomen in Nederland dat in beginsel introductie en verspreiding van toxigene *C. diphtheriae* niet kan worden uitgesloten.

Op dat moment deed zich ook de vraag voor of zo'n introductie en verspreiding wel tijdig ontdekt zou worden. De laatste grote epidemie van difterie die zich in Europa, waaronder Nederland, had voorgedaan was tijdens de tweede wereldoorlog. In het laatste oorlogsjaar deden zich naar schatting een miljoen gevallen voor waarvan circa 50.000 met fatale afloop. Oprakeling van kennis leek aan de orde en in de nationale en internationale medische literatuur van eind negentiger jaren werd daar aandacht aan besteed middels beschrijvingen van het ziektebeeld en laboratorium-diagnostische methoden. Een delegatie van GGD Amsterdam, Inspectie Gezondheidszorg (IGZ) en RIVM is afgereisd naar st Petersburg om daar kennis op te doen van de epidemie en, vooral, de klinische presentaties.

#### MICROBIOLOGIE, PATHOGENESE, KLINIEK EN BEHANDELING

De obligaat humane bacterie *Corynebacterium diphtheriae* en binnen die species alleen de biotypen *gravis*, *mitis* en *intermedius*, kunnen difterie veroorzaken althans wanneer geïnfecteerd zijn met een bacterie-virus (bacteriophage) dat het “tox”-gen bevat, het gen dat codeert voor difterie-toxine. Het difterie-toxine is de essentiële pathogenetische factor. *C. diphtheriae* kan aanhechten in de keel. Indien het tox-gen aanwezig is en difterie-toxine wordt geproduceerd, leidt dat tot een lokale ontsteking. Dit geeft forse koorts en lokaal, in en rond het tonsillaire gebied, leidt het tot vorming van een asymmetrische wit-grijze pseudomembraan bestaande

uit fibrine en leucocyten waartussen klompjes bacteriën. Door een lokaal effect van difterie-toxine (een cytotoxine) ontstaat vaak ernstig oedeem dat zich kan uitbreiden in de hals en tot acute verstikking aanleiding kan geven (burgemeestersnek). De bacterie zelf is (meestal) niet invasief, maar het difterie-toxine wordt geresorbeerd en heeft sterk ziekmakende effecten.

Het veroorzaakt in de loop van dagen tot weken myocarditis, polyneuritis/ verlammingen en nierbeschadiging. Een belangrijke doodsoorzaak, naast verstikking in de acute fase, is het plotseling optreden, soms relatief laat in het beloop, van hartritmestoornissen/hartzwakte. In het kader van “keel-difterie” kunnen secundair ook huidlaesies geïnfecteerd raken met eveneens pseudomembraanvorming ter plaatse. Antibiotica (macroliden of penicilline) verdrijven de bacterie maar hebben geen effect op het reeds geresorbeerde toxine. Een wezenlijk onderdeel van behandeling is dan ook “passieve immunisatie”, de parenterale toediening van immuunglobuline met hoge concentratie antistoffen tegen difterie-toxine.

Bovendien moet zo'n patiënt ook actief gevaccineerd worden omdat overlevers van difterie in veel gevallen onvoldoende immuniteit tegen difterie-toxine blijken te hebben ontwikkeld. De letaliteit van difterie, die onbehandeld circa 5% bedraagt, kan met dergelijke maatregelen, en zeker als zij vroegtijdig in het beloop geïmplementeerd kunnen worden, aanzienlijk worden teruggedrongen.

Er is ook een primaire vorm van “huiddifterie” (zonder keel-difterie) waarbij toxigene *C. diphtheriae* een huidlaesie infecteert welke dan evolueert tot een chronisch ulcus. Men ziet dat nog wel eens bij reizigers die terugkeren uit de tropen (“tropisch ulcus”).

Merkwaardigerwijs blijven in dat soort gevallen de toxische effecten van difterie-toxine achterwege en ontwikkelt de patiënt snel een sterke immunrespons tegen difterie-toxine. Primaire huiddifterie beschermt dus het individu tegen toxische keel-difterie maar zo'n patiënt is wel een mogelijke bron voor keeldifterie bij een ander.

## HUIDIGE SITUATIE

De epidemie in de landen van de voormalige Sovjet Unie is nu vrijwel verdwenen dankzij enorme vaccinatie campagnes. In West-Europa zijn rond de sporadische importgevallen nauwelijks secundaire gevallen waargenomen. Kennelijk loopt de bacterie nog steeds dood in goed gevaccineerde populaties ondanks de “leemtes” in immuniteit zoals hierboven voor Nederland beschreven. Reizigers naar endemische gebieden worden geboostert met DTP (reizigersvaccinaties). Discussie over uitbreiding van het RVP met boostervaccinatie van ouderen (bijv. 50-jarigen) is gevoerd (gezondheidsraad) maar wordt vooralsnog niet nodig geacht. Alertheid blijft noodzakelijk. Herhaling over enige jaren van seroprevalentie-onderzoek van antistoffen tegen difterie-toxine in de populatie is aan te bevelen. SVM/RIVM heeft/houdt de taak steeds een aantal doses anti-difterie immuunglobuline beschikbaar te hebben. De medisch microbiologische laboratoria houden de expertise om *C. diphtheriae* aan te tonen op peil middels regelmatige rondzendingen. Bij RIVM kan, in geval van vondst van een verdachte stam, snel de aan- of afwezigheid van het difterie-toxine-gen middels PCR (polymerase ketting reactie) worden nagegaan.

## KINKHOEST

### ONRUST ROND KINKHOEST

In 1996 deed zich in Nederland plotseling een sterke verheffing voor van kinkhoest. Het aantal aangiften van kinkhoest steeg van 1.0-3.5/100.000/jaar in de periode 1989-1995 (ca. 100 tot 500 aangiften per jaar) tot ca. 18.0/100.000 in 1996 en 1997 (ca. 2800 aangiften per jaar). Daarna is de incidentie slechts gering gedaald c.q. “te hoog” gebleven. Veruit de sterkste stijging werd waargenomen onder gevaccineerde 1-10 jarige kinderen. Ook bij volwassenen, bij wie voorheen vrij zelden kinkhoest werd vastgesteld en aangegeven, nam de incidentie aanzienlijk toe. Ernstige ziekte, leidend tot ziekenhuisopname en eventueel beademing wegens respiratoire insufficiëntie werd echter vrijwel uitsluitend bij niet of onvolledig gevaccineerde baby's jonger dan 6 maanden waargenomen. Sinds 1996 worden jaarlijks enkele honderden kinderen < 6 maanden in het ziekenhuis opgenomen wegens kinkhoest en overlijden jaarlijks enkele van hen aan complicaties van de ziekte. Vóór 1996 betrof dat enkele tientallen opnames per jaar en zeer sporadisch een sterfgeval.

### MICROBIOLOGIE EN PATHOGENESE

Kinkhoest wordt veroorzaakt door twee nauw verwante Gram-negatieve bacteriën, *Bordetella pertussis* en, veel minder frequent, *Bordetella parapertussis*. In de pathogenese van kinkhoest speelt een groot aantal virulentiefactoren van *B. pertussis* en *B. parapertussis* een rol. Eiwitten aan het bacterie-oppervlak die de aanhechting aan de trilharen van nasopharyngeaal epitheel mediëren zijn van belang (filamenteus haemagglutinine [FHA], fimbriae en pertactin). Ook de toxinen die de bacterie produceert, veroorzaken slijmvliesbeschadiging en systemische effecten (pertussis toxine, adenylaat cyclase, tracheaal cytotoxine en dermonecrotisch toxine). Opmerkelijk is dat *B. parapertussis* weliswaar het gen voor pertussis toxine bevat maar dit toxine niet produceert (silent gene). Infecties met *B. pertussis* komen vaker voor en zijn gemiddeld ernstiger dan die door *B. parapertussis*. Echter, omdat *B. parapertussis* wel degelijk typische ernstige kinkhoest kan induceren, kan men op basis van die observatie alleen al concluderen dat pertussis toxine niet de enige pathogenetische factor is. Die opmerking is van belang omdat sommigen denken dat pertussis toxine ten aanzien van kinkhoest, analoog aan difterie-toxine ten aanzien van difterie, de essentiële pathogenetische factor is en dat daarom vaccinatie met alleen pertussis toxoïd voldoende zou zijn voor bescherming tegen kinkhoest.

*Bordetella* hecht primair aan trilharen van de nasopharynx. Na geslaagde kolonisatie is er spreiding naar lagere luchtwegen en in ernstige gevallen naar de longen (primaire pneumonie). Er is geen echte invasiviteit, de bacteriën dringen het lichaam niet binnen. Echter, in vitro blijkt *Bordetella pertussis* intracellulair te kunnen overleven en wellicht speelt overleving in bijvoorbeeld alveolaire macrophagen en/of luchtwegepitheelcellen een rol in de pathogenese. De sterke lymphocytose in de laat-catarrale, vroeg-paroxysmale fase van de ziekte (zie onder), wordt geïnduceerd door geabsorbeerd pertussis toxine, en ontbreekt derhalve bij infecties met



B.parapertussis. Terwijl de bacterie meestal al snel na het begin van de paroxysmale fase niet meer aantoonbaar is kunnen de hoestparoxysmen nog weken voortduren. De precieze pathogenese daarvan (langdurig toxine-effect?) is niet opgehelderd. Mogelijk speelt een vorm van hypersensibilisatie een rol.

#### KLINIEK EN BEHANDELING

Ongeveer 7 tot 21 dagen na respiratoire besmetting (mens naar mens, via aërosolen) ontstaan de eerste symptomen van de luchtweginfectie met Bordetella pertussis (of B. parapertussis) welke aanvankelijk aspecifiek zijn. Het betreft “verkoudheid”, eventueel milde conjunctivitis en tranenvloed, algemene malaise, lichte tot matige koorts en een droge hoest. Die eerste atypische “catarrhale fase” gaat na circa 1 week over in de typische “paroxysmale fase”. De koorts verdwijnt en de droge hoest gaat over in aanvallen van heftig, op één uitademing, hoesten met opgeven van dik, taai slijm. Die aanvallen eindigen met een gierende inademing die aan het slot het geluid van de “kink” of de “whoop” kan geven. Tijdens een aanval kan hypoxaemie ontstaan, met zichtbare cyanose, en vaak moet de patiënt na zo’n aanval braken. Het aantal hoestaanvallen per 24 uur is uiterst variabel, kan oplopen tot meer dan 30 en kan ‘s nachts hoger zijn dan overdag. Patiënten en hun familieleden kunnen daardoor uitgeput raken. In de laat-catarrhale, vroeg paroxysmale fase manifesteert zich de tijdelijke, voor kinkhoest typische (maar niet specifieke!) leucolymphocytose, met een matige stijging van neutrophielen en een zeer sterke stijging van lymphocyten, tot leucocyten aantallen van 50.000 per mm<sup>3</sup>. Tenzij complicaties optreden, zoals secundaire infecties, is de patiënt in de paroxysmale fase koortsvrij, en vaak ook “niet ziek” tussen de aanvallen in. De paroxysmale fase duurt 1 tot 4 weken waarna de frequentie en ernst afnemen, soms snel, soms heel geleidelijk. Het kan vele maanden duren voordat de hoestklachten geheel verdwenen zijn. Bij gevaccineerde oudere kinderen en bij volwassenen verloopt symptomatische luchtweginfectie met Bordetella pertussis vaak mild en atypisch (“langdurig hoesten”). Voor ongevaccineerden geldt: hoe jonger het kind hoe ernstiger de kinkhoest. Echter, de presentatie kan atypisch zijn. Bij pasgeborenen kunnen apnoe-aanvallen zonder hoesten (“stikbuien”) optreden die leiden tot ernstige, eventueel lethale hypoxaemiën. Indien bij hen toch hoestparoxysmen ontstaan is de eind-inspiratoire whoop vaak afwezig. De ernst van kinkhoest wordt mede bepaald door de complicaties die kunnen optreden. Secundaire infecties (otitis media, pneumonie) komen relatief frequent voor. Soms zijn er fysische gevolgen van de hoestparoxysmen: subconjunctivale en sclerale bloedingen, epistaxis, intra-cerebrale bloeding (!), pneumothorax, buikwandhernia, rectum prolaps. Convulsies en encephalopathie worden vooral bij zeer jonge kinderen waargenomen in respectievelijk ca. 3% en ca. 0.5% van de gevallen. Daarbij spelen wellicht meerdere factoren een rol: hypoxaemieën, intracerebrale puntbloedinkjes alsook mogelijk een specifiek encephalopathisch effect van pertussis toxine. Sterfte door kinkhoest is geassocieerd met complicerende pneumonie c.q. respiratoire insufficiëntie of hersenbeschadiging door bloeding en/of hypoxaemie. Het betreft vrijwel uitsluitend de jongste, ongevaccineerde, kinderen tot 4 jaar. De lethaliteit (sterfte/aantal ziektegevallen) varieert in

die leeftijdsgroep tussen 1 en 3%, althans in hoog-endemische setting in onderontwikkelde ongevaccineerde populaties. In gevaccineerde populaties is sterfte beperkt tot de allerjongste ongevaccineerde kinderen (<6 maanden); de lethaliteit bij hen bedraagt, in de omstandigheid van goede medische zorg, waaronder beschikbaarheid van beademingsfaciliteiten, ca. 0.2%.

B. pertussis en B. parapertussis zijn weliswaar gevoelig voor macroliden maar het effect van antibiotische behandeling is beperkt omdat de ziekte pas relatief laat in het beloop herkenbaar is (paroxysmale fase) en op dat moment de toxische effecten (die niet reageren op antibiotica) dominant zijn. Behandeling is zinvol bij kinderen < 1 jaar ongeacht de ziekteduur op dat moment (omdat de jongsten B. pertussis pas laat in het beloop eradiceren) en bij kinderen > 1 jaar als de ziekteduur op dat moment <4 weken is. Zo toegepast is behandeling nuttig wegens opheffing van besmettelijkheid en tevens gunstig effect op uiteindelijke duur en ernst van ziekte. Passieve immunisatie met immuunglobuline met hoge concentratie antistoffen tegen pertussis toxine, effectief in de eerste twee weken na ontstaan van de eerste (aanvankelijk specifieke) symptomen, komt meestal te laat en wordt in de huidige praktijk niet toegepast.

#### EPIDEMIOLOGIE EN VACCINATIE

In ongevaccineerde populaties is de circulatie/transmissie van B. pertussis zo intens dat het grootste deel van de bevolking vóór de tienerleeftijd de infectie doormaakt, en een belangrijk deel van hen heeft daarbij typische symptomen. Die zeer hoge incidentie van kinkhoest bij kinderen resulteert in een aanzienlijke mortaliteit bij de jongste onder hen. Bij vlagen was kinkhoest in de 19e eeuw in Nederland de belangrijkste oorzaak van kindersterfte! Geschat wordt dat nu nog wereldwijd jaarlijks ongeveer 500.000 kinderen aan kinkhoest overlijden. In gevaccineerde populaties zoals de Nederlandse (sinds 1953 viermaal DKTP in eerste levensjaar) is de incidentie van typische kinkhoest enorm teruggedrongen (> 95%) en is er nog slechts incidenteel sprake van sterfte door kinkhoest. De vaccinatiegraad is sinds jaar en dag 96 a 97%. Echter, hoewel vaccinatie met 'whole cell' vaccin complete bescherming biedt tegen sterfte door kinkhoest en goede bescherming tegen typische ziekte, is het effect op circulatie/transmissie van de bacterie in de bevolking c.q. op de infectie frequentie minder sterk geweest. Reeds enkele jaren na vaccinatie wordt het individu weer gevoelig voor infectie met B. pertussis, hetgeen, bij persisterende circulatie van de pathogeen, leidt tot "natuurlijke boosting" van vaccin-geïnduceerde immuniteit die vervolgens langdurig aanhoudt. Die infecties gaan over het algemeen gepaard met volstrekt atypische en zeer milde symptomen of zelfs zonder enig symptoom. Bij een zeer klein deel van de gevaccineerden ontwikkelt zich toch het typische ziektebeeld. Bij gevaccineerden wordt de hoogste incidentie van als kinkhoest herkende en aangegeven ziekte gevonden bij 4-9 jarige kinderen maar hoe ouder het populatie-cohort is hoe groter de onderschatting van het voorkomen van symptomatische infectie met B. pertussis. Bij ongevaccineerden (ca. 4% van de populatie) is de incidentie het hoogst bij 0 tot 4 jarigen, met bovendien meer ernstige presentaties. Tot enkele jaren geleden hadden in Nederland ongevaccineerde kin-

deren een 15 tot 20x hogere kans kinkhoest te verwerven dan gevaccineerde leeftijdgenoten (zie onder voor recente ontwikkelingen).

Inmiddels zijn acellulaire of “subunit” pertussis-vaccins ontwikkeld die aanzienlijk minder lokale en systemische bijwerkingen hebben dan whole cell vaccins. Whole cell vaccins bestaan uit gedode *B. pertussis* bacteriën en vaccinatie daarmee geeft vaak lokale pijn en koorts door o.a. het lipopolysaccharide in de bacterie-cellen. Acellulaire vaccins bevatten tussen de 1 en 5 “virulentie-factoren” van *B. pertussis*, ofwel alleen gedetoxificeerd pertussis toxine (pertussis toxoid, PT), ofwel PT en filamenteus haemagglutinine (FHA), ofwel PT, FHA en pertactin (PRN), ofwel PT, FHA, PRN en de twee typen fimbriae van *B. pertussis*. Voorzover nu bekend is de werkzaamheid van de 3- en 5-componenten bevattende acellulaire vaccins op korte termijn gelijkwaardig aan die van goede whole cell vaccins. Opvallend was dat in twee van de trials met acellulaire vaccins de korte termijn werkzaamheid van het ook toegepaste whole cell vaccin inferieur was. In die twee trials werd dezelfde batch van hetzelfde (amerikaanse) whole cell vaccin gebruikt. Deze verrassende bevinding geeft aan dat whole cell vaccins die alle voldoen aan internationale criteria van werkzaamheid in een dierproef in de praktijk aanzienlijk kunnen verschillen in kwaliteit.

#### PROPHYLAXE

Prophylactische antibiotische behandeling, met een volledige erythromycine kuur, van nauwe contacten van een index-kinkhoestpatiënt is effectief voor preventie van secundaire gevallen. Toepassing is zinvol in de setting van een gezin of woongroep. Daar vindt de meeste overdracht plaats. Immers, ook in gevaccineerde populaties leidt introductie van kinkhoest in een gezin tot symptomatische ziekte bij circa 20 tot 50% van de gezinsleden. Prompte behandeling van alleen de index-casus leidt reeds tot vermindering van secundaire gevallen in dat gezin. Prophylactische behandeling van het gehele gezin is dringend aan te bevelen wanneer zich in het gezin van een index-casus zich ook ongevaccineerde kinderen t/m 4 jaar bevinden en/of zwangeren van 34 weken of meer. Door ieder gezinslid te behandelen wordt immers ook de stille transmissie van *B. pertussis* in het gezin onderbroken en wordt optimaal voorkomen dat de zeer kwetsbare jonge ongevaccineerde kinderen of de juist geboren ernstige, potentieel lethale, kinkhoest verwerven.

#### RECENTE ONTWIKKELINGEN

Door Nederlandse onderzoekers is vastgesteld dat er op aminozuur-niveau kleine maar wellicht immunologisch relevante veranderingen zijn ontstaan in het *B. pertussis* eiwit pertactin. De huidige circulerende *B. pertussis* stammen bevatten vrijwel alle die veranderingen terwijl de in het whole cell vaccin vervatte stammen het “oude” pertactin bevatten. Hetzelfde geldt overigens voor de pertactin bevattende 3- en 5-componenten acellulaire vaccins. Het kan dus zijn dat onder immunologische druk van langjarige vaccinatie varianten van *B. pertussis* zijn ontstaan en geselecteerd die iets minder gevoelig zijn voor vaccin-geïnduceerde immuniteit. Mogelijk spelen ook de specifieke eigenschappen van het Nederlandse whole cell vaccin een

rol: goede inductie van antistoffen tegen pertactin en fimbriae (agglutinerende antistoffen), en slechts geringe inductie van antistoffen tegen PT en FHA. De beschermende werking van het Nederlandse whole cell vaccin is mogelijk relatief sterk afhankelijk van haar pertactin en fimbriae gehalte en is daardoor wellicht meer kwetsbaar voor pertactin veranderingen. De 1996/1997 epidemie was aanleiding het Nederlandse whole cell vaccin te versterken door alleen batches te accepteren die voldeden aan strengere (dan internationaal ge-eiste) werkzaamheids-criteria in de dierproef. Sinds november 1997 wordt dat versterkte vaccin gebruikt. Voorts is in de loop van 1998 het toedieningsschema van de basis-immunisaties vervroegd, van 3, 4 en 5 maanden naar 2, 3 en 4 maanden. De Minister van VWS heeft op advies van de gezondheidsraad besloten op zo kort mogelijke termijn een boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd in te voeren met een acellulair 3- of 5-componenten vaccin. Bovendien heeft de Minister van VWS zeer recent (juli 2000) op advies van de gezondheidsraad het RIVM opdracht gegeven een traject in te zetten om ook voor de vaccinaties in het eerste levensjaar het huidige (versterkte) whole cell vaccin te vervangen door een 3- of 5-componenten acellulair vaccin.

Onderzoek naar de eventuele noodzaak en haalbaarheid van aanpassing van het kinkhoestvaccin aan de antigene eigenschappen van de nu circulerende stammen wordt met kracht voortgezet.

## OVERIGE (TOEKOMSTIGE) RVP-ZIEKTEN

### POLIOMYELITIS

Na de succesvolle verdrijving uit de mens, door wereldwijde intensieve vaccinatie, van het obligaat humane pokkenvirus, is het poliovirus de volgende kandidaat voor complete extinctie. De WHO acht die doelstelling haalbaar. Men denkt dat op redelijk korte termijn (10, 20 jaar?) de vaccinatie tegen polio gestaakt zal kunnen worden. Het faeco-oraal overdraagbare poliovirus (een enterovirus) veroorzaakt bij een klein deel van de geïnfecteerden een encephalitis die tot blijvende verlammingen kan leiden. In de gehele wereld zijn intensieve surveillance-programmas van “slappe verlamming” in gang gezet, ook in Nederland. Bij elke slappe verlamming, welke ziektemanifestatie een brede differentiaaldiagnose kent, wordt gezocht naar poliovirus. Elk geval van poliomyelitis betekent potentieel dat zich daaromheen duizenden (ongevaccineerde of onvoldoende gevaccineerde) mensen bevinden die met dat virus zijn besmet. Als daarom dat virus wordt gevonden (c.q. de patiënt daadwerkelijk poliomyelitis blijkt te hebben) wordt daarop vaak gereageerd met extra vaccinaties in die regio of zelfs “nationale immunisatie dagen”.

### TETANUS

Tetanus zal nooit geëradiceerd worden. Het pathogeen, c.q. de sporen ervan, zijn alomtegenwoordig in faecaal (door dieren) besmette grond/vuil. Besmetting van niet doorbloed weefsel (bijvoorbeeld wonden, de afgebonden navelstrengstomp) kan leiden tot uitgroei van de obligaat anaerobe *C.tetani* en vorming van tetanus-toxine dat vervolgens de spastische parese van tetanus geeft, welke in 10 tot 90%

van de gevallen fataal afloopt. Rekening houdend met “waning immunity” na vaccinatie in de kinderjaren is het goed beleid om een boostervaccinatie te geven bij “vuile wonden” en, als de laatste vaccinatie meer dan 15 jaar geleden is, ook passief te immuniseren i.e. anti-tetanus-toxine immuunglobuline toe te dienen. Ten aanzien van tetanus is er dus geen “herd immunity”; voor ieder individu is het van persoonlijk belang de vaccinatie-toestand optimaal op peil te houden.

#### MAZELEN, BOF EN RODE HOND

Van mazelen wordt beweerd dat het “onschuldig” is, maar een slechts klein deel van de gevallen van mazelen verloopt zeer ernstig (pneumonie, encephalitis, subacuut scleroserende panencephalitis (sspe)) en potentieel fataal. Omdat in ongevaccineerde populaties vrijwel iedereen (meestal als kind) mazelen doormaakt is de uiteindelijke morbiditeit/mortaliteit op populatieniveau hoog en nationale vaccinatie zeer kosten-effectief. De doelstelling van eradicatie staat voorlopig nog niet op de agenda. Om die kans te beoordelen zijn meer gegevens nodig over het effect van vaccinatie op de epidemiologie en de antigene compositie van het virus.

Bovendien is de vaccinatiegraad wereldwijd nog relatief laag. Gelijksortige opmerkingen kunnen gemaakt worden ten aanzien van het bofvirus (geeft infectieuze parotitis met als mogelijke complicaties orchitis, oophoritis, pancreatitis en aseptische meningitis) en het rubellavirus. Vaccinatie tegen het obligaate humane rubellavirus (rode hond) is in gang gezet omdat de op zich “onschuldige” infectie bij een zwangere tot verticale transmissie naar de foetus kan leiden welke vervolgens ernstige congenitale afwijkingen kan ontwikkelen. Vooralsnog is in Nederland het “BMR” onderdeel van het RVP succesvol gebleken; de betreffende ziekten worden nauwelijks nog vastgesteld. De recente mazelen-epidemie deed zich voor in de “bible-belt” i.e. vrijwel uitsluitend bij ongevaccineerden.

#### BACTERIËLE MENINGITIS EN SEPSIS

Haemophilus influenza type b, Streptococcus pneumoniae en Neisseria meningitidis zijn de bacteriën die een belangrijk deel van de gevallen van bacteriële meningitis en/of sepsis bij tevoren gezonde kinderen/adolescenten veroorzaken. Daarnaast zijn pneumokokken bij ouderen vaak de verwekker van pneumonie. Het betreft bacteriën die zich verregaand aan de mens hebben aangepast in die zin dat er op ieder moment veel individuen in de populatie zijn die de bacterie bij zich dragen (keel) en onderling overdragen (respiratoir, nauw contact) terwijl er relatief weinigen zijn die er ernstig ziek van worden. Het succesvolle bestaan van deze bacteriën bij de mens is mede gebaseerd op hun enorme antigene variatie. Vooral pneumokokken zijn erg variabel: immuniteit tegen het ene van de vele subtypen van pneumokokken is ineffectief tegen het andere en door gen-uitwisseling/recombinaties kunnen subtypen van jasje (antigene samenstelling) veranderen. Ten aanzien van Neisseria meningitidis, de bacterie die regelmatig in het nieuws komt als oorzaak van “nekkrimp” en/of dramatisch snel verlopende sepsis (“purpura fulminans”), zijn er verschillende kapsel-varianten. Tegen de kapselvarianten “groep C” en “groep A” zijn effectieve polysaccharide vaccins beschikbaar maar tot op heden is de incidentie van menin-

gitis/sepsis door die subtypen zodanig laag dat geen prioriteit gezien wordt voor snelle incorporatie van die vaccins in het RVP. *Neisseria meningitidis* groep B daarentegen is binnen de nekkramp/sepsis verwekkende meningokokken de meest voorkomende (enkele honderden gevallen per jaar) en een effectief vaccin zou kandidaat zijn voor incorporatie in RVP. Hier speelt echter het probleem dat het polysaccharide kapsel van de bacterie zodanig lijkt op weefselbestanddelen van de mens dat er immuuntolerantie is: het groep B kapsel roept geen specifieke immuunreactie op. Gezocht wordt naar andere, meer complexe (eiwit-) bestanddelen, van die bacterie om tot een effectief vaccin te komen en RIVM-onderzoekers zijn wat dat betreft vergevorderd.

*Haemophilus influenzae* type b veroorzaakte in Nederland jaarlijks bij kinderen < 1 jaar tussen de 100 en 1000 gevallen van ernstige bacteriële meningitis met potentieel fatale afloop of chronische restverschijnselen. Vaccinatie tegen het “type b” polysaccharide kapsel van de bacterie was effectief maar werkte niet bij de jongsten, de belangrijkste doelgroep, omdat bij hen het immuunsysteem nog “onrijp” is en überhaupt geen reactie geeft tegen de T-cel onafhankelijke polysaccharide-antigenen. Door het type b polysaccharide van *H. influenzae* te conjugeren aan een eiwit bleek die “onrijpheid” omzeilt te kunnen worden: tegen het conjugaat produceren jonge kinderen wél (T-cel afhankelijke) antistoffen die effectief blijken tegen de bacterie. De eerste effecten van het conjugaat-vaccin, zeven jaar na invoering van nationale vaccinatie, zijn zeer gunstig; het aantal gevallen van Hib-meningitis is met > 90% gedaald.

## TENSLOTTE

Een belangrijk gemeenschappelijk kenmerk van de “RVP-ziekten” is dat ieder der etiologische micro-organismen, met uitzondering van *Clostridium tetani*, “obligaat humane” pathogenen zijn: zij komen alleen voor bij de mens en worden van mens tot mens overgedragen middels respiratoire of faeco-orale besmetting. Vaccinatie van de (wereld-)populatie tegen een pathogeen dat leeft bij de mens kan uiteindelijk resulteren in extinctie van dat pathogeen en de daardoor veroorzaakte infectieziekte. Ten aanzien van pokken is dat gelukt (voorlopig: er zitten nog steeds pokkenvirussen in enkele diepvriezers!) en ten aanzien van poliomyelitis lijken we een heel eind op weg te zijn. Ten aanzien van de overige RVP-pathogenen/ziekten kan wat dat betreft nog geen uitspraak gedaan worden maar de ervaring met difterie laat zien dat een humaan pathogeen langdurig kan onderduiken om vervolgens weer epidemisch de kop op te steken in een populatie waarin om welke reden dan ook vaccinatie een tijdlang verwaarloosd is. Ook in Nederland moeten we daarom alert blijven op import van ogenschijnlijk verdreven “RVP-pathogenen” en verspreiding onder groepen die niet gevaccineerd (én immuun-naïef zijn), onder niet-gevaccineerde ouderen (die groep wordt steeds kleiner) en wellicht in de toekomst onder “ooit gevaccineerde” ouderen bij wie de vaccin-geïnduceerde immuniteit onder een kritisch niveau is gedaald (en die groep wordt nog steeds groter). Het zou kunnen dat boostervaccinaties op oudere leeftijd aan het RVP dienen te worden toegevoegd. Bijzonder, en ho-

pelijk uitzonderlijk, is de situatie ten aanzien van kinkhoest. Vaccinatie beschermt tegen typische symptomen/ziekte maar voorkomt nauwelijks infectie/overdracht. Zo'n situatie bevordert theoretisch de kans op selectie van mutanten die minder gevoelig zijn voor vaccin-geïnduceerde immuniteit. De eerste aanwijzingen zijn gevonden dat dit in werkelijkheid ook gaande is.

## REFERENTIES

- Vitek Ch R, Wharton M. *Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. J Emerging Infectious Diseases*; 4(4): 539-50 (1998).
- Melker HE de, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Conyn van Spaendonck MAE. *Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study. J Emerg Infect Dis*; 5: 694-700 (1999).
- Conyn-van Spaendonck MAE, Melker HE de, Rümke HC, Wijngaarden JK van, Mooi FR, Schellekens JFP. *Epidemische verheffing van kinkhoest in 1996 ondanks hoge vaccinatiegraad. Ned Tijdsch Geneesk*; 141(26): 1277-80 (1997).
- Cherry JD, Olin P. *The Science and Fiction of Pertussis Vaccines. Pediatrics*; 104: 1381-4 (1999).
- Mooi FR, Oirschot H van, Heuvelman K, vanderHeide H, Gaastra W, Willems RJJ. *Polymorphism in the Bordetella pertussis virulence factors p.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. Infect Immun*; 66: 670-5 (1998).

Dr. Ir. Ger T. Rijkers (geboren: Veldhoven, 1952) is als medisch immunoloog verbonden aan het Wilhelmina Kinderziekenhuis, onderdeel van het Universitair Medisch Centrum te Utrecht. In 1977 voltooide hij de studie (cel)biologie aan de (destijds) Landbouwhogeschool te Wageningen. Aan dezelfde instelling is hij in 1980 gepromoveerd op het proefschrift "The immune system of cyprinid fish". In 1980 werd hij aangesteld als immunoloog binnen het laboratorium voor pediatrische immunologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Van 1983 tot 1984 verbleef hij voor een sabbatical-verlof als gastonderzoeker in het Fox Chase Cancer Center in Philadelphia om op het lab van Don Mosier te werken aan B-lymfocyten activatie door polysacchariden. In 1985 verwierf hij erkenning als medisch immunoloog. In 1989 werkte hij gedurende de zomermaanden in het laboratorium van John Cambier, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, aan het B-lymfocyt receptor complex. Het onderzoeksgebied van Rijkers richt zich op de ontwikkeling van de afweer bij het jonge kind en stoornissen daarin. Met name is er aandacht voor infecties met gekapselde bacteriën en de mogelijkheden tot vaccinatie daartegen.



## INLEIDING

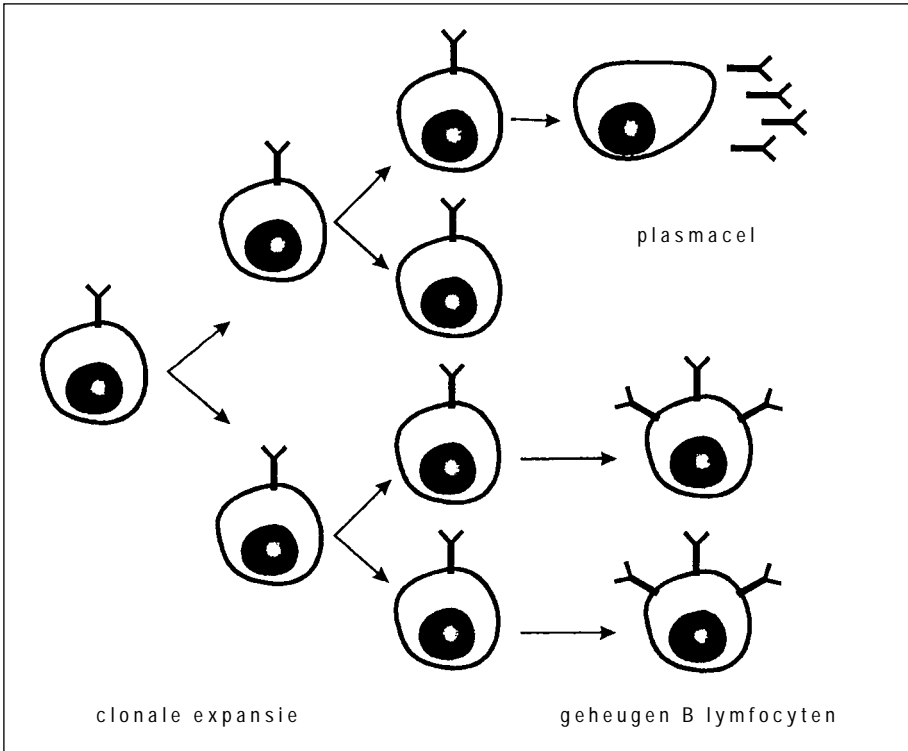
De mens leeft in een wereld omringd door micro-organismen: virussen, bacteriën, schimmels en parasieten. Grofweg kunnen micro-organismen in drie categorieën worden ingedeeld: the good, the bad and the ugly (eigenlijk bestaat er ook nog een tussencategorie: the innocent). Ugly micro-organismen veroorzaken infecties die ook in personen met een intact immuunsysteem kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit; voorbeelden zijn tetanus en ebola. De mens heeft profijt van “good” micro-organismen omdat zij helpen bij de spijsvertering of door kolonisatie resistentie voorkómen dat pathogene micro-organismen een infectie kunnen veroorzaken. Onder “bad” wordt verstaan de micro-organismen die over het algemeen geen ziekte veroorzaken, maar soms wel (zoals bij personen met verminderde afweer). Vaccinatieprogramma's zijn gericht op bescherming van de gehele bevolking tegen ziektes welke kunnen worden veroorzaakt door ugly micro-organismen en speciale risico-groepen te vaccineren tegen bad micro-organismen.

De huid en slijmvliezen van lucht-, maagdarm- en urogenitale wegen vormen de eerste lijn van de afweer van de mens tegen infecties met pathogene micro-organismen. Behalve een fysieke, vormen in het mucus aanwezige enzymen en de lage pH ook een chemische barrière. Zijn micro-organismen desondanks het lichaam binnengedrongen dan komt het immuunsysteem in werking. Het immuunsysteem wordt onderverdeeld in aangeboren, niet-specifieke immuniteit en verworven, specifieke immuniteit. De niet-specifieke immuniteit reageert snel op een binnendringend micro-organisme (in termen van uren). Micro-organismen worden gebonden door receptoren voor bepaalde suiker-residuen (patroonherkenning) op macrofagen en vervolgens gefagocyteerd. Intracellulair staan macrofagen en neutrofiële granulocyten een aantal mechanismen ten dienst om het micro-organisme te doden. Ook de cytotoxische natural killer cellen voor virus geïnfecteerde target cellen valt onder de niet-specifieke immuniteit. Niet specifieke afweer wordt ook verzorgd door oplosbare eiwitten zoals mannose bindend eiwit en complement. Deze vormen van afweer zijn weliswaar in staat om een infectie in toom te houden maar vaak niet om het micro-organisme compleet te elimineren.

De specifieke immuniteit komt trager op gang (dagen, weken), maar herhaald contact met hetzelfde micro-organisme leidt tot een snellere respons, die bovendien heviger is (zie ook hieronder). De specifieke immuniteit wordt onderverdeeld in humorale immuniteit en cellulaire immuniteit. Onder humorale immuniteit verstaan we B-lymfocyten en hun product de antistoffen; cellulaire immuniteit wordt verzorgd door T-lymfocyten. Er bestaan 2 soorten T-lymfocyten: helper T-lymfocyten (welke het CD4 molecuul aan het celoppervlak dragen) en cytotoxische T-lymfocyten (CD8). Helper T-lymfocyten herkennen antigenen welke worden gepresenteerd

door klasse II MHC moleculen op zgn. antigeen presenterende cellen (dendritische cellen, monocyten, B-lymfocyten). Na activatie secreteren ze oplosbare factoren (cytokinen) die andere cellen van het immuunsysteem kunnen activeren. Op basis van cytokine productie-profiel kunnen CD4-lymfocyten worden onderverdeeld in Th1 cellen (regulatoren van macrofaag activatie en van cellulaire immuniteit) en Th2 cellen (regulatie van humorale immuniteit) (figuur 1). Cytotoxische T-lymfocyten herkennen virale peptiden welke aanwezig kunnen zijn in klasse I MHC moleculen van met virus geïnfecteerde cellen en kunnen die cel vervolgens doden. Als vuistregel kan men zeggen dat de humorale immuniteit anti-bacterieel werkt en de cellulaire immuniteit anti-viraal (er zijn natuurlijk uitzonderingen).

FIGUUR 1 ACTIVATIE VAN T-LYMFOCYTEN.

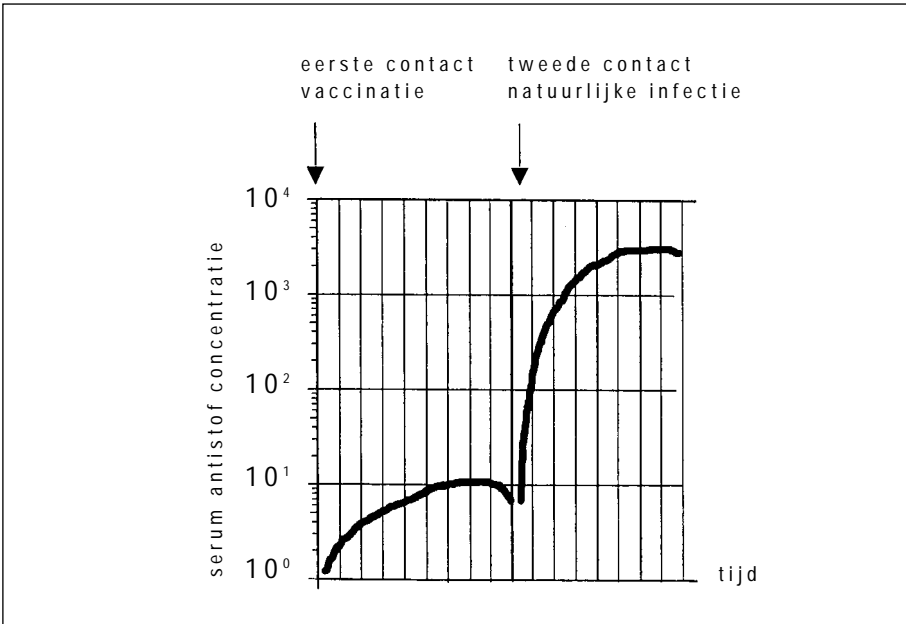


Zoals de naam al aangeeft reageert het specifieke immuunsysteem specifiek op een binnendringend micro-organisme. Zowel antistoffen als T cel receptoren (het herkenningsmolecuul op T-lymfocyten) worden in een zodanige verscheidenheid aangemaakt dat het repertoire in principe compleet is, d.w.z. ieder mogelijk micro-organisme (of onderdeel daarvan, een antigeen) wordt wel door 1 of meerdere antistoffen herkend. Deze verscheidenheid komt tot stand tijdens de ontwikkeling van B-lymfocyten in het beenmerg en T-lymfocyten in de thymus in een proces van

genharrangschikking waarbij V(ariabele), D(iversity) en J(oining) gensegmenten tot receptor molecuul worden gevormd. In een volwassen individu omvat het humorale immuunsysteem zo'n 10<sup>6</sup> – 10<sup>8</sup> verschillende antistoffen (met bijbehorende B-lymfocyten) en het cellulaire immuunsysteem 10<sup>6</sup> – 10<sup>8</sup> verschillende T-lymfocyten.

Bij een eerste contact met een bepaald antigeen wordt een primaire respons opgewekt. Dit kan worden geïllustreerd aan de hand van de reactie op tetanus toxoïd (figuur 2). Tetanus toxoïd wordt bereid door tetanus toxine te behandelen met formaldehyde waarbij de toxiciteit verloren gaat maar antigeniciteit behouden blijft. Vaccinatie met tetanus toxoïd activeert tetanus specifieke B-lymfocyten welke vervolgens gaan prolifereren (clonale expansie). Een gedeelte van de cellen differentieert tot antistof producerende plasmacel. Tevens worden er zgn. geheugen B-lymfocyten gevormd. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen verloopt de respons sneller en heviger. Expositie aan tetanus toxine tijdens een natuurlijke infectie met *Clostridium tetani* leidt tot een dusdanige activatie van geheugen B-lymfocyten dat zeer snel grote hoeveelheden neutraliserende antistoffen worden gemaakt welke beschermend zijn tegen de ziekte.

FIGUUR 2 CLONALE EXPANSIE EN T-LYMFOCYTEN.

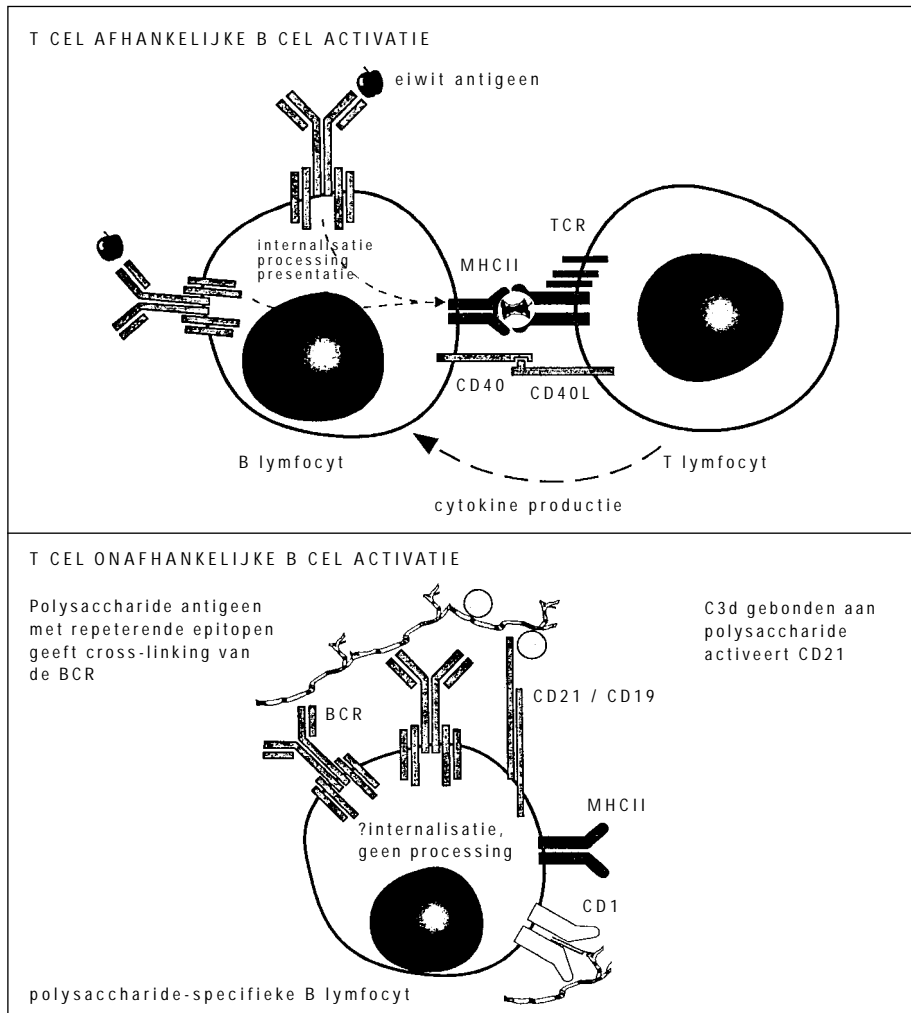


Voor de vorming van antistoffen tegen de meeste antigenen zijn naast B-lymfocyten ook T helper-lymfocyten nodig. De antistofrespons op dit soort antigenen (over het algemeen betreft dit eiwitten) noemt men dan T cel afhankelijk (zie figuur 3 en Tabel 1). Voor de antistofvorming tegen polysaccharide antigenen zijn T-lymfocyten




niet echt vereist (figuur 3). Deze antigenen worden daarom geclassificeerd als T cel onafhankelijk. Er zijn nog een aantal andere verschillen tussen de antistofrespons op T cel afhankelijke en onafhankelijke antigenen welke van belang zijn in het kader van vaccin ontwikkeling: 1) polysaccharide antigenen wekken geen geheugen op en 2) het vermogen om antistoffen te produceren tegen polysacchariden komt pas op de leeftijd van 18-24 maanden op gang (Tabel 1).

Clonale expansie en inductie van geheugen zijn eveneens van toepassing op cellulaire immuniteit. Ook voor een cytotoxische T-lymfocyten geldt dus dat voorafgaande vaccinatie de respons op een latere natuurlijke infectie kan versterken. Actieve

FIGUUR 3 T-CEL AFHANKELIJKE EN ONAFHANKELIJKE B-LYMFOCYT ACTIVATIE.



TABEL 1 KARAKTERISTIEKEN VAN T-CEL AFHANKELIJKE EN T-CEL ONAFHANKELIJKE ANTISTOF SYNTHESE.

	POLYSACCHARIDE 	EIWIT 	POLYSACCHARIDE- EIWIT CONJUGAAT 
Categorie	TI-2	TD	(TD)
T-lymfocyten vereist	Nee	Ja	Ja
Ontstaan van responsiviteit	Laat (18-24 maanden)	Vroeg (2 maanden)	Vroeg (2 maanden)
Inductie van geheugen	Nee	Ja	Ja
Isotype van antistoffen	IgM, IgG2, IgG1	IgG1, IgM	IgG1, IgG2

vaccinatie beoogt dus om het immuunsysteem op een dusdanige manier voor te bereiden dat na contact met een pathogeen micro-organisme er een beschermende respons optreedt waardoor de infectie subklinisch verloopt.

## AANGRIJPINGSPUNTEN VAN VACCINS

Micro-organismen met uitsluitend de mens als gastheer kunnen door een wereldwijd vaccinatieprogramma geheel worden geëlimineerd. Dit is gebeurd met het pokkenvirus, wat niet meer voorkomt, en waartegen ook niet (meer) gevaccineerd wordt. De volgende micro-“diersoort” waarbij naar uitsterven wordt gestreefd is polio. Micro-organismen welke ook buiten de mens als gastheer kunnen overleven (*Clostridium tetani*), kunnen niet door vaccinatie worden geëlimineerd. Vaccinatie is dan blijvend nodig.

Het aangrijpingspunt van een vaccin wordt bepaald door de pathogenese van het betreffende micro-organisme. Tetanus wordt veroorzaakt door het door de bacterie geproduceerde exotoxine. Antistoffen tegen dit exotoxine neutraliseren de toxische werking en voorkomen ziekte. Het tetanus toxoïd vaccin voorkomt dus niet dat de mens geïnfecteerd raakt met *C. tetani*.

Eveneens afhankelijk van de pathogenese van het betreffende micro-organisme is de keuze of dient te worden gestreefd naar voorkoming van kolonisatie of naar voorkoming van infectie. In het eerste geval dient het vaccin een dusdanig sterke mucosale immuniteit te geven dat dragerschap van het micro-organisme wordt teruggedrongen.

Naast kennis van de pathogenese van het micro-organisme is het nodig om te weten wat een beschermende immuunrespons vormt. Voor bacteriële infecties zal dat in zijn algemeenheid een humorale respons zijn en voor virale infecties een cellulaire, soms is beide nodig (influenza). Hierbij moet tevens nog onderscheid worden gemaakt tussen de begrippen immunogeniciteit (het vermogen van een vaccin om een immuunrespons op te wekken in de doelwitpopulatie) en effectiviteit (het ver-

mogen van het vaccin om te beschermen tegen de ziekte). Omdat het aantonen van de effectiviteit van een vaccin grote en langdurige velstudies vereist (denk aan een HIV vaccin), zouden we effectiviteit graag aan de hand van de optredende immuunrespons kunnen voorspellen (correlates of protection).

## INDELING VAN VACCINS

### GEDODE MICRO-ORGANISMEN

De eenvoudigste manier om het vermogen van een micro-organisme om ziekte te veroorzaken uit te schakelen, maar tegelijkertijd de antigene opmaak te behouden is door doding van het micro-organisme. Van belang is dat bij het inactivatieproces geen beschermende epitopen verloren gaan. Een voorbeeld uit het verleden waarbij een niet-werkzaam vaccin ontstond is formaldehyde behandeling van RSV (respiratoir syncytieel virus). Dit in het midden van de 60er jaren bereide product gaf niet alleen geen bescherming maar verhevigde zelfs de symptomen bij een na vaccinatie. Voorbeelden van werkzame vaccins bestaande uit gedode micro-organismen zijn typhus, cholera, kinkhoest (*Bordetella pertussis*) en gedood polio (Salk).

### LEVEND VERZWAKTE MICRO-ORGANISMEN

Vaccins bestaande uit levend-verzwakte (geattenuerd) micro-organismen zijn in het algemeen veel effectiever als dode vaccins. Hiervoor zijn een aantal redenen: a) het levend vaccin heeft de mogelijkheid om in de gastheer te repliceren en zodoende het immuunsysteem te confronteren met een hogere dosis die bovendien langer aanwezig blijft; b) (in geval van virale vaccins) kunnen cellen worden geïnfecteerd, hetgeen noodzakelijk is voor het opwekken van een cytotoxische T-lymfocyten respons; c) de immuun respons treedt op op de plaats van natuurlijke infectie. Zo geeft het orale poliovaccin een nasopharyngeale IgA respons welke lang aanhoudt.

Verzwakking van het micro-organisme kan worden verkregen door te kweken bij verhoogde temperatuur of verlaagde zuurstofspanning (anthrax, Pasteur). Een virulente stam van *Mycobacterium tuberculosis* werd geattenuerd door Calmette en Guérin door gal toe te voegen aan het kweekmedium (BCG). Attenuering van virussen kan worden bewerkstelligd door het virus te kweken in niet-humane cellen of opzettelijk door gebruik te maken van recombinant DNA technieken. Soms ontstaat in vivo spontaan een variant met sterk verlaagde virulentie (type 2 polio uit het Sabin vaccin). Ook kan men zoeken naar een verwant virus in een andere diersoort. Edward Jenner (de grondlegger van de hedendaagse vaccinatie) onderkende dit principe door koepokkenvirus (welke bij de mens een onschuldige voorbijgaande huidlesie veroorzaken) te gebruiken als vaccin voor pokken. De naamgeving van het koepokkenvirus (vaccinia naar het Latijnse *vaccus* voor koe) werd al snel ook gebruikt voor andere vormen van vaccineren.

Voorbeelden van levend verzwakte virale vaccins zijn bof, mazelen en rode hond. Een theoretisch gevaar vormt reversie van het geattenuerde virus naar wild type. Bij patiënten met verminderde afweer wordt het gebruik van levend verzwakte vaccins afgeraden.

## SUBUNIT VACCINS

Indien het bekend is tegen welk onderdeel van het micro-organisme een beschermende immuunrespons gericht is, is het ook mogelijk om uitsluitend die component in het vaccin op te nemen. Deze vaccins noemt men subunit vaccins. Een voorbeeld is het vaccin tegen hepatitis B wat bestaat uit gezuiverd hepatitis B oppervlakte antigeen (HbsAg). Ook tetanus toxoïd, difterie toxoïd, kapsel polysacchariden (al dan niet aan eiwitdragers geconjugeerd; zie onder) zijn subunit vaccins.

Als aparte categorie kunnen vaccins gebaseerd op recombinant DNA technieken worden genoemd. Het hierboven genoemde hepatitis B vaccin wordt momenteel geproduceerd in gist waarin het gen is gekloneerd en tot expressie gebracht. Een ander voorbeeld is vaccinia virus waarin een rabies virus glycoproteïne tot expressie wordt gebracht.

## PASSIEVE VACCINATIE

Onder passieve vaccinatie wordt verstaan het toedienen van antistoffen afkomstig van een ander individu van dezelfde of een andere soort. Het beschermende effect van passieve vaccinatie (bijv. met paarden anti-tetanus serum) treedt onmiddellijk na toediening op. Echter, omdat de antistoffen worden verbruikt en overigens onderworpen aan de halfwaardetijd van IgG (21 dagen) verdwijnt het beschermende effect vrij snel. Voor patiënten met stoornissen in de humorale immuniteit (zoals immuundeficiëntie, prematuriteit, ondervoeding, behandeling met cytostatica) vormt passieve vaccinatie een essentiële vorm van behandeling. Hiertoe wordt uit plasma van gezonde bloeddonoren g-globuline bereid wat iedere 2-4 weken intraveneus of subcutaan wordt toegediend. Voor bijzondere toepassingen worden preparaten bereid met hoge antistoftiters tegen bijv. cytomegalovirus (voor ontvangers van orgaantransplantaten van CMV-positieve donoren) of tegen rabies (na een beet met een potentieel rabies-dragend dier).

De antistoffen die in het laatste trimester van de zwangerschap door moeder transplacentair aan het kind worden overgedragen kunnen ook als vorm van passieve vaccinatie worden beschouwd, evenals moedermelk.

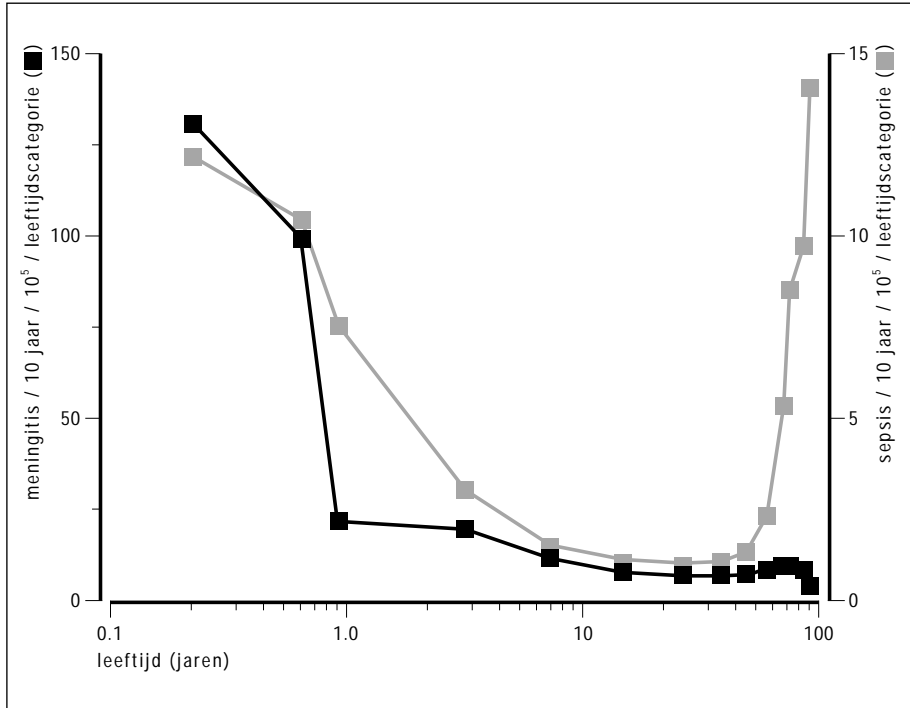
## ACTIEVE VACCINATIE

Zoals hierboven uiteengezet is vaccineren het versterken van de afweer. Bij patiënten (categorieën) met een verminderde afweer is vaccinatie daarom soms minder effectief, maar juist vanwege de verminderde afweer zijn deze patiënten extra gevoelig voor infectieziekten. Als voorbeeld de situatie van infecties met gekapselde bacteriën bij jonge kinderen en ouderen.

Gekapselde bacteriën zoals *S. pneumoniae* (pneumococci) en *H. influenzae* type b veroorzaken ziekten als meningitis, pneumonie en otitis. Figuur 4 laat zien dat kinderen tot de leeftijd van 2-3 jaar een verhoogde incidentie hebben van pneumococci

meningitis en pneumococce sepsis. Vanaf 60 jaar en ouder neemt de incidentie van pneumococce sepsis (en pneumonie; niet in de figuur aangegeven) weer toe.

FIGUUR 4 LEEFTIJDsafhankelijke incidentie van pneumococce infecties.



Het kapsel van pneumococce bestaat uit polysacchariden; antistoffen tegen kapsel-polysacchariden bieden bescherming tegen infectie.

De eerste observaties dat vaccinatie kan leiden tot bescherming tegen pneumococce infecties dateren uit het begin van de vorige eeuw. Sir Almroth Wright toonde aan dat vaccinatie met hitte-gedode pneumococce leidde tot een 50% reductie in zowel incidentie als mortaliteit van pneumonie in zwarte Zuidafrikaanse arbeiders tewerkgesteld in de diamantmijnen (Wright, 1914). In de periode daarna is, op basis van de serotype-specifieke kapsel-polysacchariden, eerst een 3-valent, daarna een 7-, gevolgd door een 14-, en sedert 1983 een 23-valent pneumococce polysaccharide vaccin ontwikkeld (serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) (Austrian, 1989). Dit vaccin is bedoeld voor volwassenen en kinderen boven de leeftijd van twee jaar met een verhoogd risico voor pneumococce ziekten. Hiertoe behoren ouderen en personen met chronische aandoeningen zoals sikkelcel anemie, hart- of bronchopulmonaire aandoeningen, en patiënten na splenectomie.



Het pneumococcon polysaccharide vaccin is bewezen effectief in het voorkómen van invasieve pneumococcon infecties, met name bij immunocompetente personen met een verhoogd risico (Fine et al., 1994). Tot deze categorie behoren ouderen (> 55 jaar) zonder onderliggend lijden. Bij patiënten met een matig verhoogd risico (diabetes mellitus, COPD, alcoholisme, chronisch nierlijden of chronisch hartfalen) wordt een beschermende werking van 61-77% gevonden. Patiënten met een hoog risico zijn ernstig immuungecompromitteerde patiënten zoals asplenie, dysimmunoglobulinemie, orgaantransplantatie, hematologische maligniteiten, SLE en immuunsuppressie als gevolg van geneesmiddelen gebruik (bijv. > 20 mg prednison/dag). De beschermende werking in deze categorieën is slechts 0-21% (Shapiro et al., 1991; Shapiro en Clemens, 1984). Polysaccharide vaccins bieden ook geen bescherming tegen invasieve pneumococcon ziekten bij kinderen beneden de leeftijd van 2 jaar (Mufson, 1994).

## POLYSACCHARIDE CONJUGAAT-VACCINS

Zoals boven reeds vermeld is vaccinatie met gezuiverde kapselpolysacchariden slechts beperkt toepasbaar. Ouderen, kinderen tot 2 jaar en een aantal andere risicogroepen vertonen eveneens een onvoldoende antistof respons na vaccinatie (Tabel 2). Het antistof vormend vermogen tegen eiwit antigenen (zoals tetanus toxoïd en difterie toxoïd) is bij veel van deze risicogroepen (inclusief baby's en jonge kinderen) wèl intact. Bij het ontwikkelen van effectieve polysaccharide vaccins voor high risk groepen is een strategie gevolgd gericht op het omvormen van een anti-polysaccharide antistof respons in een respons met een T cel afhankelijk karakter (figuur 5). De methode welke daarbij wordt gevolgd is het koppelen van polysacchariden aan dragereiwitten; dergelijke vaccins worden polysaccharide conjugaat-vaccins genoemd. In de jaren 1920-1930 werd de eerste succesvolle synthese van een polysaccharide conjugaat-vaccin gepubliceerd door Avery en Goebel (Goebel en Avery, 1929). Zij vonden dat een conjugaat van type 3 pneumokokken polysaccharide en paarden serum globuline hoge antistof titers en booster responsen na herhaalde vaccinatie kon induceren bij konijnen.

Een anti-polysaccharide antistof respons zoals geïnduceerd door polysaccharide-eiwit conjugaat-vaccins draagt (bijna) alle karakteristieken van een T cel afhankelijke antistof respons; de voornaamste kenmerken uit het oogpunt van vaccinatie zijn het vroeg ontstaan van responsiviteit in het leven en de inductie van immunologisch geheugen (Tabel 1).

Sinds de initiële bevindingen van Avery en Goebel heeft de ontwikkeling van polysaccharide conjugaat-vaccins ongeveer een halve eeuw stilgelegen. Niet onbelangrijk hierin is geweest de grote vlucht van het gebruik van antibiotica in de bestrijding van infectieziekten die juist in die periode op gang is gekomen. Tegenwoordig worden conjugaat-vaccins van kapsel polysacchariden van *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, groep B *Streptococcon* en verschillende andere bacteriën bereid (Robbins en Schneerson,

TABEL 2 VERHOOGDE INCIDENTIE VAN INFECTIES MET GEKAPSELDE BACTERIËN OP BASIS VAN EEN ONVOLDENDE ANTISTOFRESPONS OP POLYSACCHARIDE ANTIGENEN.

KINDEREN BENEDEN DE LEEFTIJD VAN 2 JAAR  
OUDEREN (> 55 JAAR) MET CHRONISCHE AANDOENINGEN  
PATIENTEN MET EEN IG2 DEFICIËNTIE  
PATIENTEN MET EEN IGA DEFICIËNTIE  
PATIENTEN MET EEN C3 DEFICIËNTIE  
  
PATIENTEN MET HET WISKOTT ALDRICH SYNDROOM\*  
PATIENTEN MET ATAXIA TELANGIECTASIA  
  
ASPLENIE EN POST-SPLENECTOMIE PATIENTEN\*\*  
  
PATIENTEN MET AIDS  
  
PATIENTEN MET EEN SELECTIEVE ANTI-POLYSACCHARIDE ANTISTOF DEFICIËNTIE

\* recessief-erfelijk, x-gebonden aandoening met dermatitis e.a. ernstige infecties t.g.v. immunodeficiëntie en hemorragische episodes t.g.v. abnormale trombocyten.

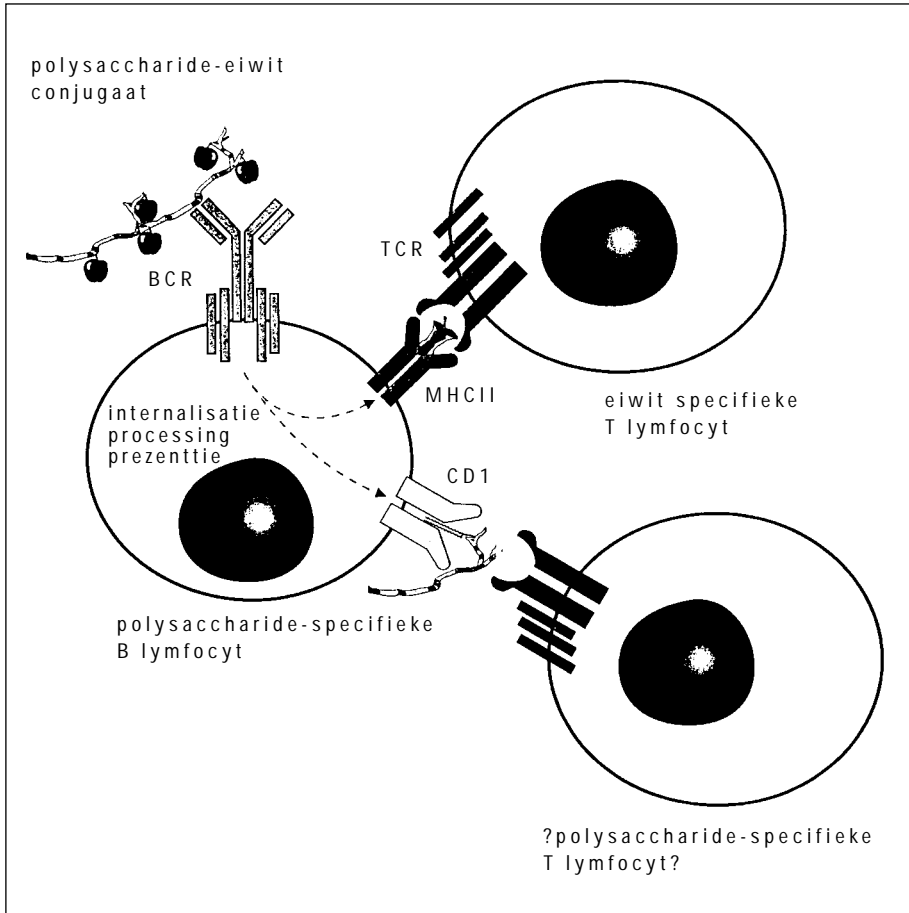
\*\* met name verhoogde incidentie van pneumococce sepsis.

1990). Een conjugaat-vaccin voor *Haemophilus influenzae* type b wat tegelijkertijd met de difterie/(kinkhoest)/tetanus/polio vaccinatie kan worden gegeven heeft geleid tot een dramatische reductie in het aantal gevallen van Hib meningitis (Eskola et al., 1990) in Nederland van 185 naar 21 in de 5-jaars periode vóór ten opzichte van na introductie van dit vaccin (Alphen et al., 1995). Van de 21 gevallen van Hib meningitis betrof het 12 maal een vanwege de leeftijd nog niet of niet volledig gevaccineerd kind, de overige 9 kinderen waren om diverse redenen (waaronder geloofsovertuiging van de ouders) niet gevaccineerd.

## PNEUMOCOCCEN CONJUGAAT-VACCINS

Het ontwikkelen van een effectief pneumococce conjugaat-vaccin is moeilijker omdat er niet maar 85 verschillende pneumococce serotypen bestaan elk met een ander kapselpolysacchariden. De 85 pneumococce serotypen zijn niet allen in gelijke mate verantwoordelijk voor pneumococce infecties; het huidige 23 valente pneumococce polysaccharide vaccin bestrijkt meer dan 90% van de isolaten in Westerse landen. De frequentie van pneumococce serotypen welke infecties veroorzaken varieert echter met de leeftijd, geografische verdeling, tijd en mogelijk etnische achtergrond. Zo zijn de serotypen 14, 6, 18, 19, 23, 1, 4 en 9 verantwoordelijk voor meer dan 85% van pneumococce infecties op de kinderleeftijd terwijl bij volwassenen serotypen 1, 3, 4, 7, 8, 9, 12 en 14 het vaakst verantwoordelijk zijn voor invasieve pneumococce infecties. Een breed toepasbaar pneumococce conjugaat-vaccin zou daarom moeten bestaan uit 23 individuele polysaccharide-eiwit conjugaten. De eerste pneumococce conjugaat-vaccins (PCV's) die zijn ontwikkeld bestaan uit de 7 meest prevalentie pneumococce serotypen voorkomend in

FIGUUR 5 B-LYMFOCYT ACTIVATIE DOOR POLYSACCHARIDE-EIWIT CONJUGAAT.



otitis media bij kinderen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) . Als drager-eiwit wordt een buitenmembraan eiwit (OMP) van *Neisseria meningitidis* of cross-reactive material van difterie toxine (CRM197) gebruikt.

In het algemeen zijn de conjugaat-vaccins goed immunogeen bij volwassenen, kinderen en zuigelingen. Een tetravalent pneumokokkenconjugaat-vaccin induceerde een 1.4-14.1-voudige titerstijging, afhankelijk van het pneumokokken serotype, na drie doses op de leeftijd 2-6 maanden. Wanneer slechts twee doses (4 en 6 maanden) werden gegeven was de titerstijging gering, maar werd een fraaie booster-respons gezien na revaccinatie op de leeftijd 14 maanden (Kaghty et al., 1995). Includeren van meer serotypen in het vaccin verandert, zoals verwacht, de immunogeniciteit niet. Een pentavalent oligosaccharide vaccin (PncCRM, Lederle) bleek immunogeen bij de jonge zuigeling, hoewel de antistofrespons relatief matig te noemen was (Ahman et al., 1996). Opgemerkt dient te worden dat antistofspiegels

tegen serotypen 6 en 23F (ook in niet-geconjugeerde vorm de zwakst immunogene) relatief laag blijven (Kaghty et al., 1995). PCV's hebben kenmerken van een T cel afhankelijk antigeen (Tabel 1): omdat er immunologische geheugen wordt geïnduceerd leidt boostervaccinatie tot een sterke toename van de antistofftiter. Opvallend was hierbij dat boostervaccinatie met PCV een duidelijke stijging van IgG1 antistoffen liet zien, terwijl boostervaccinatie met niet-geconjugerd polysaccharide ook hogere IgG2 titers geeft (O'Brien et al., 1996). In onze eerste pilotstudie waarbij kinderen met aanleg voor otitis met het heptavalente PCV van Wyeth-Lederle werden gevaccineerd vonden we een redelijk tot goede IgG1 respons, maar nauwelijks vorming van IgG2 en IgA antistoffen. Boostervaccinatie, 6 maanden later met Pneumovax™ leidde echter wel tot fraaie IgG2 en IgA titerstijgingen (Breukels et al., 1999).

De eerste resultaten van een grote studie waarbij in totaal 37.000 kinderen op de leeftijd van 2, 4, en 6 maanden oud dubbelblind werden gevaccineerd met hetzij heptavalente CRM197 pneumococcon conjugaat- vaccin hetzij een meningococcon type C conjugaat- vaccin zijn zeer bemoedigend. In april 1999 waren er 52 gevallen van een invasieve pneumococcon-ziekte opgetreden, 44 in volledig gevaccineerde, 8 in onvolledig gevaccineerde kinderen. Negenenveertig gevallen behoorden tot de controle groep (gevaccineerd met het meningococcon type C conjugaat- vaccin), in de pneumococcon conjugaat groep waren 3 ziekte gevallen. Dit resulteert in een 93,7% bescherming tegen invasieve pneumococcon-infecties (95% betrouwbaarheidsinterval: 79,6-98,5%) (Black et al., 2000).

De komende jaren zal de effectiviteit van pneumococcon conjugaat- vaccins tegen recidiverende otitis media acuta en otitis media met effusie duidelijk worden.

## FARMACOLOGIE

Een ideaal vaccin bestaat uit een mengsel van vaccins tegen alle relevante micro-organismen wat levenslang bescherming biedt en kan eenmalig, via een niet-invasieve route, bij het begin van het leven worden toegediend.

Huidige combinatievaccins bestaan uit D(ifterie)-K(inkhoest)-T(etanus)-Polio en het B(of)-M(azelen)-R(ode hond). Het Hib conjugaat- vaccin wordt tegelijkertijd met het DKTP vaccin gegeven maar niet gemengd in dezelfde spuit. Een eenmalige toediening geeft in veel gevallen onvoldoende priming van het immuunsysteem; het DKTP vaccin wordt 4 x toegediend. Nieuwe toedieningssystemen (zie bijdrage Toedieningssystemen) kunnen hierin wellicht oplossing bieden.

Of een vaccin levenslange bescherming geeft is niet goed bekend. Micro-organismen waartegen we vaccineren maar die in het milieu voorkomen (tetanus) kunnen herhaald het immuunsysteem prikkelen en het geheugen onderhouden. Wanneer met vaccinatie het betreffende micro-organisme uit de circulatie verdwijnt zal dat niet plaatsvinden en houdt het door vaccinatie opgebouwde geheugen minder lang aan.

Hierboven is beschreven hoe door versterking van het immuunsysteem vaccinatie kan bijdragen in het voorkomen van infectieziekten. Voor een aantal infectieziekten zijn geen effectieve vaccins beschikbaar. Dit betreft met name chronische (parasitaire) infecties. Een belangrijke hinderpaal bij de ontwikkeling van parasitaire vaccins vormt het vermijden van een ongewenste immunerespons. In diermodellen van bijv. Leishmania-infectie kan de keuze tussen een dominante Th1 of Th2 respons bepalen of de infectie wordt geklaard danwel een chronisch beloop heeft. Sturing van de immunerespons door toevoeging van relevante cytokines (zoals interleukine-12) aan een vaccin kan hier mogelijkheden voor de toekomst geven.

## REFERENTIES

- Wright A.E. *Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infections and on the results which have been achieved by it. Lancet i, 87-95 (1914).*
- Austrian R. *Pneumococcal polysaccharide vaccines. Rev.Infect.Dis. 11 Suppl 3:S598-602 (1989).*
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, I Kapoor WN. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch.Intern.Med. 154, 2666-77 (1994).*
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK and Clemens JD. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccin. N Engl J Med 325, 1453-60 (1991).*
- Shapiro ED and Clemens JD. *A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. Ann Intern Med 101, 325-30 (1984).*
- Mufson MA. *Pneumococcal infections. JAMA 246, 1942-8 (1994).*
- Goebel WF and Avery OT. *Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate proteins. II. Immunological specificity of synthetic sugar proteins. J Exp Med 50, 533-50 (1929).*
- Robbins JB and Schneerson R. *Polysaccharide-protein conjugates: a new generation of vaccines. J Infect Dis 161, 821-32 (1990).*
- Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönöberg P-R, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, and Mäkelä PH. *A randomized prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive haemophilus influenzae type B disease. N Engl J Med 323, 1381-7 (1990).*
- Alphen L van, Spanjaard L, Ende A van de en Dankert J. *Uitblijven van meningitis door Haemophilus influenzae type b in Nederland na tweevoudige vaccinatie. Ned Tijdschr Geneesk 139, 880-4 (1995).*
- Kayhty H, Ahman H, Ronnberg PR, Tillikainen R, and Eskola J. *Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. J Infect Dis 172, 1273-8 (1995).*
- Ahman H, Kayhty H, Tamminen P., Vuorela A, Malinoski F and Eskola J. *Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well-tolerated and able to induce an antibody response in infants. Pediatr Infect Dis J 15, 134-9 (1996).*
- Kayhty H, Ahman H, Ronnberg PR, Tillikainen R, and Eskola J. *Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. J Infect Dis 172, 127-8 (1995).*

O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms M. and Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 15, 425-30 (1996).

Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ and Sanders LA. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta. *J Infect Dis* 179, 1152-6 (1999).

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R and Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19, 187-95 (2000).



Wim Jiskoot werd geboren in 1961 en studeerde farmacie aan de toenmalige Rijksuniversiteit Utrecht (RUU) (1979-1987). Na het behalen van het apothekersdiploma begon hij zijn promotie-onderzoek aan dezelfde universiteit, hetgeen in 1991 uitmondde in het proefschrift getiteld 'Pharmaceutical Aspects of Monoclonal Antibodies'. Aansluitend werkte hij ruim twee jaar als onderzoeker aan de University of Utah in Salt Lake City. Tijdens deze periode specialiseerde hij zich in fluorescentie-technieken ter bestudering van eiwitstructuur en eiwit-ligandinteracties. In 1994 werd hij aangesteld aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), waar hij als hoofd van de afdeling Bacteriële Vaccinontwikkeling verantwoordelijk was voor de ontwikkeling van productie-processen voor bacteriële vaccins t.b.v. het RijksVaccinatieProgramma (RVP). Sinds 1998 werkt hij als docent-onderzoeker bij de disciplinegroep Biofarmacie en Farmaceutische Technologie aan de Universiteit Utrecht. Naast het verzorgen van onderwijs houdt hij zich vooral bezig met onderzoek naar de formulering en fysisch-chemische karakterisering van therapeutische eiwitten en vaccins.



## INLEIDING

Immunisatie ter voorkoming van besmettelijke ziekten heeft een lange geschiedenis (Plotkin en Plotkin, 1994; Levine en Lagos, 1997). Al in de 7e eeuw werd door Indische boeddhisten slangengif gedronken in een poging immuun te worden tegen het toxische effect ervan. In de 11e eeuw, en wellicht eeuwen eerder, werd in China virulent, humaan pokkenvirus afkomstig van pus of huidkorsten van patiënten intranasaal toegediend. Hoewel zeer riskant, was deze behandelwijze vermoedelijk wel effectief. In 1796 begon Edward Jenner met de immunisatie van mensen met het betrekkelijk ongevaarlijke koepokkenvirus en toonde met infectieproeven aan dat dit beschermd tegen pokken. Hij gebruikte de termen 'vaccin' en 'vaccinatie' voor resp. het materiaal en de procedure (vacca is Latijn voor koe). Een eeuw later verbreedde Louis Pasteur de betekenis van het woord vaccinatie tot preventieve inenting in het algemeen. De enorme vooruitgang in de microbiologie die begon in de tweede helft van de 19e eeuw leidde tot de ontwikkeling van vaccins tegen hondsdolheid, tyfus en cholera rond 1900. In het interbellum kwamen daar vaccins tegen tuberculose, gele koorts, kinkhoest, difterie, tetanus en influenza bij. Onder de belangrijkste vaccins die na de tweede wereldoorlog werden ontwikkeld bevinden zich de vaccins tegen polio, mazelen, hepatitis A en B en Haemophilus influenzae. Tabel 1 geeft een overzicht van een aantal mijlpalen in de vaccinhistorie.

Conventionele vaccins bestaan uit verzwakte of gedode gehele virussen of bacteriën, of uit daaruit geïsoleerde componenten (zie figuur 1A-B). Bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins bestaat een tendens om steeds kleinere delen (sub-units) van de oorspronkelijke pathogenen of tumorcellen te gebruiken. Bovendien is het dankzij de (bio)technologische ontwikkelingen mogelijk geworden om alleen die delen uit de ziekteverwekker te isoleren of na te bootsen die nodig zijn voor de opwekking van immuniteit. Op deze wijze wordt beoogd het immuunsysteem zo specifiek mogelijk zijn werk te laten doen en het aantal bijwerkingen zo veel mogelijk terug te dringen. Voorbeelden van zulke veelal nog in ontwikkeling zijnde concepten zijn via recombinant DNA technieken geproduceerde immunogene (delen van) eiwitten (figuur 1D-F). Vaak is het productie-organisme niet de ziekteverwekker zelf, maar een onschadelijk organisme (bijv. E. coli, gistcellen). Dit verhoogt de veiligheid voor zowel de producent als de ontvanger van het vaccin. De kleinst mogelijke vaccincomponenten zijn synthetische oligopeptiden met een aminozuurvolgorde die overeenkomt met die van een beschermend (B-cel of T-cel) epitoom op het oorspronkelijke immunogeen (figuur 1G). In dit geval komt er in het geheel geen micro-organisme meer aan de productie te pas.

Een andere benadering die in de negentiger jaren zijn opkomst deed is de ontwikkeling van DNA-vaccins. Bij immunisatie met DNA, ook wel genetische immunisatie genoemd, wordt niet het antigeen zelf, maar het voor dat antigeen coderende

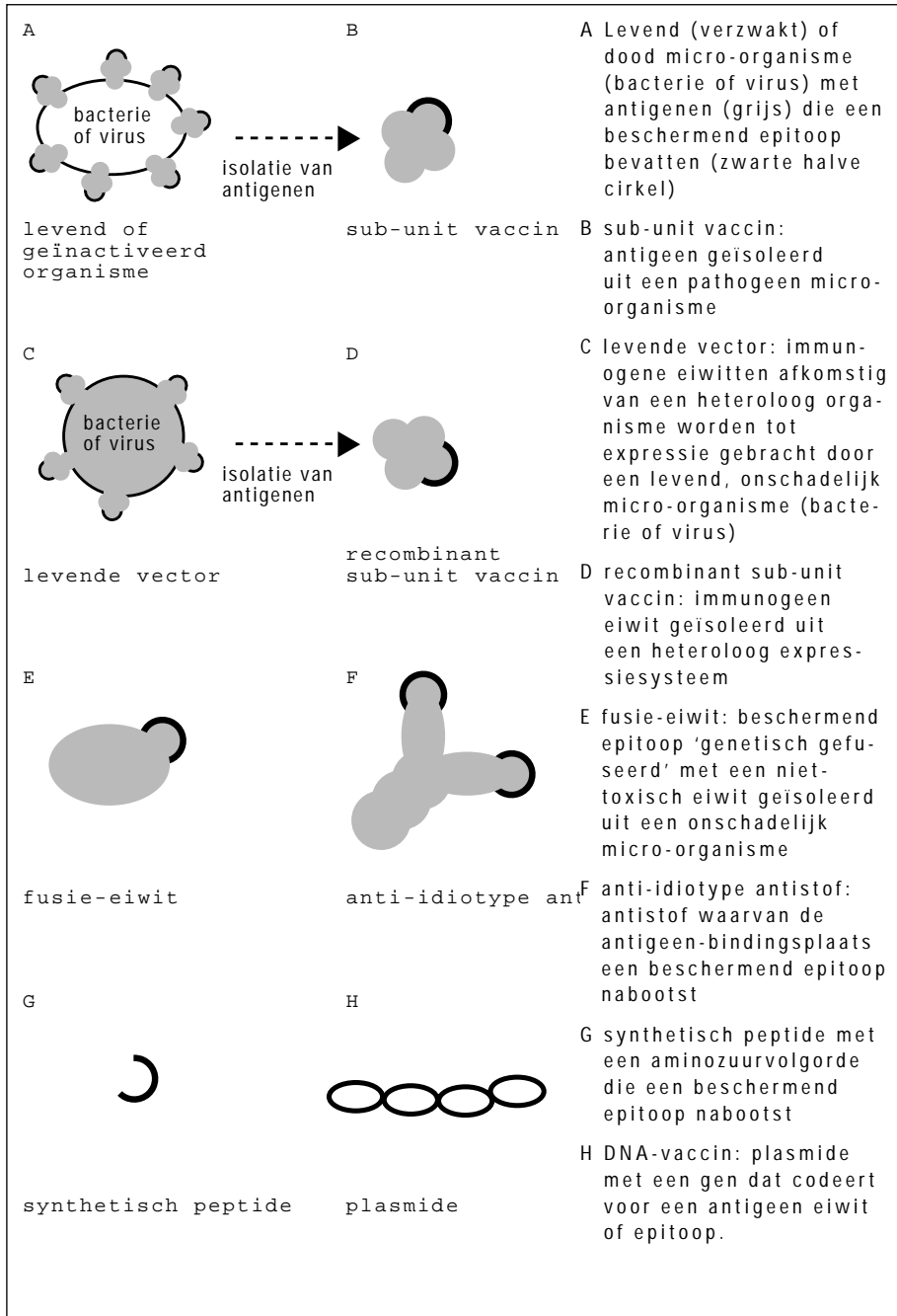
TABEL 1 MIJLPALLEN IN DE GESCHIEDENIS VAN VACCINS. GEBASEERD OP JISKOOT, 1999.

JAAR	GEBEURTENIS
7 <sup>e</sup> EEUW	Orale inname van slangengif door Indische boeddhisten
CA. 1000	Intranasale toediening van tot poeder vormalen huidkorsten van pokken patiënten in China
17 <sup>e</sup> EEUW	Orale toediening van pillen bereid uit koeflooien ter voorkoming van pokken in China
1796	Immunisatie van een achtjarige jongen met koepokvirus en daarop volgende toediening van (humaan) pokkenvirus (Edward Jenner)
1798	Begin van algemene immunisatie tegen pokken met Jenner's variola vaccin
1884	Verzwakt <i>Vibrio cholerae</i> : het eerste bacteriële vaccin dat aan mensen wordt toegediend (Robert Koch)
1885	Eerste toediening bij de mens van verzwakt rabiësvaccin (Louis Pasteur)
1896-1897	Introductie van de eerste hitte-geïnactiveerde vaccins tegen tyfus, cholera and pest
1923	Introductie van het eerste sub-unit vaccin: met formaldehyde behandeld difterietoxine
1927	Introductie van BCG, verzwakt tuberculosevaccin
1955	Introductie van geïnactiveerd polio vaccin (Salk): het eerste vaccin dat ontwikkeld is m.b.v. weefselkweektechnieken
1961	Verzwakt polio vaccin (Sabin): het eerste geïnactiveerde orale vaccin
1980	Verklaring van de wereldwijde uitroeiing van pokken door de WHO
1986	Octrooiëring van het eerste recombinant-DNA vaccin: hepatitis B-vaccin op basis van recombinant HbsAg
1987	Octrooiëring van het eerste polysaccharide-eiwit conjugaat-vaccin tegen Hib: PRP-T
<p>Afkortingen:                      BCG, bacille Calmette-Guérin; HbsAg, hepatitis B surface antigen; Hib, Haemophilus influenzae type b;                      PRP-T, polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugaat-vaccin; WHO, World Health Organization.</p>	

gen in de vorm van een plasmide toegediend (figuur 1H). Hierbij wordt beoogd dat het lichaam het eiwit zelf tot expressie brengt, waarna tegen dit eiwit immuniteit wordt opgewekt. Dit principe kan vooral bij virussen een groot voordeel zijn, omdat de presentatie van de (virale) antigenen vermoedelijk zeer sterke gelijkenis vertoont met de natuurlijke antigeenpresentatie na virale infectie. Verder kunnen combinatievaccins gemaakt worden door diverse genen in één DNA-molecuul te zetten.

Een nadeel van sub-unit vaccins is dat ze in vrije vorm vaak minder goed en/of minder langdurig bescherming bieden. Dit heeft te maken met het feit dat de sub-

FIGUUR 1 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN (A-B) KLASSIEKE VACCINS EN (C-G) VACCINS VERKREGEN VIA MODERNE TECHNIEKEN.



units ontdaan zijn van hun natuurlijke 'presentatievorm' (bacterie of virus). De wijze waarop een immunogeen aan het immuunsysteem gepresenteerd wordt is namelijk bepalend voor de efficiëntie waarmee dit immuunsysteem geactiveerd wordt en dus voor de effectiviteit van vaccinatie. Door kleine antigenen aan drager-systemen te koppelen wordt getracht de natuurlijke immunomechanismen te herstellen, zonder dat daarbij de nadelige effecten van het pathogeen of componenten daarvan optreden.

Een bekend voorbeeld van weinig immunogene sub-unit vaccins zijn kapsel-polysacchariden (bijv. afkomstig van pneumokokken of meningokokken) die in vrije vorm een relatief kortdurende, T-celafhankelijke antistofrespons geven in oudere kinderen en volwassenen en vrijwel geen respons in zuigelingen, een belangrijke doelgroep. Worden de polysacchariden nu covalent aan een dragereiwit gekoppeld, dan wordt de respons T-celafhankelijk, waarmee immunologisch geheugen wordt opgewekt en langdurige bescherming bereikt kan worden; bovendien zijn deze conjugaat-vaccins ook werkzaam in zuigelingen. Het Haemophilus influenzae vaccin dat een aantal jaren geleden in het rijksvaccinatieprogramma opgenomen is, is zo'n polysaccharide-eiwitconjugaat.

Het moge duidelijk zijn dat de werkzaamheid van vaccins niet alleen bepaald wordt door de keuze van de juiste (bescherming opwekkende) antigenen. Tabel 2 geeft een overzicht van factoren die van invloed kunnen zijn op de doeltreffendheid van vaccinatie. In het vervolg van deze bijdrage zal het belang van de presentatievorm en de toedieningsroute toegelicht en geïllustreerd worden aan de hand van een aantal sprekende voorbeelden.

TABEL 2 FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE DOELTREFFENDHEID VAN IMMUNISATIE. GEBASEERD OP JISKOOT, 1999.

<b>PATHOGEEN-AFHANKELIJK</b>	<b>GASTHEER-AFHANKELIJK</b>
Infectieroute	Soort
Lokalisatie in gastheer	Leeftijd
Antigene variatie	Genetische factoren
Mutatiefrequentie	Lichamelijke gesteldheid
	Immuunstatus
<b>VACCIN-AFHANKELIJK</b>	<b>VACCINATIESCHEMA-AFHANKELIJK</b>
Aard van de antigene component(en)	Toedieningsweg
Antigeengehalte	Aantal toedieningen
Adjuvantia	Immunisatie-intervallen
Presentatievorm	Gelijktijdige toediening van andere vaccins
Combinatie met andere vaccin-componenten (in één toedieningsvorm)	(afzonderlijk toegediend)

## FORMULERING VAN VACCINS

### ADJUVANTIA EN AFGIFTESYSTEMEN

Het verbeteren van de immunogeniciteit van antigenen d.m.v. adjuvantia en afgiftesystemen ('delivery systems') is een belangrijk aspect van de vaccinologie. Een adjuvans (afgeleid van het Latijnse *adjuvare* = helpen) is een toevoeging die zelf in principe niet immunogeen is, maar die de immunerespons stimuleert tegen de antigenen waaraan het toegevoegd is. De enige adjuvantia die op grote schaal in de mens worden gebruikt zijn suspensies van aluminiumzouten (aluminiumfosfaat en aluminiumhydroxide). In het begin van de 20e eeuw werd reeds ontdekt dat toevoeging van colloïdale aluminiumzouten de effectiviteit van difterie- en tetanusvaccins sterk verhoogde. Hoewel het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het effect van deze adjuvantia niet volledig opgehelderd is, speelt vertraagde afgifte van de aan deze colloïden geadsorbeerde antigenen vermoedelijk een belangrijke rol (depot-effect), alsmede aantrekking en stimulering van macrofagen en lymfocyten.

Een aantal andere adjuvantia is in ontwikkeling (tabel 3). Bij de keuze van een adjuvans dient men rekening te houden met de gewenste immunerespons. Bijvoorbeeld, waar colloïdale aluminiumzouten vooral de humorale respons stimuleren, bevorderen veel andere adjuvantia zoals lipid A-derivaten en muramylpeptiden de cellulaire respons (Singh en O'Hagan, 1999). Voor grootschalige toepassing van een adjuvans moeten bijwerkingen vrijwel afwezig zijn. Het werkingsmechanisme van krachtige adjuvantia is echter vaak (gedeeltelijk) gebaseerd op lokale irritatie. Hierdoor worden macrofagen en lymfocyten aangetrokken, maar wordt vaak ook pijn op de injectieplaats en koorts veroorzaakt. De moeilijk te verenigen eigenschappen van versterking van de immunerespons en de afwezigheid van toxiciteit maakt dat veel adjuvantia niet veel verder komen dan klinische studies.

Een afgiftesysteem is een presentatievorm die voorziet in een efficiënte (meestal multimeren, d.w.z. meerdere antigeenmoleculen per deeltje) presentatie van antigenen aan het immuunsysteem. Afgiftesystemen voor vaccins bestaan uit colloïdale deeltjes (in grootte variërend van tientallen nanometers tot tientallen micrometers) die als drager voor antigenen dienen. Voorbeelden zijn liposomen, iscoms en microsferen (tabel 3). Zowel de samenstelling als de afmetingen van colloïdale afgiftesystemen zijn van grote invloed op de aard en sterkte van de immunerespons. Het multimeren karakter van dit soort formuleringen heeft vermoedelijk een positieve invloed op de immunerespons. De natuurlijke situatie wordt immers nagebootst: antigenen in pathogenen zijn meestal ook in multimeren vorm aanwezig. Daarnaast kunnen afgiftesystemen zorgen voor een vertraagde, langdurige afgifte van antigenen, hetgeen ook weer in analogie is met een natuurlijke infectie. Inbouw van adjuvantia zoals lipid A-derivaten of Quil A (een saponine) kan de immunerespons verder verbeteren (Powell en Newman, 1995).

De definities van adjuvans en afgiftesysteem vertonen overigens overlap en de termen worden vaak door elkaar gebruikt. Zo kunnen aluminiumsuspensies wegens hun depot-effect als afgiftesysteem beschouwd worden; afgiftesystemen zijn bedoeld om de immunerespons te stimuleren en zijn dus per definitie 'adjuverend'.

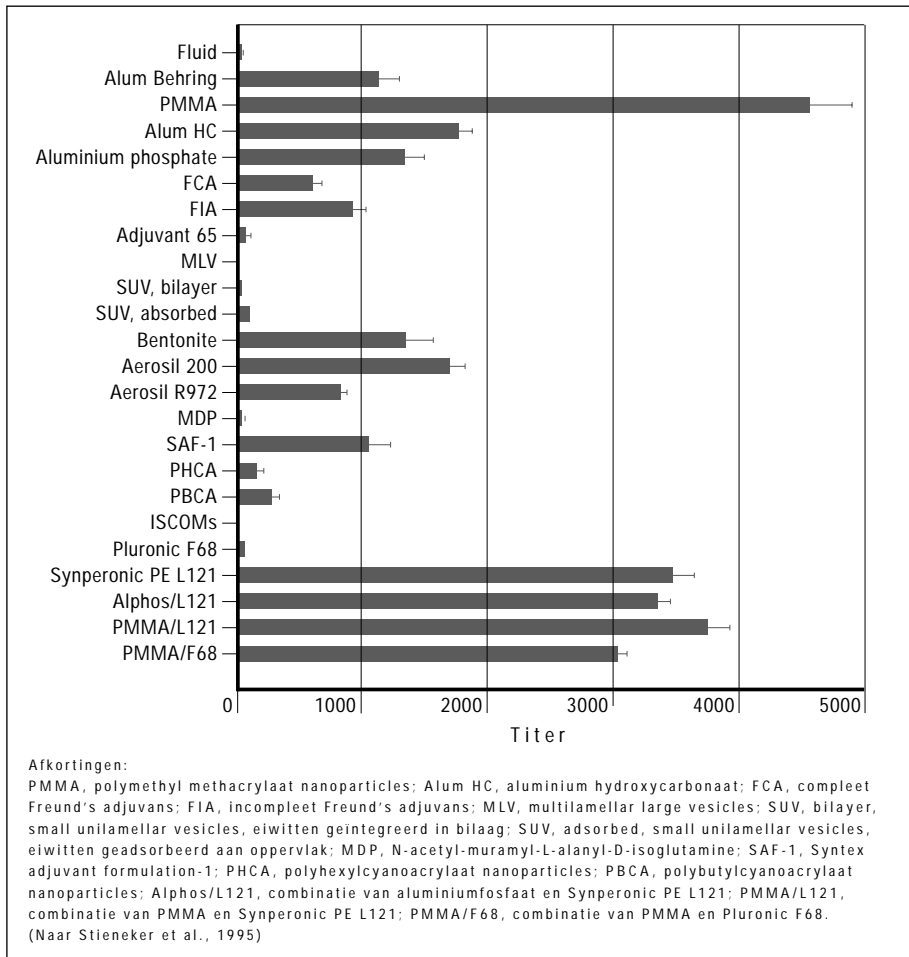
TABEL 3 ADJUVANTIA EN AFGIFTESYSTEMEN. GEBASEERD OP JISKOOT ET AL., 1997.

ADJUVANS	KENMERKEN
Aluminiumzouten	Anorganische colloïden
Lipid A en derivaten	Fragment van lipopolysaccharide (bacterieel endotoxine)
Muramylpeptiden	Fragmenten van bacteriële celwanden
Saponines	Triterpeenglycosides van planten
NBP	Synthetisch amfifiel
DDA	Synthetisch amfifiel
Cytokines	Interleukines, interferon-, TNF-
Choleratoxine (sub-unit B)	Mucosaal adjuvans
AFGIFTESYSTEMEN	KENMERKEN
Emulsies	Zowel w/o als o/w emulsies; bevatten vaak amfifiele adjuvantia
Liposomen	Membraanblaasjes van fosfolipiden; zowel het waterige binnenvolume als het membraan kunnen antigenen en adjuvantia bevatten
Virosomen	Uit virussen geïsoleerde membraanblaasjes met virale eiwitten
Iscoms	Micellaire saponine-lipide complexen; niet geschikt voor oplosbare antigenen
Microsferen	Biodegradeerbare polymeerbolletjes (bijv. polymelkzuur)
Afkortingen: DDA: dioctadecyl dimethyl ammoniumbromide; iscom: immuunstimulerend complex; NBP: niet-ionogeen blok copolymeer; TNF: tumor necrose factor	

In figuur 2 wordt geïllustreerd dat afgiftesystemen en adjuvantia een grote invloed kunnen hebben op de immunrespons tegen, in dit specifieke voorbeeld, geïnactiveerd humaan immunodeficiëntievirus type 2 (HIV-2). Terwijl sommige presentatievormen een sterke verhoging van de anti-HIV-2 antistoftiter te zien geven, hebben andere geen of nauwelijks effect. Dat wil overigens niet zeggen dat deze afgiftesystemen en adjuvantia in alle gevallen nutteloos zijn. Het adjuverend effect wordt namelijk niet enkel bepaald door het adjuvans of het afgiftesysteem, maar ook door het type antigeen alsmede de diersoort waarin getest wordt. Dit heeft tot gevolg dat het zoeken naar optimale vaccinformuleringen vaak goeddeels op 'trial and error' berust. Het empirisch karakter van onderzoek aan adjuvantia wordt onderstreept door hun enorme structurele variatie (zie tabel 3).

Een interessante ontwikkeling is gebruikmaking van experimentele systemen die antigenen gepulseerd laten vrijkomen. Op deze wijze wordt het effect van herhaalde (booster) vaccinaties nagebootst en kan het aantal injecties gereduceerd worden. Zo zijn er biodegradeerbare microsferen ontwikkeld die bestaan uit polymeren van polymelkzuur en polyglycolzuur, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA). De degrada-

FIGUUR 2 SERUM ANTISTOFTITERS TEGEN GEÏNACTIVEERD HIV-2 VIRUS IN MUIZEN GEÏMMUNISEERD MET 5 µG VIRAALE EIWIT IN COMBINATIE MET VERSCHILLENDE ADJUVANTIA EN PRESENTATIEVORMEN.

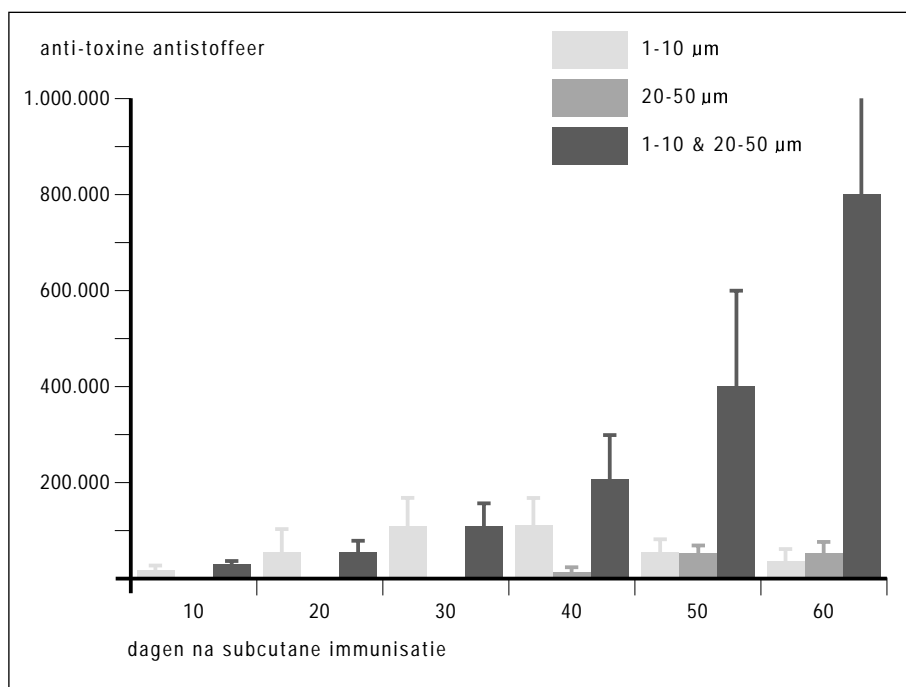


tieselheid van zulke microsferen kan gereguleerd worden door de afmeting en/of de samenstelling te variëren (Hanes et al., 1997; O'Hagan et al., 1998). Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 3, waarin het effect te zien is van immunisatie met in PLGA-microsferen ingebouwd eiwit (enterotoxoid B uit stafylokokken). Kleine (1-10 µm), relatief snel afbreekbare microsferen geven een maximale respons na ca. 1 maand, grotere microsferen (20-50 µm) na ca. 2 maanden, overeenkomstig de degradatiesnelheid van het dragersysteem. Worden beide formuleringen gemengd, dan wordt een synergistisch effect gezien dat overeenkomsten vertoont met twee achter-eenvolgende immunisaties (Eldridge et al., 1991). In de praktijk blijkt het echter vaak moeilijk om een zuiver gepulseerde afgifte van intact antigeen te verwezenlijken.

Virosomen of 'virus-like particles' (VLPs) staan sterk in de belangstelling als drager voor antigenen. Virosomen zijn liposoom-achtige structuren die bestaan uit geëxtraheerde virale membranen. Het meest bekend zijn VLPs afkomstig van influenza-virus, ook wel IRIVs (immunopotentiating, reconstituted influenza virosomes) genoemd (Glück, 1999). De bilaag van deze VLPs bevat naast heterologe antigenen o.a. het haemagglutinine van het influenzavirus.

Dit membraaneiwit heeft drie belangrijke eigenschappen: (1) het bindt aan sialzuur, dat op vrijwel iedere cel aanwezig is, (2) het bevordert (sialzuur)receptor-gemedieerde endocytose en (3) het fuseert na endocytose met het endosoom, waarna de antigenen aan de cel gepresenteerd worden. Aangezien vrijwel ieder wel eens in contact is geweest met influenzavirus, wordt een virosom selectief door antigeenpresenterende cellen (bijv. macrofagen, lymfocyten) opgenomen en kan een immuunrespons op gang komen. VLPs met heterologe antigenen kunnen op twee wijzen gemaakt worden. Via de eerste methode worden de antigenen tijdens of na bereiding van de virosomen toegevoegd en in het membraan ingebouwd. Dit principe wordt toegepast bij de op de markt gebrachte virosomale formulering van geïnactiveerd hepatitis A virus.

FIGUUR 3 SPECIFIEKE ANTISTOFRESPONS IN MUIZEN NA SUBCUTANE TOEDIENING VAN BIODEGRADEERBARE MICROSFEREN VAN VERSCHILLENDE AFMETING MET INGEKAPSELD ENTEROTOXOID B VAN STAFYLOKOKKEN. DE MICROSFEREN BESTONDEN UIT PLGA (LACTIDE-GLYCOLIDE VERHOUDING 50/50 (W/W)). (GEBASEERD OP ELDRIDGE ET AL., 1991).





De tweede methode om antigenen via virosomen te presenteren is gebruikmaking van genetisch gemodificeerd influenzavirus dat het antigeen zelf tot expressie brengt (in analogie met de hieronder besproken vectoren). In dat geval bevat het virale membraan naast de influenza-eiwitten het antigeen. Een variant hierop is expressie van een enkel epitoom dat genetisch gefuseerd is met een van de influenza-eiwitten, zoals bijvoorbeeld gedaan is met een immunogeen epitoom van het gp41-eiwit van HIV-1. Virosomen geven doorgaans een zeer sterke immunorespons tegen de ingebouwde antigenen en vertonen minder lokale bijwerkingen dan vaccins die met aluminiumzouten geadjuveerd zijn (Glück, 1999).

#### LEVENDE PRESENTATIEVORMEN: VECTOREN

Virussen en bacteriën die bewezen hebben veilig te zijn, zijn aantrekkelijke dragers voor antigenen of epitopen van niet-verwante pathogenen (zie figuur 1C). Zulke heterologe dragers worden vectoren genoemd. Een vector waarmee veel ervaring is opgedaan is vacciniavirus (figuur 4). In tabel 4 staan enkele andere bruikbare vectoren genoemd. Recombinanten worden gemaakt door een stukje DNA, een zogeheten expressiecassette, samen met vacciniavirus in het cytoplasma van een bacterie (meestal *E. coli*) te brengen. De expressiecassette bevat het gewenste gen. Ten gevolge van homologe recombinatie zullen recombinantvirussen ontstaan die het gen tot expressie brengen. Er is inmiddels een groot aantal recombinanten gemaakt die virale- en tumorantigenen tot expressie brengen (Flexner en Moss, 1997). Enkele daarvan zijn in de mens getest.

#### COMBINATIEVACCINS

Een bezwaar van een toenemend aantal vaccins dat op grote schaal gebruikt wordt, is het grote aantal injecties. In Nederland hebben kinderen die volledig gevaccineerd zijn 12 injecties gehad, waarvan 8 vóór hun eerste levensjaar.

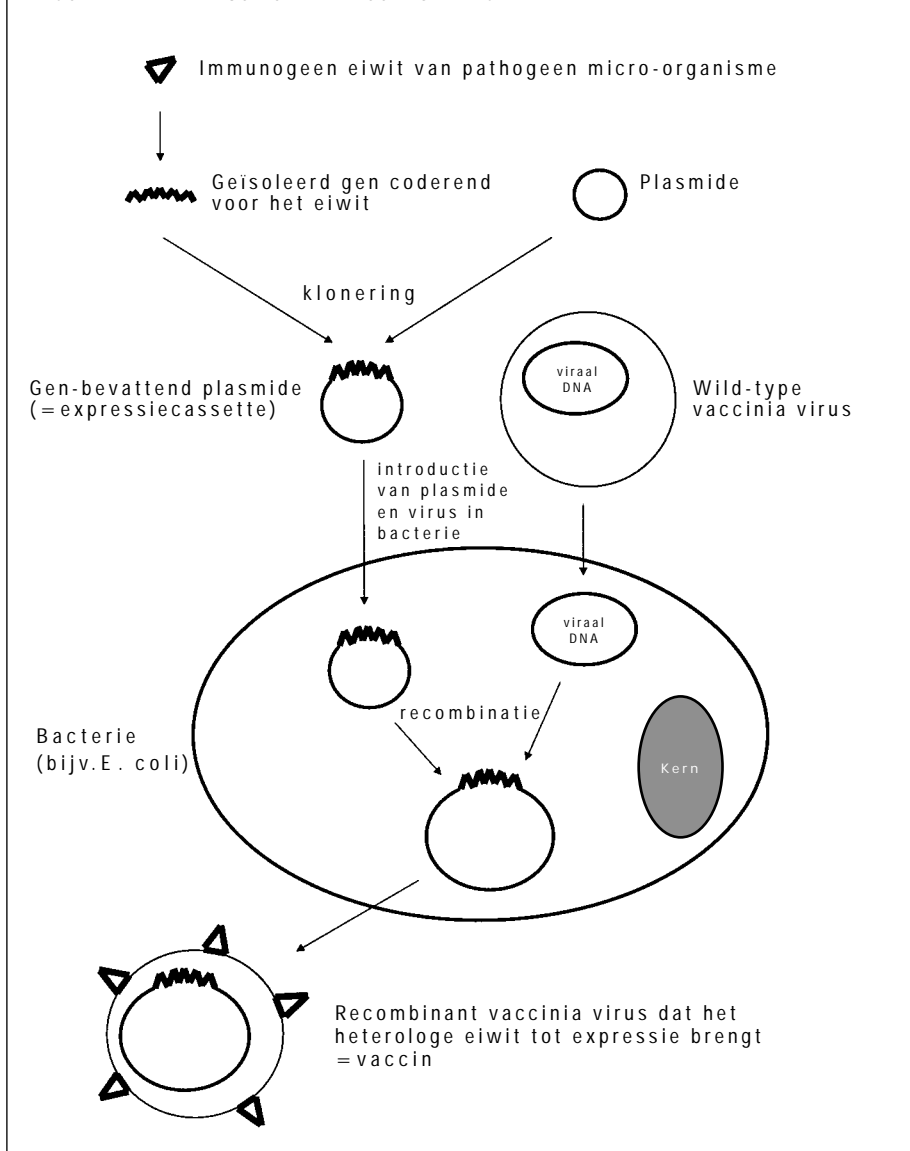
Het moge duidelijk zijn dat nieuwe vaccins bij voorkeur samen met bestaande vaccins worden gegeven, liefst in één injectie. Het aantal kinderen dat een volledig vaccinatieschema heeft gevolgd daalt m.n. in ontwikkelingslanden dramatisch naarmate het aantal injecties (op verschillende tijdstippen) toeneemt.

De kans is groot dat de komende jaren het aantal vaccins dat ter beschikking komt voor grootschalige immunisatie toeneemt (m.n. vaccins tegen een aantal bacteriële infecties). Het ontwikkelen van combinatievaccins is dan ook een belangrijke activiteit van vaccinproducenten. Wereldwijd zijn er zo'n 17 combinatievaccins (met 2-5 componenten) verkrijgbaar. Wellicht komt er de komende jaren een even groot aantal bij.

Het mengen van twee of meer vaccins kan specifieke immunologische en farmaceutische problemen met zich meebrengen. Een eerste voorwaarde voor het combineren van vaccincomponenten is dat de immunisatieschema's van de individuele componenten goed bij elkaar moeten passen. Verder moet rekening gehouden worden met het feit dat vaccincomponenten een remmende of stimulerende invloed kunnen hebben op de respons tegen de andere componenten.

FIGUUR 4 CONSTRUCTIE VAN EEN RECOMBINANT VACCINIA VIRUS ALS VECTOR VOOR HETEROLOGE EIWITANTIGENEN.

HET GEN DAT CODEERT VOOR EEN BEPAALD IMMUNOGEEN EIWIJ WORDT IN EEN PLASMIDE GEBRACHT. HET PLASMIDE MET HET BETREFFENDE GEN EN WILD-TYPE VACCINIA VIRUS WORDEN DAN GELIJKTIJDIG IN EEN GASTHEERCEL GEBRACHT. NA RECOMBINATIE VAN HET PLASMIDE EN HET VIRALE DNA WORDT HET HETEROLOGE EIWIJ DOOR HET RECOMBINANTE VIRUS TOT EXPRESSIE GEBRACHT.



TABEL 4 LEVENDE VACCINS OP BASIS VAN HETEROLOGE RECOMBINANTEN (VECTOREN). GEBASEERD OP JISKOOT ET AL., 1997).

VECTOR	ANTIGENEN VAN	VOORDELEN	NADELEN
<b>Viraal</b>			
Vaccinia	RSV, HIV, VSV, rabiësvirus, HSV, influenzavirus, EBV, Plasmodium sp. (malaria)	Uitgebreid in de mens gebruikt (veilig), grote inserties mogelijk	Soms bijwerkingen, zeer immunogeen (herhaald gebruik niet goed mogelijk)
Avipox virussen (gastheer: vogel)	Rabiësvirus, mazelenvirus	Repliceert slecht in de mens, weinig immunogeen	
Poliovirus	V. cholerae, influenzavirus, HIV, Chlamydia	Uitgebreid in de mens gebruikt (veilig), levend / orale geïnfecteerd / parenterale vormen beschikbaar	Klein genoom
Adenovirussen	RSV, HBV, EBV, HIV, CMV	Orale route mogelijk	Klein genoom
Herpesvirussen (HSV, CMV, varicellavirus)	EBV, HBV	Groot genoom	
<b>Bacterieel</b>			
Salmonella sp.	B. pertussis, HBV, Plasmodium sp., E. coli, influenzavirus, streptokokken, V. cholerae, Shigella sp.	Sterke mucosale respons	
Mycobacteriën (BCG)	Borrelia burgdorferi (ziekte van Lyme)	Uitgebreid in de mens gebruikt (veilig)	
E. coli	B. pertussis, Shigella flexneri		
BCG: BACILLE CALMETTE-GUÉRIN; CMV: CYTOMEGALOVIRUS; EBV: EPSTEIN-BARR VIRUS; HBV: HEPATITIS B VIRUS; HIV: HUMAAN IMMUNODEFICIENTIE VIRUS; HSV: HERPES SIMPLEX VIRUS; RSV: RESPIRATOIR SYNCITIEEL VIRUS; VSV: VESICULAIR STOMATITIS VIRUS			

Het lipopolysaccharide (LPS) dat in het cellulair kinkhoestvaccin aanwezig is, is een adjuvans. Vervanging van cellulair kinkhoestvaccin door een acellulair vaccin, dat geen LPS bevat omdat het ook verantwoordelijk is voor ongewenste bijwerkingen, kan gevolgen hebben voor de combinatievaccins waarin kinkhoestvaccin verwerkt is (DKTP bijvoorbeeld). Wellicht moet de dosering van de difteriecomponent verhoogd worden omdat de adjuvering van kinkhoest-LPS verdwenen is.

Uiteindelijk kunnen dit soort immunologische complicaties alleen goed worden opgelost d.m.v. dure en tijdrovende klinische studies.

Farmaceutische problemen m.b.t. combinatievaccins hebben vaak betrekking op incompatibiliteit van additieven en/of antigenen. In het verleden hebben zich bijvoorbeeld problemen voorgedaan met het conserveermiddel thimerosal dat de immunogeniciteit van geïnactiveerd poliovaccin (IPV) aantast. Dat bleek toen er DKTP-combinatievaccins werden ontwikkeld door IPV aan reeds bestaand difterie-kinkhoest-tetanus vaccin (dat thimerosal bevatte) toe te voegen. Een andere farmaceutische complicatie bij de formulering van gecombineerde vaccins is dat de afzonderlijke componenten vaak verschillende optimale bewaaromstandigheden hebben.

Als de incompatibiliteit niet onmiddellijk na mengen optreedt, kunnen vaccincomponenten vlak voor injectie gemengd worden. Hiervoor zijn spuitnaden met gescheiden kamers ontwikkeld. Zelfs kunnen vaccins die instabiel zijn in vloeibare vorm maar stabiel in gevriesdroogde vorm, in één kamer worden gevriesdroogd en ter plekke worden gereconstitueerd met een vloeibaar vaccin in de andere kamer. Een dergelijk systeem is voor het H. influenzae-DKT combinatievaccin ontwikkeld (Hoppenbrouwers et al., 1998).

## ADDITIEVEN EN VERPAKKING

Vaccinformuleringen kunnen zouten, buffers, conserveermiddelen en stabilisatoren bevatten. De stabiliteit van vaccins kan worden verhoogd d.m.v. vriesdrogen, mits de schade t.g.v. het vriesdroogproces kan worden voorkomen. Zo veroorzaakt de invriesstap vaak grote verliezen ten gevolge van de vorming van ijskristallen, met als gevolg dat celmembranen lek raken en eiwitten denatureren. De beschadigingen worden vaak nog omvangrijker tijdens de droogfase als gevolg van dehydratie. Door suikers toe te voegen kan de schade beperkt gehouden worden. Eenmaal gevriesdroogd zijn vaccins in het algemeen aanzienlijk stabiel dan in vloeibare vorm.

Het verbeteren van de stabiliteit van vaccins heeft hoge prioriteit met betrekking tot gebruik in de tropen. Vaccins moeten gekoeld worden van producent tot aan de ontvanger. Deze 'cold chain' is in tropische landen met een slechte infrastructuur moeilijk in stand te houden en is een belangrijke oorzaak van het soms (gedeeltelijk) mislukken van vaccinatiecampagnes.

Tenslotte is de verpakking bepalend voor de kwaliteit van een vaccin. Voor ieder vaccin moet worden nagegaan of de kwaliteit van flesjes en stopjes die voor afvullen worden gebruikt voldoende is. Er mag geen adsorptie of verandering van pH

plaatsvinden als gevolg van contact met de verpakking. Soms wordt een pH-indicator toegevoegd, zodat afwijkingen onmiddellijk opgemerkt kunnen worden. In het algemeen moeten vaccins gekoeld worden. Het gebruik van tijd- en temperatuurgevoelige etiketten ('vial vaccine monitors'), welke verkleuren bij te hoge temperatuur of na verstrijken van de vervaldatum, kan in ieder geval voorkómen dat onjuist bewaarde vaccins toch gebruikt worden of dat vaccins van goede kwaliteit weggegooid worden.

De meeste vaccins worden parenteraal toegediend (zie hieronder, 'Toedieningsroutes'). Injectiespuiten en -naalden zijn uiteraard bedoeld voor eenmalig gebruik. Om hergebruik te voorkomen zijn naalden ontwikkeld die na eenmaal injecteren onbruikbaar worden.

## TOEDIENINGSROUTES: ALTERNATIEVEN VOOR DE NAALD

Het is opmerkelijk dat orale en intranasale immunisatie reeds eeuwen geleden toegepast werden (tabel 1). Toch worden verreweg de meeste vaccins heden ten dage parenteraal toegediend (zie tabel 5), omdat dit doorgaans het meest effectief is gebleken. Zoals eerder vermeld, is het toenemend aantal injecties echter een probleem bij uitbreiding van het huidige vaccinarsenaal. Naast de hierboven besproken mogelijkheden om gepulseerde-afgiftesystemen of combinatievaccins te ontwikkelen, wordt veel aandacht besteed aan alternatieven voor injectie, welke hieronder besproken worden.

### NAALDLOZE INJECTIESYSTEMEN

Naast besmettingsgevaar en het risico van accidentele prikken, vormt naaldangst een groot probleem bij injecties. Om dit te ondervangen zijn diverse naaldloze injectiesystemen ontwikkeld. Een naaldloze injector –ook wel hogedruk-injector of jet-injector genoemd– transporteert het vaccin onder hoge druk via een gas (bijv. helium, koolstofdioxide) en met relatief hoge snelheid door de huid. Het is gebleken dat de injectievloeistof zich beter verspreidt in het geïnjecteerde weefsel in vergelijking met een naaldinjectie. Bovendien treedt een sterkere lokale ontstekingsreactie op. Beide effecten kunnen de immuunrespons positief beïnvloeden (Williams et al., 2000). Afhankelijk van het type kunnen hogedrukinjectoren ook poedervormige vaccins in de huid schieten. Dat geldt onder meer voor aan gouddeeltjes geadsorbeerd DNA voor genetische immunisatie. In dat verband spreekt men ook wel van 'gene gun'. De hoge-drukinjectie heeft als voordeel ten opzichte van reguliere injectie dat het DNA-goudcomplex direct in het cytoplasma terechtkomt. Naaldloze injectie van DNA heeft bewezen een efficiënte, sterke immuunrespons te kunnen bewerkstelligen met slechts een fractie van de benodigde intramusculaire, via de naald toegediende dosis (Hasan et al., 1999; Yoshida et al., 2000). Een bijkomend voordeel van poedervormige vaccinformuleringen is hun goede stabiliteit bij bewaren. Een belangrijke voorwaarde is dat het poeder uit kleine, homogene deeltjes (1-5 µm) bestaat.

TABEL 5 VOORBEELDEN VAN GEOTROOIEERDE VACCINS EN HUN TOEDIENINGSROUTE. GEBASEERD OP ROBBINS ET AL., 1995.

VACCIN	TYPE	TOEDIENINGSROUTE
Anthrax, cholera, polio, Japanse encephalitis, tyfus, waterpokken, gele koorts	Geïnactiveerde virussen of bacteriën	Subcutaan
Mazelen, bof, rode hond	Verzwakte virussen	Subcutaan
Meningokokken, pneumokokken	Polysacchariden	Subcutaan
Tuberculose	Verzwakte bacteriën	Intradermaal
Difterie, tetanus, polio, Hib-conjugaat, influenza, pest, hondsdoelheid	Sub-units, geïnactiveerde virussen of bacteriën	Intramusculair
Adenovirus, cholera, polio, tyfus	Verzwakte virussen of bacteriën	Oraal

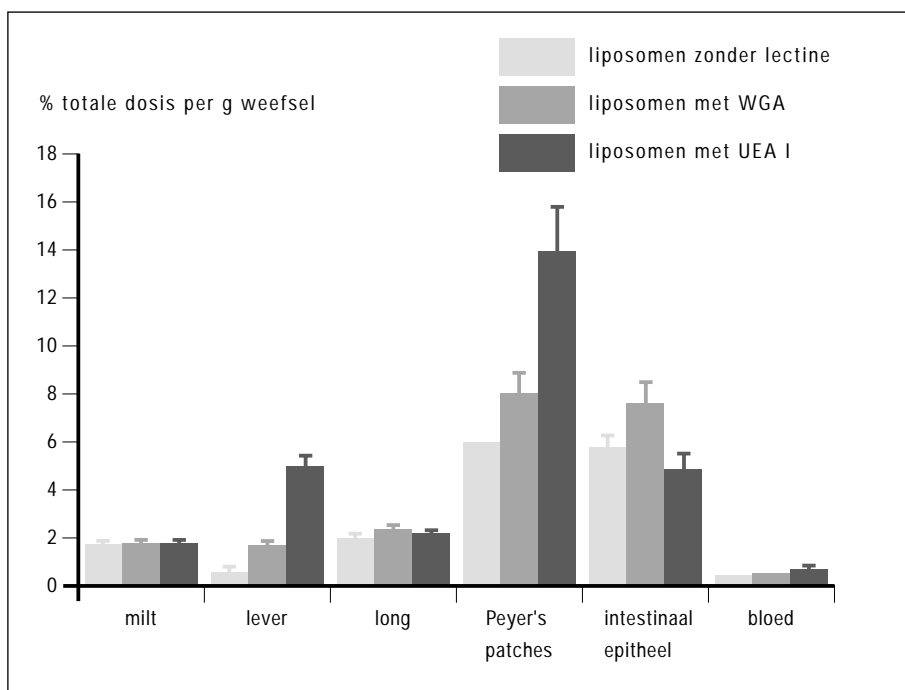
## MUCOSAAL

Een van de benaderingen om het aantal injecties terug te dringen is die van mucosale immunisatie, bijvoorbeeld oraal of intranasaal. Mucosale immunisatie heeft als bijkomend voordeel dat de natuurlijke infectieroute van veel pathogenen gevolgd wordt en dat naast inductie van systemische immuniteit tevens lokale immuniteit kan worden bereikt (Walker, 1994; Shalaby, 1995). Zodoende worden niet alleen de gevolgen van een infectie bestreden, maar kan ook de infectie als zodanig voorkomen worden. Bij mucosale vaccinatie is de presentatievorm van doorslaggevend belang voor de effectiviteit. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de noodzakelijke bescherming van immunogene componenten tegen de inwerking van maagsap.

De meest voor de hand liggende en patiëntvriendelijke toedieningsweg is de orale route. De weinige vaccins die momenteel oraal toegediend worden (tabel 5) zijn verzwakte vormen van micro-organismen die deze route als natuurlijke infectieroute hebben en kennelijk in staat zijn om aan de ongunstige omstandigheden in het maagdarmkanaal te ontsnappen. De meeste antigenen zullen echter adequate voorzorgsmaatregelen vereisen om na orale toediening intact het immuunsysteem te bereiken. Het verpakken van antigenen in maagsapresistente capsules of tabletten is zo'n maatregel. Dit wordt o.a. met succes toegepast voor levend Salmonella vaccin (Black et al., 1990). Voor de meeste antigenen zal tijdens de route door het maagdarmkanaal ook bescherming nodig zijn tegen proteolytische enzymen die na het passeren van de maag actief zijn. In dit verband is toediening via eerder

genoemde polymere microsferen waarin de antigenen verpakt zitten een veelbelovende optie (O'Hagan, 1998). Zulke deeltjes, mits kleiner dan ca. 5  $\mu$ m, worden bovendien tamelijk effectief via endocytose opgenomen door immuuncompetente M-cellen in de patches van Peyer in de mucosa van het maagdarmkanaal. Deze opname kan nog eens bevorderd worden door aan de buitenkant van de deeltjes mucoadhesieve substanties te koppelen. Zo worden lectines gebruikt die specifiek binden aan suikers op het oppervlak van intestinale epitheelcellen. Een voorbeeld van dit principe is te zien in figuur 5, waaruit blijkt dat een grotere fractie van de lectine-bevattende liposomen in Peyer's patches terechtkomen in vergelijking met liposomen zonder lectines. In dit onderzoek werd gebruikgemaakt van gepolymeriseerde fosfolipiden, opdat de liposomen zelf niet voortijdig in het maagdarmkanaal afgebroken zouden worden (Chen et al., 1996).

FIGUUR 5 IN VIVO DISTRIBUTIE VAN LECTINE-VRIJE LIPOSOMEN EN LIPOSOMEN MET TWEE TYPEN LECTINES. EPITHEELCEL-SPECIFIEK WGA (WHEAT GERM AGGLUTININ) EN UEA I (ULEX EUROPAEUS AGGLUTININ I) DAT SPECIFIEK IS VOOR M-CELLEN (GEBASEERD OP CHEN ET AL., 1996).



Een recente ontwikkeling is die van eetbare vaccins (Richter en Kipp, 1999). Hierbij wordt gebruik gemaakt van transgene planten waarin het gen dat codeert voor het antigeen geïntegreerd is in het plantengenoom. Het antigeen wordt tot expressie gebracht, bij voorkeur in een eetbaar gedeelte van de plant, bijvoorbeeld de vrucht.

Naast talloze voorbeelden van plantensoorten die als modelsysteem voor dit doel onderzocht zijn (waaronder aardappel, tabak en tomaat), lijkt de banaan het meest aantrekkelijk voor humane toepassingen. Naast de genoemde voordelen van orale vaccinatie biedt deze benadering een aantal extra voordelen: het antigeen hoeft niet gezuiverd te worden, het antigeen is beschermd tegen afbraak in het maag-darmkanaal door natuurlijke inkapseling binnen de celwand, adjuvantia kunnen eventueel tegelijkertijd tot expressie gebracht worden en productie kan veelal lokaal plaatsvinden. Praktische problemen die zich momenteel voordoen zijn technische moeilijkheden bij het maken van transgene planten, de lastig te beheersen en te controleren expressie van transgene eiwitten en het lage expressieniveau. Zo bevatten vruchten als bananen slechts kleine hoeveelheden eiwit, terwijl het expressieniveau dat momenteel in transgene planten gehaald kan worden hooguit 2% (maar meestal veel minder) van de totale eiwithoeveelheid bedraagt.

Een andere vorm van mucosale vaccinatie is intranasale toediening. Het voor-naamste voordeel t.o.v. orale immunisatie is het vermijden van de ongunstige omgeving van het maag-darmkanaal. De nasale mucosa bezit evenals die van het maag-darmkanaal M-cellen, zodat verbetering van de opname door middel van dragersystemen en verlenging van de verblijftijd door toepassing van lectines hier in principe ook mogelijk is. In dit verband is ook de (niet-toxische) sub-unit B van cholera toxine (CTB) een bruikbaar adjuvans, omdat het specifiek bindt aan een glycolipide (ganglioside GM1) aan het oppervlak van mucosale membranen. Door antigenen covalent aan CTB te koppelen kan zowel de mucosale als de systemische immuunrespons versterkt worden (Almeida en Alpar, 1996).

Tenslotte staan ook pulmonale toedieningsvormen in de belangstelling, met name voor vaccins tegen pathogenen die de ademhalingswegen als natuurlijke infectieroute hebben. Zo is uit diverse klinische studies in kinderen gebleken dat lage doseringen van verzwakt mazelenvirus als aerosolformulering goede respon-sen geven. Ook zijn voor mazelenvaccin droge-poederinhalatoren ontwikkeld, waarmee de instabiliteitsproblematiek (mazelenvirus ontleeft snel in vloeibaar milieu) omzeild wordt (LiCalsi et al., 1999). Voor een efficiënte aflevering diep in de longen dient de deeltjesgrootte van het poeder tussen 1-5  $\mu$ m te liggen.

## TRANSDERMAAL

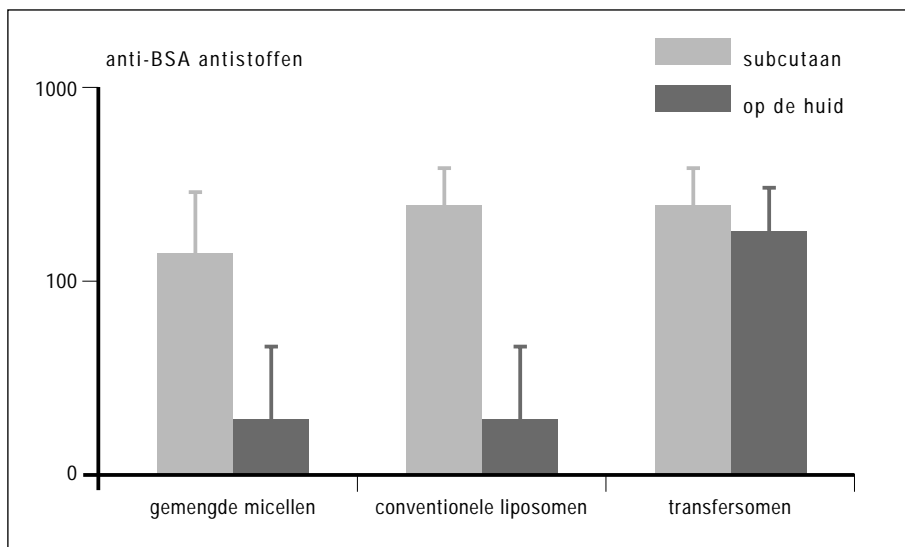
Transdermale immunisatie heeft gedurende het laatste decennium betrekkelijk veel aandacht gekregen. Deze toedieningsweg is gebruiksvriendelijk, terwijl het first-pass effect van het maag-darmkanaal en de lever omzeild wordt. Tot voor kort was het niet realistisch om macromoleculen door de huid te transporteren met voor klinische toepassingen voldoende snelheden, omdat de huid immers –met name voor grote, vaak polaire eiwitten– een geweldige barrière vormt. Recentelijk is het toch mogelijk gebleken om macromoleculen via chemische (liposomen, chemische promotoren) en fysische (iontoforese, electroporatie, ultrasound) trucs door deze barrière te sluizen (Prausnitz, 1997).

Ook voor de transdermale route is er een rol voor liposomen weggelegd. De groep van Cevc heeft aangetoond dat ultradeformeerbare liposomen, ook wel ‘transferso-



men' genoemd, in staat zijn immunogene eiwitten door de huid te transporteren (Paul et al., 1995). Deze transfersomen bevatten naast fosfolipiden ook aanzienlijke hoeveelheden detergens (galzouten, natriumlaurylsulfaat), waardoor de bilaag zeer vloeibaar wordt en het de deeltjes als geheel met ingekapselde eiwitten als het ware door de huid kunnen glijpen. Figuur 6 laat zien dat via deze weg een immuunrespons opgewekt kan worden die vergelijkbaar is met die na subcutane toediening. Ook blijkt uit de figuur dat het vervormbare karakter van deze liposomen wezenlijk is: epicutaan toegediende conventionele liposomen geven lage antistoftiters. Verder is het van belang dat de transfersomen zonder occlusie op de huid aangebracht worden: uitdroging brengt namelijk een osmotisch effect teweeg dat als drijvende kracht zou dienen voor transport naar lymfeknopen. Het feit dat de huid zelf immuuncompetente cellen bevat zou mede bij kunnen dragen aan de gunstige respons.

FIGUUR 6 IMMUNRESPONS IN MUIZEN TEGEN RUNDERALBUMINE (BSA) IN VERSCHILLENDE FORMULERINGEN NA SUBCUTANE INJECTIE OF AANBRENGING OP DE HUID. BSA WAS GEMENGD MET GEMENGDEN MICELLEN (SOJALECITHINE/GALZOUTEN, MOLAIRE VERHOUDING 1:1) OF INGEKAPSELD IN 'CONVENTIONELE' (SOJALECITHINE) OF ULTRADEFORMEERBARE LIPOSOMEN (TRANSFERSOMEN, SOJALECITHINE/GALZOUTEN, MOLAIRE VERHOUDING 9:2). (NAAR PAUL ET AL., 1995).



Electroporatie of electropermeabilisatie is een van de fysische methoden die gebruikt kan worden voor transdermaal transport van macromoleculen. Met deze techniek worden door toediening van korte (micro- tot milliseconden) pulsen (bijv. 100 V) waterige kanalen in de lipide bilagen van de opperhuidcellen gevormd.

Macromoleculen kunnen dan via diffusie en/of lokale elektroforese door deze kanalen de huid passeren. Voor zowel conventionele vaccins zoals difterietoxoïd (Misra et al., 2000) als voor DNA vaccins (Kadowaki et al., 2000) is in proefdieren aangetoond dat transdermale toediening met behulp van electroporatie significante immunresponsen kan opwekken.

## SLOTOPMERKINGEN

De presentatievorm en de toedieningsroute zijn medebepalend voor het al dan niet succesvol zijn van vaccinatie. Afgiftesystemen en adjuvantia kunnen de wijze waarop sub-unitvaccins aan het immuunsysteem gepresenteerd wordt sterk reguleren. De keuze voor een bepaalde presentatievorm is onlosmakelijk verbonden met de toedieningsroute. Formuleringsonderzoek speelt niet alleen een belangrijke rol bij de optimalisering van de immunrespons, maar ook bij het terugdringen of vervangen van het aantal injecties. Dit gebeurt enerzijds via de ontwikkeling van gepulseerde-afgifteformuleringen, naaldloze injectiesystemen en combinatievaccins. Anderzijds staan niet-invasieve methoden zoals mucosale en transdermale toedieningsvormen sterk in de belangstelling. Een aantal van de nieuw ontwikkelde toedieningsvormen voor vaccins is reeds op de markt verschenen. Het ligt in de verwachting dat dit aantal in de komende jaren met de uitbreiding van het vaccinarsenaal sterk zal groeien.

## REFERENTIES

- Almeida AJ, Alpar HO. Nasal delivery of vaccines. *J Drug Targeting* 3: 455-467 (1996).
- Black RE, Levine MM, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J, Germanier R, the Chilean Typhoid Committee. Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. *Vaccine* 8: 81-84 (1990).
- Chen H, Torchilin V, Langer R. Lectin-bearing polymerized liposomes as potential oral vaccine carriers. *Pharm Res* 13: 1378-1383 (1996).
- Eldridge JH, Staas JK, Meulbroek JA, McGhee JR, Tice TR, Gilley RM. Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system. *Mol Immunol* 28: 287-294 (1991).
- Flexner C, Moss B. Vaccinia virus as a live vector for expression of immunogens. In: *New Generation Vaccines, second edition*. Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS (Eds) Marcel Dekker Inc, New York, pp 297-314 (1997).
- Glück R. Adjuvant activity of immunopotentiating reconstituted influenza virosomes (IRIVs). *Vaccine* 17: 1782-1787 (1999).
- Hanes J, Cleland JL, Langer R. New advances in microsphere-based single-dose vaccines. *Adv Drug Del Rev* 28: 97-119 (1997).
- Hasan UA, Abai AM, Harper DR, Wren BW, Morrow WJW. Nucleic acid immunization: concepts and techniques associated with third generation vaccines. *J Immunol Methods* 229: 1-22 (1999).
- Hoppenbrouwers K, Lagos R, Swennen B, Ethevenaux C, Knops J, Levine MM, Desmyter J. Safety and immunogenicity of an *Haemophilus influenzae* type b – tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccine administered in a dual-chamber syringe to infants in Belgium and Chile. *Vaccine* 16: 921-922 (1998).

- Jiskoot W, Kersten GFA, Beuvery EC. Vaccines. In: *Pharmaceutical Biotechnology*. Crommelin DJA, Sindelar RD (Eds) Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp 255-278 (1997).
- Jiskoot, W. Vaccines. In: *Principles of Immunopharmacology*. Nijkamp FP, Parnham MJ (Eds) Birkhäuser Verlag, Basel, pp 205-223 (1999).
- Kadowaki S-E, Chen Z, Asanuma H, Aizawa C, Kurata T, Tamura S-I. Protection against influenza virus infection in mice immunized by administration of hemagglutinin-expressing DNAs with electroporation. *Vaccine* 18: 2779-2788 (2000).
- Levine MM, Lagos R. Vaccines and vaccination in historical perspective. In: *New Generation Vaccines, second edition*. Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS (Eds) Marcel Dekker Inc, New York, pp 1-11 (1997).
- LiCalsi C, Christensen T, Bennett JV, Phillips E, Witham C (1999) Dry powder inhalation as a potential delivery method for vaccines. *Vaccine* 17: 1796-1803 (1999).
- Misra A, Ganga S, Upadhyay P. Needle-free, non-adjuvanted skin immunization by electroporation-enhanced transdermal delivery of diphtheria toxoid and a candidate peptide vaccine against hepatitis B virus. *Vaccine* 18: 517-523 (2000).
- O'Hagan DT. Microparticles and polymers for the mucosal delivery of vaccines. *Adv Drug Del Rev* 34: 305-320 (1998).
- O'Hagan DT, Singh M, Gupta RK. Poly(lactide-co-glycolide) microparticles for the development of single-dose controlled-release vaccines. *Adv Drug Del Rev* 32: 225-246 (1998).
- Paul A, Cevc G, Bacchawat BK. Transdermal immunization with large proteins by means of ultradeformable drug carriers. *Eur J Immunol* 25: 3521-3524 (1995).
- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: *Vaccines, second edition*. Plotkin SA, Mortimer EA (Eds) WB Saunders Company, Philadelphia, pp 1-11 (1994).
- Powell MF, Newman MJ (Eds) *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach*. Plenum Press, New York (1995).
- Prasanna MR. Reversible skin permeabilization for transdermal delivery of macromolecules. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 14: 455-483 (1997).
- Richter L, Kipp PB. Transgenic plants as edible vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 240: 159-176 (1999).
- Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis* 171: 1387-1398 (1995).
- Shalaby WSW. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity: barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 74: 127-134 (1995).
- Singh M, O'Hagan D. Advances in vaccine adjuvants. *Nature Biotechnol* 17: 1075-1081 (1999).
- Stieneker F, Kersten G, Van Bloois L, Crommelin DJA, Hem SL, Lower J, Kreuter J. Comparison of 24 different adjuvants for inactivated HIV-2 split whole virus as antigen in mice: Induction of titres of antibodies and toxicity of the formulations. *Vaccine* 13: 45-53 (1995).
- Walker RI. New strategies for using mucosal vaccination to achieve more effective immunization. *Vaccine* 12: 387-400 (1994).
- Williams J, Fox-Leyva L, Christensen C, Fisher D, Schlicting E, Snowball M, Negus S, Mayers J, Koller R, Stout R. Hepatitis A vaccine administration: comparison between jet-injector and needle injection. *Vaccine* 18: 1939-1943 (2000).
- Yoshida A, Nagata T, Uchijima M, Higashi T, Koide Y. Advantage of gene gun-mediated over intramuscular inoculation of plasmid DNA vaccine in reproducible induction of specific immune responses. *Vaccine* 18: 1725-1729 (2000).

## WEB PAGINA'S

### ALGEMEEN

[WWW.WHO.INT/VACCINES-DISEASES](http://WWW.WHO.INT/VACCINES-DISEASES)  
[WWW.NIAID.NIH.GOV/PUBLICATIONS/VACCINE.HTM](http://WWW.NIAID.NIH.GOV/PUBLICATIONS/VACCINE.HTM)  
[WWW.VACCINES.ORG](http://WWW.VACCINES.ORG)  
[WWW.IVI.ORG](http://WWW.IVI.ORG)  
[WWW.909SHOT.COM](http://WWW.909SHOT.COM)  
[WWW.PARENTSPLACE.COM/EXPERT/PEDIATRICIAN/VACCINES](http://WWW.PARENTSPLACE.COM/EXPERT/PEDIATRICIAN/VACCINES)

### GESCHIEDENIS

[WWW.WHO.INT/VACCINES-DISEASES/HISTORY/HISTORY.HTM](http://WWW.WHO.INT/VACCINES-DISEASES/HISTORY/HISTORY.HTM)

### NAALDLOZE INJECTIESYSTEMEN

[WWW.BIOJECT.COM](http://WWW.BIOJECT.COM)  
[WWW.VMPC.COM](http://WWW.VMPC.COM)  
[WWW.POWDERJECT.COM](http://WWW.POWDERJECT.COM)  
[WWW.WESTON-MEDICAL.COM](http://WWW.WESTON-MEDICAL.COM)  
[WWW.JTIP.COM](http://WWW.JTIP.COM)

### MUSOCAL TOEDIENING

[WWW.GEOCITIES.COM/~ARTNSCIENCE/CROSSREGULATION.HTML](http://WWW.GEOCITIES.COM/~ARTNSCIENCE/CROSSREGULATION.HTML)

### EETBARE VACCINS

[WWW.SEEDQUEST.COM/NEWS/RELEASES/EUROPE/AXIS/N1526.HTM](http://WWW.SEEDQUEST.COM/NEWS/RELEASES/EUROPE/AXIS/N1526.HTM)  
[WWW.AG-TEC.COM/PRFTLNDN.HTM](http://WWW.AG-TEC.COM/PRFTLNDN.HTM)  
[WWW.SCIENCEAGOGO.COM/NEWS/19980404090714DATA\\_TRUNC\\_SYS.SHTML](http://WWW.SCIENCEAGOGO.COM/NEWS/19980404090714DATA_TRUNC_SYS.SHTML)  
[WWW.NEWS.CORNELL.EDU/RELEASES/APRIL98/BTI.VACCINE.BPF.HTML](http://WWW.NEWS.CORNELL.EDU/RELEASES/APRIL98/BTI.VACCINE.BPF.HTML)  
[WWW.APNET.COM/INSCIGHT/02261998/GRAPHA.HTM](http://WWW.APNET.COM/INSCIGHT/02261998/GRAPHA.HTM)

### TRANSFERSOMEN

[WWW.IDEA-AG.DE/FAQ/I\\_TRANSFERSOME.HTML](http://WWW.IDEA-AG.DE/FAQ/I_TRANSFERSOME.HTML)  
[WWW.IDEA-AG.DE/SCIENCE/PUBLICATIONS/PUB7.HTML](http://WWW.IDEA-AG.DE/SCIENCE/PUBLICATIONS/PUB7.HTML)



Bram Palache werd in 1952 geboren, en volgde de studie biochemie aan de Universiteit van Amsterdam. In 1980 startte hij bij Duphar B.V. te Weesp als Clinical Research Associate. Vanaf 1984 is hij International Clinical Projectleider, en sinds 1990 Medical Marketing Manager voor Influenza vaccins bij hetzelfde bedrijf (Solvay Pharmaceuticals te Weesp). Na een periode als Influenza Research Fellow aan de Erasmus Universiteit en het WHO-Nederlands Nationaal Influenza Centrum in Rotterdam gewerkt te hebben, promoveerde hij in 1991 aan de Erasmus Universiteit met het proefschrift "Influenza Vaccination: the effect of dose and age on the antibody response: a methodological evaluation of serological vaccination studies". Dr. Palache is lid van de Stichting van Respiratoire Virologie, in het bijzonder Influenza (SRVI), van de Europese Wetenschappelijke Werkgroep Influenza (ESWI) en hij is lid van de editorial board van het bulletin "Influenza" van de ESWI. Hij was lid van het organisatiecomité voor "the 4th World congress Options for the Control of influenza" dat werd gehouden van 23-28 april 2000 op Kreta.

INLEIDING

Influenza epidemieën zijn sinds de oudheid bekend (Potter, 1998). Het influenza virus, de veroorzaker van deze epidemieën, werd echter pas in 1933 beschreven (Tyrrell, 1998). Het vaccin tegen dit onvoorspelbare virus werd ontwikkeld in de tweede helft van de jaren 40 en vanaf 1950 is het vaccin in Nederland op de markt. In 1949 werd door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) een wereldwijd netwerk opgezet voor het volgen van het influenza virus. Dit netwerk bestaat nog steeds en vormt de basis voor de jaarlijkse aanbevelingen voor de stamsamenstelling van het influenza vaccin.

Ondanks deze positieve ontwikkelingen en aandacht voor het influenza virus, is er een lange periode geweest waarin er onvoldoende gebruik werd gemaakt van de beschikbare vaccins. Nog in 1990 merkte de directeur van het influenza virus surveillance programma van de WHO op, dat de beschikbare influenza vaccins de minst gebruikte vaccins zijn (Ghendon, 1990).

TABEL 1 GESCHATTE JAARLIJKS AANTAL EXTRA ZIEKENHUISOPNAMES EN STERFGEVALLEN TEN GEVOLGE VAN INFLUENZA.

LAND	INWONERS (X MILJOENEN)	AANTAL EXTRA STERFGEVALLEN	AANTAL EXTRA ZIEKENHUISOPNAMES
Nederland	15	2.100	10.500 tot 24.000
Ver. Staten van Amerika	250	35.000	175.000 tot 400.000
Frankrijk	56	7.840	39.200 tot 89.600
België	10	1.400	7.000 tot 16.000
Oostenrijk	7.8	1.092	5.460 tot 12.480
Ver. Koninkrijk	56	7.840	39.200 tot 89.600
Duitsland	77	10.780	53.900 tot 123.200
Zwitserland	6.8	952	4.760 tot 10.880
Portugal	10	1.400	7.000 tot 16.000
Spanje	39.6	5.544	27.720 tot 63.360
Italië	55	7.700	38.500 tot 88.000

Veel Amerikaans en Europees onderzoek uit de midden jaren 80 en in de vroege 90er jaren heeft aangetoond dat influenza een jaarlijks terugkerende volksziekte is die geen geografische grenzen respecteert (zie ook tabel 1) (Gross et al., 1995; Fedson et al., 1993; Nichol et al., 1994). Daarom dient de preventie ervan zeer serieus genomen te worden. Vaccinatieonderzoek in dezelfde periode heeft de veilig-

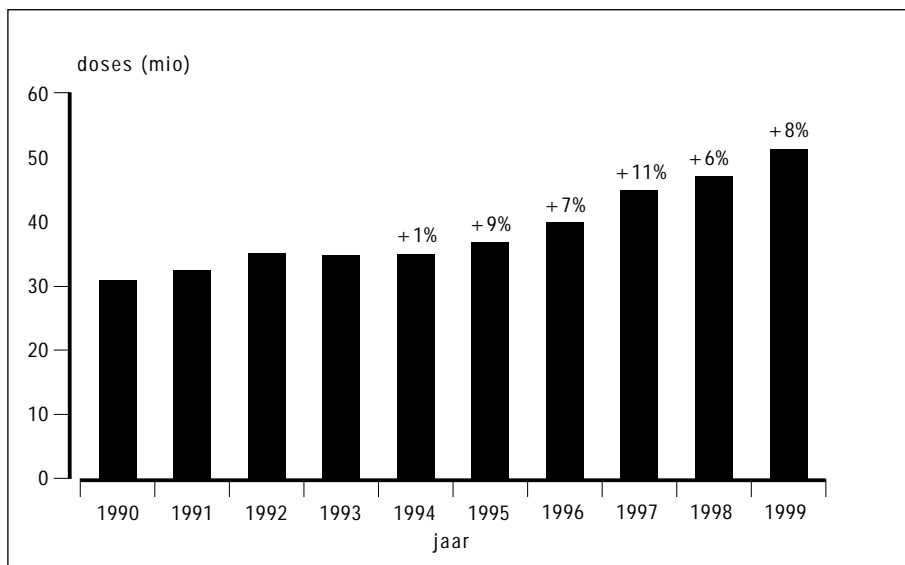
heid en werkzaamheid van het influenza vaccin ruimschoots aangetoond, zoals weergegeven in tabel 2 (Palache, 1997a; Palache et al., 1999a). Hierbij zij opgemerkt, dat vooral in ouderen met onderliggende ziekten de werkzaamheid wel wat achterblijft in vergelijking tot jongere mensen.

TABEL 2 EFFECTIVITEIT VAN INFLUENZA VACCINATIE AND IMMUNOGENICITEIT IN OUDEREN (NAAR GROSS ET AL., 1995.)

CONDITIE/VOORKOMEN ZIEKTE	% PREVENTIE (95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL)
Ademhalingsziekte	56 (39-68)
Longontsteking	53 (35-66)
Ziekenhuisopname	50 (28-65)
Sterfgeval	68 (56-77)

De resultaten van zowel het epidemiologische als het vaccinatieonderzoek hebben vanaf midden jaren 90 geleid tot een aanzienlijke toename van het vaccingebbruik (figuur 1). Deze enorme toename van het vaccingebbruik stelt steeds hogere eisen aan de vaccinproducenten die in dezelfde krappe tijdspanne (januari-juli) steeds meer vaccin moeten produceren. In onderstaand artikel worden enkele aspecten van deze jaarlijkse race tegen de tijd belicht. Tevens wordt enige aandacht besteed aan recente en toekomstige ontwikkelingen op het gebied van influenza preventie-beleid op internationaal niveau.

FIGUUR 1 EVOLUTIE IN DOSES VAN DE INFLUENZA-MARKT IN EUROPA





## SUCCESVOLLE SAMENWERKING TUSSEN WHO EN INDUSTRIE

Al gedurende zes weken worden honderdduizenden ge-embryoneerde (bevruchte?) kippeneieren met influenza virus geïnfecteerd voor de productie van het nieuwe influenza vaccin, als vertegenwoordigers van de WHO half februari in Genève bijeenkomen om de samenstelling van het vaccin voor de komende winter vast te stellen.

Waarom wordt er niet gewacht met produceren op de officiële aankondiging? Elk jaar opnieuw moeten er in Europa vanaf augustus ongeveer 60 miljoen doses influenza vaccin gedistribueerd worden opdat ze op tijd voor het influenza seizoen beschikbaar zijn. Solvay Pharmaceuticals, de enige influenza vaccin producent in Nederland, neemt hiervan ongeveer 12 miljoen doses voor zijn rekening. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 2.8 miljoen mensen gevaccineerd. In 1994 waren dat er nog maar 1.5 miljoen. Deze grote toename is onder andere te danken aan een actief voorlichtingsbeleid van de overheid in samenwerking met de Nederlandse Influenza Stichting. Daarnaast hebben ook apothekers een steeds actievere rol gespeeld bij de publieksvoorlichting. Dit alles ging gepaard met een actief voorlichtings- en vaccinatiebeleid bij de huisartsen, die vaak ook organisatorische aanpassingen verrichtten om meer van hun risico-patiënten op een efficiënte manier te kunnen vaccineren. Het Nederlands Huisartsen Genootschap ondersteunde al deze activiteiten met een standaard voor influenza preventie (Van Essen et al., 1996).

Wachten met het opstarten van de vaccin productie op de beslissende vergadering van de WHO in februari zou de jaarlijkse race tegen de tijd, om deze grote hoeveelheden vaccin op tijd te produceren en te distribueren nog verder opvoeren en te grote risico's met zich meebrengen. Figuur 2 geeft het jaarlijkse activiteiten- en tijdschema weer voor de productie en registratie van het nieuwe influenza vaccin. Elk jaar opnieuw moet het vaccin aan de hoogste kwaliteitseisen voldoen. Zodra de eerste vaccin batch geproduceerd is, worden er in juni met dit materiaal twee klinische studies in jongeren en ouderen gedaan om de werkzaamheid en verdraagzaamheid van het nieuwe vaccin te bevestigen.

Pas als de resultaten van alle controle testen (zie kader) en de klinische studieresultaten gerapporteerd zijn, worden de laatste stappen van de jaarlijkse registratieprocedure voor het nieuwe vaccin gestart. Tegenwoordig is er een centrale registratieprocedure voor alle lidstaten van de Europese Gemeenschap. Om een tijdige distributie van vaccin te garanderen staan dus ook de Europese registratieautoriteiten onder grote tijdsdruk voor de goedkeuringsprocedure.

Hoe is het mogelijk, zult u zich afvragen, dat de productie van het vaccin kan beginnen **voordat** de WHO haar aanbeveling voor de vaccinsamenstelling heeft geformuleerd in haar vergadering van half februari?

Influenza vaccin producenten, zoals Solvay Pharmaceuticals, nemen, gedwongen door de tijdsdruk en voor **eigen** risico, een "calculated risk" met betrekking tot de

FIGUUR 2 TIJDSPAD VOOR INFLUENZA VACCIN PRODUCTIE

FEB	Aanbeveling door WHO; Start van virus productie
MRT	Europese stam selectie door CPMP; Preparatie van "high growth reassortants" voor nieuwe stammen door NIBSC
APR	Primair zaad beschikbaar gesteld door NIBSC; Standaard- en werkbatches worden geproduceerd
MEI	Reagentia (antigenstandaard en schapen serum) worden beschikbaar gesteld door NIBSC
JUN	Start van afvullen van de spuiten
JUL	Test van vaccin door Nationale Controle Laboratorium (LGM)
AUG	National batch vrijgifte door LGM Goedkeuring registratie dossier
SEP	Distributie van vaccin
OKT	Start vaccinatie periode

VRIJGIFTE TESTEN VAN HET VACCIN	
ANTIGEN GEHALTE	ENDOTOXINE NIVEAU
ANTIGEN IDENTITEIT	THIOMERSAL CONCENTRATIE
ZUIVERHEID	RESTERENDE NIVEAU'S (8 STOFFEN)
INACTIVATIE	EIWIT
STERILITEIT	PH

eerste vaccinstam die zij voor het nieuwe vaccin produceren. Zij kunnen tegenwoordig de epidemiologische ontwikkelingen van de influenza virussen in het influenza seizoen voor het begin van de productie-periode goed volgen. De WHO en andere organisaties geven wekelijks op internet de laatste resultaten door van geïdentificeerde influenza virussen. In Nederland wordt er in het influenza seizoen wekelijks een "nieuwsbrief influenza-surveillance" uitgegeven. Wereldwijd bestaan er lokale netwerken van (huis)artsen en laboratoria die monsters nemen bij patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld. In Nederland wordt dit verzorgd door de NIVEL-peilstationhuisartsen. Het Nederlands Influenza Centrum doet de virus identificatie in Nederland en fungeert als het Nederlandse WHO-influenza laboratorium. De gegevens worden via Londen, Atlanta, Melbourne en Tokyo naar Genève gestuurd, waar alle gegevens centraal worden verwerkt en opgeslagen. Naast deze bronnen van informatie zijn er natuurlijk ook nauwe contacten tussen de vaccinproducenten en vertegenwoordigers van de WHO laboratoria. Het is

immers alleen mogelijk om elk jaar opnieuw een succesvolle vaccincampagne te realiseren als **alle betrokken partijen** nauwgezet samenwerken en alle beschikbare informatie snel en efficiënt uitwisselen!

Het influenza vaccin bevat sinds vele jaren antigenen van drie virusstammen (trivalent vaccin), die representatief zijn voor circulerende A/H1N1, A/H3N2 en B influenza virussen. Vaccinproducenten beschikken alleen over virussen en stam-specifieke reagentia van “oude” stammen. Deze reagentia, afkomstig van het WHO-laboratorium in Londen (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC), zijn o.a. nodig voor het bepalen van de vaccinsterkte (uitgedrukt in mgHA; microgram hemagglutinine). Producenten kunnen in januari dus alleen beginnen met het produceren van een stam die ook in het vorige vaccin zat.

De productie van de twee andere virusstammen kan wachten totdat de WHO en vervolgens een speciale commissie van de Europese Gemeenschap officieel de aanbeveling voor de stamsamenstelling hebben gegeven. De drie virussuspensies van elke stam worden pas tot trivalent vaccin gemengd nadat de reagentia van de nieuwe virussen van het NIBSC uit Londen zijn verkregen. Op dat moment is immers pas de sterkte van de nieuwe virussuspensie bekend en kan er gemengd worden in de juiste verduunning.

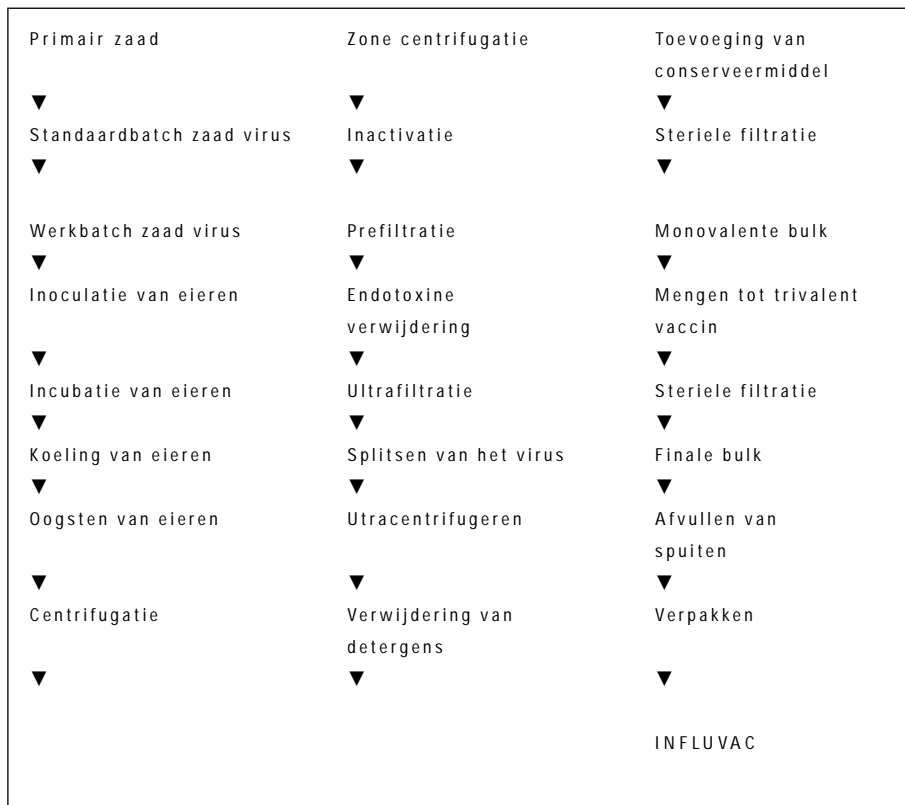
Het risico van een vroege productiestart is dat de WHO besluit de samenstelling zodanig te veranderen dat de “gegoekte” stam niet voor het vaccin wordt aanbevolen.

## HET PRODUCTIE-PROCES VAN HET SUBUNIT VACCIN

Figuur 3 geeft de stappen van het influenza vaccin productie-proces onder GMP condities schematisch weer. Direct aansluitend op de februari bijeenkomst in Genève, stelt de WHO een ampul van het nieuwe virus ter beschikking aan de producenten (“primary seed”), die dit verder opkweken tot de “working seed virus stock”. Dit materiaal wordt gebruikt voor de inoculatie van de eieren op productieschaal. Nadat de met virus geïnfecteerde eieren een aantal dagen bij 33 tot 35 °C hebben gestaan, wordt de allantois vloeistof met virus deeltjes eruit gezogen. Via verschillende centrifuge stappen, waarbij gebruik gemaakt wordt van een suikergradiënt, ontstaat een geconcentreerde virussuspensie. De virus deeltjes worden dan met formaldehyde geïnactiveerd, waarna enkele filtratie zuiveringsstappen worden uitgevoerd. De virus suspensie wordt nu met een detergens (CTAB) behandeld, waardoor de manteleiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) loskomen van de virusdeeltjes. Deze subunits worden nu via ultracentrifugeren en na toevoegen van een kleine hoeveelheid conserveermiddel verwerkt tot een geconcentreerde monovalente bulk van het subunit influenza vaccin. Deze procedure wordt achtereenvolgens voor alle drie vaccinstammen herhaald. Zodra de laatste reagentia waarmee de HA-concentratie van de monovalente bulken vastgesteld kan worden, uit Londen bij de producenten zijn binnengekomen, worden de drie monovalente bulken gemengd, zodanig dat het trivalente vaccin een sterkte heeft van 30 mgHA / ml / stam. Deze sterkte is een, in de Europese pharmacopeia vastgestelde,

eis. De trivalente bulk wordt tenslotte steriel gefiltreerd waarna de injectiespuiten worden afgevuld (0.5 ml/dosis).

FIGUUR 3 TOTAAL SCHEMA VAN HET PRODUCTIE-PROCES VAN HET INFLUENZA VACCIN.



Na het afvullen worden de spuiten onderworpen aan de laatste testen om aan te tonen dat het vaccin voldoet aan alle gestelde kwaliteitsnormen. De resultaten van deze testen worden vermeld op het interne vrijgifteformulier, waarna monsters van elke productie-batch aan het rijkscontrole laboratorium bij het RIVM worden aangeboden ter externe controle en vrijgifte. Voor Inluvac<sup>®</sup> geldt, dat het door het RIVM vrijgegeven materiaal ook toegelaten wordt in de andere lidstaten van de Europese Gemeenschap.

## INFLUENZA VACCINATIE; EEN PARADOX OP EUROPEES NIVEAU

Er bestaat in Europa een grote variatie in het gebruik van influenza vaccins (Ambrosh en Fedson, 1999). In een recent Nederlands onderzoek door Tacken en anderen (1998) bleek de vaccinatiegraad in hun risicogroep populatie boven de 80%

te liggen. In Nederland worden ongeveer 2.8 miljoen doses vaccin gedistribueerd. De vaccindistributie en vaccinatiegraad in ons land steekt gunstig af bij vele andere landen. In een recente Engelse studie (Watkins, 1997) bleek dat minder dan de helft van de risicogroeppatiënten tegen influenza wordt geïmmuniseerd. In veel landen is de vaccinatiegraad zelfs nog veel lager.

Men kan zich afvragen of het in de moderne tijd van “evidence-based medicine” en economisch-bewust medisch handelen nog wel acceptabel is, dat een (groot) deel van de risicopatiënten niet gevaccineerd wordt, terwijl er toch een bewezen veilig en effectief vaccin beschikbaar is! Het is eigenlijk ook paradoxaal dat aan de ene kant, via het WHO-wereldwijd netwerk van artsen en laboratoria, er alles aan wordt gedaan om de antigene veranderingen van de influenza virussen continu te monitoren met als doel een goede antigene match tussen vaccin en epidemisch virus te verzekeren, maar dat er aan de andere kant zoveel risicopatiënten in Europa geen profijt hebben van deze enorme wereldwijde inspanning.

Onzekerheid over de veiligheid van het vaccin is soms een reden voor een conservatief vaccinatiebeleid (Van Essen et al., 1997). De literatuur geeft echter geen wetenschappelijke onderbouwing voor deze onzekerheid (Palache, 1997a).

## INFLUENZA VACCINATIE: IMPULS VOOR NIEUW BELEID

Zoals al in de inleiding vermeld, heeft het influenzaonderzoek van de laatste 10-15 jaar belangrijk bijgedragen tot de erkenning van influenza als een belangrijke volksziekte. In Europa is in 1992 de European Scientific Working group on Influenza (ESWI) opgericht. Deze groep van influenza experts en overheidsadviseurs heeft zich ten doel gesteld om de jaarlijkse medische en maatschappelijke impact door influenza infecties in Europa te verminderen. Deze groep in samenwerking met internationale gezondheidsautoriteiten en de wereld gezondheids organisatie (WHO) heeft door haar activiteiten een merkbare invloed gehad op het influenza preventie beleid van vele overheden in Europa. Deze samenwerking met de WHO heeft er mede toe geleid dat de WHO tijdens het recent gehouden 4e influenza wereldcongres op Kreta haar eerste aanbevelingen sinds 50 jaar heeft gepresenteerd met betrekking tot het optimale gebruik van de huidige influenza vaccins. Dus naast de jaarlijkse vaccinsamenstelling, kunnen landen nu ook terugvallen op WHO aanbevelingen met betrekking tot hun nationale influenza vaccinatiebeleid. Ondanks de recent beschikbaar gekomen nieuwe antivirale middelen (neuraminidase remmers) ziet de WHO vaccinaties met de nu, bijna universeel beschikbare geïnactiveerde vaccins, als verreweg de belangrijkste optie om op wereldschaal de gevolgen van influenza infecties zo efficiënt mogelijk te bestrijden. Naast deze belangrijke ontwikkeling wordt het uit nieuw epidemiologisch en medisch-economisch onderzoek steeds duidelijker dat de klassieke high-risk vaccinatie strategie niet geheel toereikend is voor een optimaal influenza preventie beleid. Recent vaccinatieonderzoek bij kinderen (Belshe et al., 1998), medische behandelaars (Potter et al., 1997; Wilde et al., 1999) en gezonde werkende bevolkingsgroepen (Nichol et al., 1999; Neuzil et al., 1999) toont steeds overtuigender

aan dat deze subpopulaties eigenlijk ook op jaarlijkse basis gevaccineerd zouden moeten worden. Het is dus te verwachten dat deze nieuwe wetenschappelijke inzichten een verdere impuls zullen geven tot een nog efficiënter gebruik maken van de reeds beschikbare en toekomstige influenza vaccins (zie sectie over onderzoek en ontwikkeling). Een aanzet hiertoe is gegeven door de Amerikaanse overheid, die voor het komend influenzaseizoen 2000/2001 de leeftijdsgrens voor jaarlijkse vaccinatie heeft verlaagd van boven de 65 jaar tot boven de 50 jaar.

Het zal duidelijk zijn, dat al deze ontwikkelingen grote gevolgen zullen hebben voor de vaccinproducenten die elk jaar steeds meer vaccin moeten maken in dezelfde korte tijdsperiode van januari tot juli. Deze jaarlijkse "race tegen de tijd" zal er steeds meer om spannen. Innovatieve vaccin productie technologieën, zoals bijvoorbeeld het kweken op cellijnen, zullen hopelijk soelaas kunnen bieden.

## ONDERZOEK EN ONTWIKKELING VAN NIEUWE INFLUENZA VACCINS

Er wordt de laatste jaren veel onderzoek verricht naar nieuwe influenza vaccins. In Zwitserland en Italië zijn er recentelijk nieuwe adjuvant vaccins op de markt gebracht. Een van deze vaccins is gebaseerd op het concept van liposomen (Inflexal V, Berna<sup>®</sup>, Zwitserland) en de ander is een water in olie emulsie (Fluad<sup>®</sup>, Chiron, Italië). Bij Fluad<sup>®</sup> wordt er een beduidend hogere frequentie van locale en systemische bijwerkingen waargenomen (Martin et al., 1996) met een bescheiden toename van de immuun response ten opzichte van het bestaande vaccin.

Het virosomale vaccin, Inflexal V<sup>®</sup>, geeft bij ouderen, ten opzichte van niet geadjuvanteerde vaccins, een beduidend hogere antilichaamtiter (Conne et al., 1998). Vooral bij ouderen met een lage antilichaam titer voor vaccinatie geeft het virosomale vaccin een significant beter resultaat. Interessant is, dat het virosomale vaccin niet gepaard gaat met een verhoogde bijwerkingen frequentie. Hiermee is dit vaccin het eerste influenza vaccin met adjuverende werking zonder toegenomen bijwerkingen!

Voor beide nieuwe vaccins is een Europese registratieprocedure aangevraagd. Omdat deze procedure nogal tijdrovend is, zal het zeker nog 1-2 jaar duren voordat deze vaccins ook in Nederland verkrijgbaar zullen zijn. Solvay Pharmaceuticals heeft met Berna een overeenkomst gesloten om het nieuwe virosomale vaccin ook op de markt te brengen.

Naast deze vaccins wordt er ook onderzoek gedaan naar andere geïnactiveerde influenza vaccins zoals ISCOMS (immuno-stimulating complexes), andere adjuvants en levende vaccins. Levende vaccins lijken vooral hun nut bij kinderen te hebben (Belshe et al., 1998). Er kleven echter nogal wat potentiële veiligheidsbezwaren aan, waarbij men vooral moet denken aan een mogelijk verhoogde kans op secundaire infecties van de luchtwegen en het ontstaan van re-assortanten van het verzwakte virus met wild-virus. De veiligheid voor het gebruik van een levend vaccin vooral bij patiënten met immunosuppressie dient heel goed onderzocht te worden voordat dit in de praktijk toegepast kan worden (Kilbourne, 1999).

Tenslotte zullen er jaarlijks voldoende testen gedaan moeten worden om aan de stringente veiligheids- en kwaliteitseisen te voldoen. De firma Aviron heeft recentelijk een registratiedossier ingediend bij de FDA in Amerika. Hoe de registratie autoriteiten in Amerika en Europa een levend influenza vaccin zullen beoordelen, zal in de komende jaren duidelijk worden.

Naast pogingen om het influenza vaccin zelf te verbeteren wordt er ook intensief onderzoek gedaan naar alternatieve toedieningsvormen voor de intramusculaire injectie (Glück et al., 2000). Deze nieuwe toedieningsvormen zijn minder belastend, zodat de acceptatie en het gebruik van het vaccin daardoor waarschijnlijk vergroot zal worden. Ook intranasale, orale of transdermale toedieningsvormen van het influenza vaccin zullen vermoedelijk nog enige jaren op zich laten wachten. Het verst in ontwikkeling zijn de intranasale vaccins.

## INFLUENZA VACCIN PRODUCTIE EN PANDEMIEËN

De gebeurtenissen in 1997 rondom de ontdekking van het H5N1 vogel influenza virus bij de mens (Claas et al., 1998) heeft weer eens extra de aandacht gevestigd op de altijd bestaande mogelijkheid van het uitbreken van een pandemie met alle potentiële gevolgen van dien. De WHO heeft recent in samenwerking met de European Scientific Working group on Influenza (ESWI) een soort blauwdruk voor een stappenplan geschreven om de gevolgen van een eventuele pandemie zo goed mogelijk te beschrijven (WHO, 1999). In een aantal landen, waaronder Nederland, bestaan ook zulke noodplannen. In alle noodscenario's wordt, naast andere zaken, de noodzaak van een zo snel mogelijke aanmaak van genoeg vaccin benadrukt. Omdat bij de klassieke productiemethode de beschikbaarheid van ge-embryoneerde kippeneieren een beperkende stap kan zijn voor de directe start van vaccinproductie, wordt er naarstig onderzoek verricht naar een flexibelere techniek, waarbij het mogelijk is om op elk gewenst moment grote hoeveelheden vaccin te gaan produceren. Solvay Pharmaceuticals heeft als eerste reeds aangetoond dat via een celkweek methode, een even werkzaam als veilig vaccin geproduceerd kan worden als op ge-embryoneerde eieren (Palache et al., 1997b).

De cellijn die hiervoor gebruikt wordt heet MDCK, wat staat voor Madin Darby Canine Kidney cell, die, zoals de naam al aangeeft, oorspronkelijk afkomstig is van een hondennier. Omdat deze cellijn nog niet eerder gebruikt is voor het produceren van humane (biologische) geneesmiddelen of vaccins, is deze cellijn vooraf uitgebreid getest op veiligheid volgens bestaande internationale eisen. Pas nadat al deze testen positief waren beoordeeld kon het klinisch ontwikkelingswerk beginnen. De eerste klinische proeven met het MDCK vaccin vonden al in 1995 plaats. De belangrijkste serologische gegevens van het MDCK vaccin staan samengevat in tabel 3 en zijn reeds eerder gepubliceerd (Palache et al., 1999b). Op basis van de positieve resultaten is een registratieprocedure voor een op zoogdiercellen gekweekt influenza vaccin in gang gezet. Evenals voor de andere nieuwe vaccins, neemt deze procedure een lange tijd in beslag en zal het nog een paar jaar duren voordat het op de Nederlandse markt beschikbaar zal zijn.

TABEL 3 SEROLOGISCHE DATA VAN 8 KLINISCHE STUDIES MET HET MDCK VACCIN IN VERSCHILLENDE STUDIEPOPULATIES zie ook Palache et al., 1999b.

STUDY	CONFORM CPMP CRITERIA	(SUB) TYPE VACCIN STAM	N	% MENSEN MET HI-ANTILICHAAM TITER > 40	GEMIDDELDE HI-TITER TOENAME	% EROCON-VERSIE OF 4-VOUDIGE HI-TITER STIJGING
MENSEN 18 TOT 60 JAAR OUD						
ALLEN	JA	A/H1N1	281	89.0	7.3	56.2
		A/H3N2	284	79.2	6.6	54.9
		B	281	85.1	8.3	64.1
1	JA	A/H1N1	57	91.2	36.5	82.5
		B	57	91.2	14.3	80.7
3	JA	A/H1N1	69	84.1	5.6	49.3
		A/H3N2	69	66.7	6.4	53.6
		B	69	79.2	7.4	59.4
4	JA	A/H1N1	60	88.3	10.1	70.0
		A/H3N2	60	81.7	8.9	63.3
		B	60	83.3	11.7	71.7
6*		A/H1N1	42	81.0	6.1	54.8
		A/H3N2	42	76.2	5.8	50.0
		B	42	73.8	5.7	50.0
7*		A/H1N1	39	100.0	1.9	20.5
		A/H3N2	39	66.7	5.0	43.6
		B	39	94.9	3.6	48.7
8*		A/H1N1	14	100.0	2.5	28.6
		A/H3N2	14	78.6	6.2	57.0
		B	14	100.0	13.1	21.4
MENSEN > 60 JAAR						
ALLEN	JA	A/H1N1	461	79.8	3.3	30.2
		A/H3N2	499	70.8	4.3	39.3
		B	461	83.3	3.8	45.6
2	JA	A/H1N1	61	85.2	13.2	72.1
		B	61	80.3	10.6	75.4
3	JA	A/H1N1	251	73.3	2.7	25.5
		A/H3N2	251	67.3	4.3	39.8
		B	251	80.1	4.1	42.2
5	JA	A/H1N1	60	90.0	1.6	8.3
		A/H3N2	60	85.0	2.6	20.0
		B	60	86.7	2.4	13.3
*GROEPSGROOTTE N < 50						



## REFERENTIES

- Ambrosch F, Fedson DS. Influenza vaccination in 29 countries. An update to 1997. *Pharmacoeconomics* 16 S1:47-54 (1999).
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et. al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N.Eng.J.Med.* 338:1405-1412 (1998).
- Claas ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF and Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet* 351:472-477 (1998).
- Conne P, Gauthey L, Vernet P, Althaus B, Que JU, Finkel B, Glück R and Cryz SJ. Immunogenicity of trivalent subunit versus virosome-formulated influenza vaccines in geriatric patients. *Vaccine* 15(15):1675-1679 (1998).
- Fedson DS, Wajda A, Nicol JP et. al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 270:1956-1961 (1993).
- Ghendon Y. Vaccinations against influenza viruses: Current status. In: *Viral Vaccines. Advances in biotechnological processes Volume 14*; 159-201. Mizrahi A editor. Wiley-Liss (1990).
- Glück R, Mischler R, Durrer P, Furer E, Lang AB, Herzog C, Cryz SJ Jr. Safety and immunogenicity of intranasally administered inactivated trivalent virosome-formulated influenza vaccine containing *Escherichia coli* heat-labile toxin as a mucosal adjuvant. *J Infect Dis* 181(3):1129-32 (2000).
- Gross PA, Hermogenes AW, Sachs HS et. al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Int. Med.* 123:518-527 (1995).
- Kilbourne ED. Live influenza virus vaccines: Promise and problems. "Influenza" (ISSN 1381-4540). Bulletin by the European Scientific Working group on Influenza (ESWI) issue 10:page 3 (1999).
- Martin, T., Gasparini, R., De Donato, S., Ambrozaitis, A., Schwarz, J., Crovari, P., Gravenstein, S., Sekulovich, R., Van Nest, G., Adair, S., Minutello, A., Podda, A., and Dekker, C. Enhanced immunogenicity of chiron biocine adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Conference Program book - Options for the control of influenza III* :51 (1996).
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 281:901-907 (1999).
- Nichol KL, Margolis KL, Wuonenma J et. al. The efficacy and cost-effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N.Eng.J.Med.* 331:778-784 (1994).
- Nichol KL et. al. Effectiveness of live, attenuated intranasal virus vaccine in healthy, working adults. *JAMA* 282:137-144 (1999).
- Palache AM. Influenza Vaccines: A reappraisal of their use. *Drugs* 54:841-856 (1997a).
- Palache, A.M., Brands, R., and van Scharrenburg, G.J.M. Immunogenicity and reactogenicity of influenza subunit vaccines produced in MDCK cells of fertilized chicken eggs. *The Journal of infectious diseases* 176(suppl 1):S20-S23 (1997b).
- Palache AM, de Bruijn IA, Nauta J. Influenza immunisation. Fifteen years' experience with a subunit influenza vaccine. *Journal Clin. Res.* 2:111-139 (1999a).
- Palache AM, Scheepers HSI, de Regt V, van Ewijk P, Baljet M, Brands R, van Scharrenburg GJM. Safety, reactogenicity and immunogenicity of Madin Darby Kidney Cell-derived inactivated influenza subunit vaccine. A meta-analysis of clinical studies. In: *Inactivated influenza vaccines prepared in cell culture. Developments in Biological Standardization Volume 8*. Brown F, Robertson JS, Schild GC, Wood JM editors (1999b).
- Potter J. et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J.Inf.Dis.* 175:1-6 (1997).

- Potter CW. *Chronicle of influenza pandemics. In: Textbook of influenza 3-18. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ editors. Blackwell Science (1998).*
- Tacken M, Van den Hoogen H, Tiersma W, de Bakker D, Braspenning J. *De influenzavaccinatiecampagne 1998 (in press).*
- Tyrell D. *Discovery of influenza viruses. In: Textbook of influenza 19-26. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ editors. Blackwell Science (1998).*
- Van Essen GA, Sorgdrager YCG, Salemink GW, Govaert ThME, Van den Hoogen JPH, Van der Laan JR. *NHG-Standaard influenza en influenza vaccinatie. In: NHG Standaarden voor de huisarts, deel II (red).*
- Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj). *Utrecht: Bunge, 179-187 Nederlands Huisartsen Genootschap (1996).*
- Van Essen GA, Kuyvenhoven MM, de Melker RA: *Why do healthy elderly people fail to comply with influenza vaccination? Age Ageing 26:275-279 (1997).*
- Watkins, J. *Effectiveness of influenza vaccination policy at targeting patients at high risk of complications during winter 1994-5. cross sectional survey. BMJ 315:1069-1070 (1997).*
- WHO: *Editorial Cell culture as a substrate for the production of influenza vaccines: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 73(4):431-435 (1995).*
- WHO: *Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. Geneva (February 1999).*
- Wilde JA. et. al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. JAMA 281:908-913 (1999).*

## WEBSITES EN NIEUWSBRIEVEN

WWW.OMS.B3E.JUSSIEU.FR/FLUNET/  
 WWW.CDC.GOV/NCIDOD/DISEASES/FLU/FLUVIRUS  
 WWW.EISS.ORG/PUBLIC/INDEX.HTM  
 WWW.ESWI.ORG

NIEUWSBRIEF INFLUENZA SURVEILLANCE. REDACTIESECRETARIAAT. CONNY KRUYSSSEN/ROBERT DIAS D'ULLOIS. NATIONAAL INFLUENZA CENTRUM. AFDELING VIROLOGIE, ERASMUS UNIVERSITEIT. POSTBUS 1738, 3000 DR ROTTERDAM



Patricia Vermeer (1947) studeerde geneeskunde in Leiden en specialiseerde zich in de sociale geneeskunde, tak jeugdgezondheidszorg, aan het toenmalige Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg (thans TNO-PG). In 1997 ronden zij de postacademische opleiding epidemiologie af (EMGO-VU). Zij werkte bijna 20 jaar als consultatiebureau-arts in Leiden en Den Haag. Daarnaast was zij 17 jaar docent medische vakken aan een opleiding voor verpleegkundigen en werkte vier jaar als epidemiologisch onderzoeker op een virologisch laboratorium. Patricia Vermeer werkt sinds 1993 als onderzoeker op de Afdeling Klinisch Onderzoek van het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu in Bilthoven.

## PE Vermeer-de Bondt

Bijwerkingen bestaan, helaas. Ook al voldoen geneesmiddelen aan de strengste eisen van werkzaamheid en veiligheid, geen middel is 100% effectief en geen middel is zonder bijwerkingen. Er moet een goede verhouding zijn tussen nut en nadeel. Dat geldt voor alle geneesmiddelen, voor elke handeling, ook voor vaccinaties. Wel hebben vaccins bijzondere aspecten, zeker die van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), die gevolg hebben voor de bewaking van de veiligheid. Het belang van bijwerkingen is in zekere zin relatief. Naarmate de te bestrijden ziekte wordt teruggedrongen zal de ernst ervan worden vergeten en het nut van vaccineren worden onderschat met overschatting van de bijwerkingen tot gevolg. In die zin is het succes van een vaccinatieprogramma zijn eigen vijand.

Onderstaand zal worden besproken hoe het onderzoek naar bijwerkingen van vaccins wordt verricht, wat de actuele inzichten zijn en welke gevolgen dit heeft voor contra-indicaties.

### BIJWERKING VERSUS POSTVACCINALE GEBEURTENIS

Niet alle verschijnselen na een vaccinatie zijn door die vaccinatie veroorzaakt. Om die reden wordt de neutrale term postvaccinale gebeurtenis of adverse event following immunisation (AEFI) gebruikt, die alle ongewenste verschijnselen na een vaccinatie omvat, ongeacht het oorzakelijk verband. In het bijwerkingen onderzoek van vaccins wordt juist uitgegaan van het bredere vangnet van adverse events in plaats van adverse reactions, omdat er zo meer kans is om nieuwe of onvermoede bijwerkingen en interacties op het spoor te komen.

Adverse events, zonder oorzakelijke relatie met de voorafgaande vaccinatie, kunnen daarnaast wel degelijk van belang zijn omdat deze het vertrouwen in het vaccin of vaccinatieprogramma kunnen schaden. Het afzien van verdere vaccinatie is ook een ongewenste nevenwerking!

### ONDERZOEK VAN BIJWERKINGEN

Het klinische preregistratie onderzoek geeft goed zicht op de veel voorkomende en acuut optredende ongewenste verschijnselen van vaccinaties. Soms zijn die zodanig dat het middel niet op de markt komt. Maar ook van middelen die geregistreerd zijn, is de informatie over bijwerkingen beperkt, omdat de fase 1, 2, 3 onderzoeken beperkt van omvang en duur zijn en nooit alle mogelijke bijwerkingen aan het licht te brengen. Daarom is voortdurende bijwerkingen bewaking van geregistreerde middelen nodig (postmarketing surveillance, PMS, zie kader). Hiermee kunnen gegevens verkregen worden over bijwerkingen die in het preregistratie onderzoek niet aan het licht kunnen komen, zoals zeldzame en lange termijn effecten, overdosering en bijzondere interacties.

POSTMARKETING ONDERZOEK VAN VACCINS:  
ZELDZAME BIJWERKINGEN  
BIJWERKINGEN OP DE LANGE DUUR  
INTERACTIES  
OVERDOSERING  
BIJWERKINGEN IN BIJZONDERE (SUB) POPULATIES  
NIEUWE TOEPASSINGEN OF INTERVENTIES

POSTREGISTRATIE ONDERZOEK VAN VACCINS:  
PASSIEVE SURVEILLANCE OP BASIS VAN SPONTANE MELDINGEN  
ACTIEVE SURVEILLANCE OP BASIS VAN METINGEN  
MODELLERING MET GEBRUIKMAKING VAN REKENMODELLEN  
GECONTROLEERD EN ANDER SYSTEMATISCH ONDERZOEK  
META-ANALYSES

Het postregistratie onderzoek naar bijwerkingen kan op verschillende manieren worden verricht, zowel uitgaande van spontane meldingen als van actieve opsporing (zie kader). Daarnaast zijn er diverse vormen van gecontroleerd en ander systematisch onderzoek mogelijk naar o.a. relatieve of attributieve risico's en risicofactoren. Systematisch onderzoek al dan niet met gebruik van databases en datalinkage procedures en nieuwe epidemiologische en statistische technieken hebben de kennis over (vermeende) bijwerkingen van vaccins de laatste jaren vergroot. Meta-analyses met weging van kwaliteit van onderzoek zijn ook in opkomst.

#### PASSIEVE BEWAKING

Passieve bijwerkingen bewaking, uitgaande van vrijwillige/spontane meldingen is de ruggegraat van de PMS met signaaldetectie als belangrijke functie. Maar meer dan hypothese genererend kan een dergelijk op casuïstiek gebaseerd systeem niet zijn, ook al zijn er indrukwekkende patiëntenseries uitgekomen. Nader systematisch onderzoek blijft nodig zijn om de hypothese te bevestigen.

Passieve systemen hebben immers een aantal inherente beperkingen, zoals (selectieve) onderrapportage en allerlei vormen van bias die een vertekend beeld kunnen opleveren. Binnen de passieve surveillance systemen kan echter ook de kwaliteit verbeterd worden. In de eerste plaats het bevorderen van meldgedrag. Daarnaast uniformering van criteria en begrippen met hantering van case definities, dataverificatie en dergelijke. Registratie van adverse events op basis van symptomen (laag aggregatieniveau) is te prefereren boven melding en vastlegging op basis van diagnose of betrokken orgaansysteem (hoog aggregatieniveau) om opsplitsen in subgroepen mogelijk te laten blijven.

Dat geldt ook voor nauwkeurige specificatie van het betrokken geneesmiddel, niet alleen op generieke naam, maar met exacte vermelding van actieve stof en hulpstoffen, dosering en toedieningswijze en lotnummer. Bijwerkingen kunnen immers ook hierin hun herkomst hebben. Dat geldt eveneens voor volledige vermelding

van alle co-medicatie, inclusief de zelfmedicatie, en voor bestaande of vermoede nevenaandoeningen. Binnen passieve systemen kunnen groepsvergelijkingen zo risicoverschillen aan het licht brengen.

## BIJSLUITERS

Een probleem is de toenemend defensief gestelde bijsluiters. Hierbij zijn onder mogelijke bijwerkingen een schier eindeloze rij van verschijnselen opgenomen die na gebruik zijn waargenomen, met als voornaamste doel het vrijwaren van de fabrikant van aansprakelijkheid. Een bezwaar ervan is niet alleen dat zo'n lange rij in feite non-informatie is, waarbij aan het criterium van causaliteit niet hoeft te zijn voldaan. Maar dergelijke opsommingen hebben ook hun weerslag op passieve bijwerkingen surveillance systemen. Enerzijds geldt vaak als criterium dat alleen niet in de bijsluiters genoemde bijwerkingen hoeven te worden gemeld. Anderzijds beïnvloedt het de causaliteitsbeoordeling van een verschijnsel; het wordt immers in de bijsluiter als bijwerking genoemd. Hierdoor kan een moeilijk te doorbreken cirkelredenering ontstaan, die tot misvattingen kan leiden. Niet alleen de Amerikaanse (afgeleide) producten maar toenemend ook de Europese bijsluiters lijden meer en meer aan dit euvel; ook voor dosering of schema verliest de bijsluiter aan duidelijkheid.

Niet alleen professionals kunnen zich zo laten misleiden maar in deze tijd van toegankelijkheid van informatie ook patiënten.

## BIJWERKINGBEWAKING VAN HET RIJKSVACCINATIE-PROGRAMMA

Bewaking van de veiligheid van het RVP stelt andere eisen dan die van bijvoorbeeld hoofdpijn poeders en niet alleen omdat het gaat om vaccins die biologische producten zijn en een onomkeerbare invloed hebben in het lichaam. Het zijn preventieve middelen die aan zeer jonge kinderen worden gegeven waarbij er naast het individuele belang ook een sterk volksgezondheidsbelang is. De leeftijden waarop de RVP vaccins worden gegeven kennen vele leeftijdsspecifieke, ook ernstige, aandoeningen die alleen al op toevalsbasis nogal eens na vaccinatie zullen optreden. Ook zijn er echte bijwerkingen, veelal niet ernstig maar wel vervelend. Er zijn ook enkele bijzondere leeftijdsspecifieke bijwerkingen. Daarbij is uitwijken naar een ander middel zelden mogelijk. Daarom is zorgvuldige analyse van wat zich precies heeft voorgedaan, met zorgvuldige beoordeling van ernst en causaal verband, nodig is om onterechte contra-indicaties te voorkomen. Dit alles eist specifieke kennis en deskundigheid.

KENMERKEN VAN VACCINS VAN HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA:	
PREVENTIEF	VOLKSGEZONDHEID
GEZONDE MENSEN	FREQUENTE BIJWERKINGEN
JONGE KINDEREN	TALLOZE COÏNCIDENTELE ZIEKTEBEELDEN
PROGRAMMATISCH	GEEN GOEDE ALTERNATIEVEN
MORELE DWANG	ONRUST VANUIT KRITISCHE GROEPEN
INDIVIDUEEL	

Goede bijwerkingenbewaking van een vaccinatieprogramma is van groot belang voor het vertrouwen in het programma. In de landen om ons heen is te zien wat een daling van de vaccinatie graad voor gevaren heeft, met terugkeer van (epidemieën van) ziekte. In Nederland heeft dat besef al in 1962, met de introductie van het gecombineerde DKTP vaccin, geleid tot instellen van een systematische bewaking van de bijwerkingen door het RIVM. Het was daarmee voor op de rest van de wereld.

Sinds 1984 wordt de bijwerkingenbewaking van het RVP gedaan in nauwe samenwerking met de Gezondheidsraad (GR), die een onafhankelijke herbeoordeling van de meldingen doet; de GR adviseert de minister jaarlijks over de veiligheid van het RVP.

Het Nederlandse bewakingssysteem is een passief meldingssysteem met een aantal sterke kanten (tabel 1) Het meldgedrag wordt actief bevorderd en er zijn ruime en duidelijke meldcriteria. Er is verificatie en zonodig aanvulling van de meldgegevens, en diagnoses en causaliteitsbeoordeling aan de hand van criteria. Het meldgedrag is goed, niet in de laatste plaats door de inbedding van het RVP in de jeugdgezondheidszorg, met een evenwichtige landelijke spreiding. Het systeem biedt meer dan louter signaaldetectie.

TABEL 1 STERKE KANTEN VAN HET RVP BIJWERKINGEN BEWAKINGSSYSTEEM.

RVP in Jeugdgezondheidszorg	Laagdrempelige 24-uurs telefoondienst
Melding en overleg tegelijk	Goed meldgedrag
Systematische gegevens	Centrale registratie en beoordeling
Verificatie symptomen en andere gegevens	Landelijke dekking
Eigen diagnoses volgens case definities	Noemergegevens
Causaliteitsbeoordeling	Melding van lotnummers
Trendanalyse door deskundigen	Melding op naam
Groepsanalyse per diagnose, vaccin	Onderrapportage beperkt
Follow-up onderzoek, lange termijn effect	
Herbeoordeling door Gezondheidsraad	



Er wordt gewerkt aan verdere verbeteringen in de kwaliteit van de data, in de verwerkingsmogelijkheden en in gericht onderzoek. Daarnaast wordt er middels internationale samenwerking gewerkt aan uniformering van case definities en uitwisseling en aggregatie van gegevens. Voor zeldzame postvaccinale gebeurtenissen is systematisch onderzoek over de landsgrenzen heen noodzakelijk. Alleen signaaldetectie is dan onvoldoende. Signalen als gegenereerd door anti-vaccinatie bewegingen maar ook die uit de casuïstische medische literatuur kunnen met de huidige WHO/Uppsala en EU geneesmiddelenbewakingsystemen niet worden onderzocht. Binnen een EU project zullen de mogelijkheden voor bundeling van bestaande en te ontwerpen bewakingsactiviteiten van vaccinatieprogramma's worden onderzocht. Onlangs is er ook vanuit Canada op gewezen op het belang van dergelijke veiligheidsbewaking als aparte activiteit tussen die van andere (curatieve) geneesmiddelen.

## INDELING VAN POSTVACCINALE VERSCHIJNSELEN

ADVERSE EVENTS KUNNEN WORDEN ONDERSCHIEDEN IN VIER SUBGROEPEN (WHO).

- INTRINSIEKE EFFECTEN VAN VACCIN OF VACCINATIE;
- VACCIN(ATIE) GEPOTENTIEERDE VERSCHIJNSELEN;
- UITVOERINGS-OF PROGRAMMATISCHE FOUTEN;
- COINCIDENTELE GEBEURTENISSEN

Intrinsieke effecten zijn de echte bijwerkingen, die toe te schrijven zijn aan bepaalde bestanddelen van het vaccin, als bijproduct van de werking optreden of het directe gevolg zijn van de toedieningshandeling. Voorbeelden zijn lokale klachten, koorts, en exantheem bij BMR. Daarnaast zijn er door het vaccin of vaccinatie geprovoceerde gebeurtenissen die optreden als gevolg van een specifieke persoonlijke gevoeligheid of risicofactor. Koortsstuip bij daarvoor gevoelige kinderen of een spierbloeding bij gestoorde stolling bijvoorbeeld. Bijzondere aandacht krijgen ook de zogenaamde programmatic errors, die ontstaan door tekortkomingen in de toediening of uitvoering van het programma. Gevolgen van niet steriel injectiemateriaal of van verkeerde injectieplaats, of mogelijk ook onwerkzaamheid als gevolg van coldchainfalen.

De laatste groep omvat coïncidentele gebeurtenissen, die niets met de vaccinatie te maken hebben, maar op toevalsbasis er wel (vlak) na optreden. Deze verschijnselen zouden ook zijn opgetreden zonder de voorafgaande vaccinatie. Voorbeelden hiervan zijn onuitputtelijk. Soms zal echter hun beloop ervan wel beïnvloed kunnen worden omdat onterechte toeschrijving aan de vaccinatie noodzakelijke behandeling heeft vertraagd.

Bovenstaande indeling van postvaccinale gebeurtenissen is nuttig omdat het zicht geeft op het ontstaansmechanisme. Dat bevordert goede voorlichting aan toedieners en gebruikers, en kan leiden tot gerichte preventie van bijwerkingen.

## CAUSALITEITSBEOORDELING

Een gedegen beoordeling van oorzakelijk verband is van belang omdat onjuiste classificering gevolgen kan hebben voor vervolghandeling. Voor middelen als vaccins waarvoor vaak geen alternatieve interventie voorhanden is, dringt dit nog meer. In geval van programmatisch toegediende vaccins kunnen vermeende bijwerkingen tevens het vertrouwen in het programma schaden en is er daarmee naast een individueel belang ook een volksgezondheidsbelang.

Alles wat zich in het leven voordoet kan ook optreden na een vaccinatie. Om de mate van oorzakelijk verband te kunnen beoordelen is het in de eerste plaats nodig om vast te stellen wat zich precies en wanneer bij iemand heeft voorgedaan. Daarbij worden naast diagnose ook de ernst en het interval en duur vastgesteld. Daarna volgt een beoordeling van het oorzakelijke verband met de vaccinatie met “meeneming” van onderliggende en predisponerende factoren. Hiervoor is gedegen epidemiologische, etiologische en differentiaal-diagnostische kennis van belang. De aard van het vaccin (dood of levend) en de samenstelling ervan bepalen welke bijwerkingen kunnen optreden en binnen welke termijn dat zal kunnen zijn. Aan de hand van een puntenlijst wordt de causale samenhang van de gebeurtenis met de vaccinatie bepaald (tabel 2a). Daarbij wordt de kans ingeschat dat het vaccin /de vaccinatie er inderdaad de oorzaak van is. Of een verschijnsel is opgenomen in de bijsluiters als mogelijke bijwerking (zie eerder) of dat erin de medische literatuur over is gerapporteerd in de vorm van patiëntenbeschrijving, draagt weinig bij aan de causaliteitsbeoordeling. Wel natuurlijk gegevens uit gecontroleerd onderzoek.

TABEL 2A WEEGPUNTEN IN DE CAUSALITEITSBEOORDELING VAN VACCINBIJWERKINGEN

Diagnose met ernst en duur
Interval
Biologische plausibiliteit
Specificiteit
Aanwijzingen voor andere oorzaken
Bewijzen voor vaccinatie als oorzaak
Onderliggende ziekte/problematiek
Comedicatie

De causaliteit kan daarbij in 6 categorieën worden ingedeeld (tabel 2b). Het oorzakelijk verband zal als ‘zeker’ worden beoordeeld als er bewijs is voor de betrokkenheid van het vaccin in het ontstaan van de verschijnselen of als andere oorzaken uitgesloten zijn en de verschijnselen zeer specifiek zijn, met optreden binnen een passend interval. Als hier niet aan wordt voldaan zal het causale verband als ‘waarschijnlijk’ worden geclassificeerd als aanwijzingen voor andere oorzaken ontbreken, er een goed voorstelbaar pathofysiologisch mechanisme is en het interval passend is. Zijn er aanwijzingen voor andere oorzaken van de verschijnselen of is het interval aan de ruime of krappe kant of zijn de verschijnselen minder specifiek

TABEL 2B CRITERIA VOOR DE MATE VAN CAUSAAL VERBAND TUSSEN BIJWERKING EN VACCIN:

1 ZEKER	Betrokkenheid vaccin(atie) staat vast door laboratoriumbewijs of monospecificiteit van het verschijnsel
2 WAARSCHIJNLIJK	Betrokkenheid vaccin(atie) is aan te nemen, bij passend interval, biologische plausibiliteit en positieve aanwijzingen voor verband, naast afwezigheid andere oorzaken
3 MOGELIJK	Betrokkenheid vaccin(atie) kan bestaan, gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit, maar er zijn tevens aanwijzingen voor andere oorzaken
4 ONWAARSCHIJNLIJK	Andere mogelijke oorzaken zijn aangetoond of aannemelijk gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit
5 NIET TE BEOORDELEN	De beschikbare gegevens laten beoordeling niet toe
6 GEEN	Andere oorzaak aangetoond of verkeerde chronologie

dan volgt classificatie als ‘mogelijk’. In deze drie gevallen wordt uitgegaan van een bijwerking. Daarnaast kan het causale verband als ‘onwaarschijnlijk’ of ‘afwezig’ worden beoordeeld. Het betreft dan geen bijwerking maar een coïncidentele gebeurtenis. In geval aard en betrouwbaarheid van de gegevens het stellen van een (werk)diagnose met causaliteitsbeoordeling niet goed genoeg mogelijk maken volgt opname in categorie 5 ‘niet te beoordelen’.

## HUIDIGE INZICHTEN IN BIJWERKINGEN VAN DE RVP VACCINS

De aard van een vaccin (dood of levend) is bepalend voor de verwachte (patronen van) bijwerkingen. Daarnaast de precieze samenstelling en de leeftijd van de enteling.

### POSTVACCINALE REACTIES VEROORZAAKT DOOR ‘DODE’ VACCINS

De lokale reacties na DKTP, DTP en Hib vaccinatie hebben meestal de klassieke ontstekingsverschijnselen: roodheid, zwelling, warmte, pijn, functieverlies. Sporadisch worden na vaccinatie abscessen gezien, die meestal bacterieel zijn. Algemene verschijnselen na DTP en Hib vaccinatie zijn als regel mild en komen niet vaak voor. Ze worden vooral na het kinkhoest-component bevattende DKTP-vaccin gezien. Koorts, huilen, geprikkeld gedrag of juist overmatig slapen zijn bekende verschijnselen. Globaal kan gesteld worden dat circa de helft van de kinderen daar in meer of mindere mate last van heeft.

Veel minder frequent komen ‘persistent screaming’, collaps-reacties en convulsies voor. Ook huidverschijnselen als urticaria, petechiën en exantheem worden wel gemeld, maar deze zijn zelden ernstig en nogal eens is het causale verband speculatief. Bedreigende acute reacties komen niet voor.

‘Persistent screaming’ wordt gedefinieerd als ontroostbaar hard huilen (gillen, gieren, krijsen) dat (eventueel met kleine onderbrekingen) langer dan drie uur

aanhoudt. Collapsreacties komen bij 1 op de 2.000 tot 3.000 kinderen voor, overwegend na de eerste DKTP-vaccinatie. Bij de collaps treedt plotselinge bewustzijnsdaling op die gepaard gaat met intense bleekheid en spierslapt (ook wel 'hypotonic-hyporesponsive episode' genoemd). Hoewel collaps er dramatisch uitziet en op de omstanders diepe indruk maakt, is de prognose goed met spontaan herstel zonder restverschijnselen. Verreweg de meeste gevallen van collaps komen tussen 1 en 8 uur na de vaccinatie voor. Het gaat om een vasovegetatief verschijnsel, maar een precies oorzakelijk mechanisme is niet bekend. De reactie wordt toegeschreven aan de K component van het DKTP vaccin, waarbij vaso-actieve (ontstekings) mediators en het onrijpe regelsysteem een rol spelen. Collaps komt ook voor na andere vaccins of zonder dat er is geënt. Het beeld ontstaat nogal eens in aansluiting op heftig huilen, pijnprikkels of na de voeding of braken. Ook blauwe breath-holdingspells komen voor.

Flauwvallen in meer directe aansluiting op de vaccinaties is bij de kleinste kinderen minder frequent. Dat wordt een enkele keer gezien bij kleuters en vooral bij schoolkinderen. Convulsies komen bij 1 op de 2.000 tot 10.000 kinderen voor, meestal op de dag van enting, veel minder vaak op de tweede of derde dag. Ze hebben veelal het karakter van gewone koortsstuipen (korte duur (<15 minuten), symmetrisch en zonder herhaling in dezelfde koortsperiode). Ze treden vooral op na de vierde vaccinaties. Bij de jongere kinderen (na de eerste drie DKTP-vaccinaties) zijn convulsies heel zeldzaam en gaan ze meestal niet gepaard met koorts. Van afebriële convulsies is het verband met de vaccinaties niet aangetoond; de koortsstuipen kunnen wel (afhankelijk van het interval) door de koorts van de vaccinaties worden uitgelokt.

Encefalopathie treedt na kinkhoestvaccinatie zeer zelden op. In Engeland bleek het risico van het optreden daarvan ongeveer 1 op 300.000 tot 1.000.000 kinkhoestentingen. Bij de getroffen kinderen bleek vaak een duidelijke andere oorzaak van de encefalopathie aanwijsbaar, zoals een virusinfectie of een ontregeling van de stofwisseling of het syndroom van Reye. De niet aan een andere oorzaak toe te schrijven gevallen kenden een restloos herstel. Volgens de huidige internationale inzichten veroorzaakt kinkhoestvaccinatie geen blijvende neurologische schade en beïnvloedt het zich ontwikkelende neurologische ziektebeelden niet negatief.

Blauwe en/of rood verkleurde benen worden de laatste tijd meer gemeld. De verschijnselen zijn niet beperkt tot rond de prikplek, maar meer diffuus aanwezig en meestal beiderzijds, soms van de navel af naar beneden. De klachten ontstaan plotseling circa 3-4 uur na de enting en gaan nogal eens gepaard met heftig huilen. Zonder therapie verdwijnen de verschijnselen. Soms ontstaan petechiën. Het pathofysiologisch mechanisme is onduidelijk, maar er wordt niet uitgegaan van een allergisch-immunologisch mechanisme. Ook hier gaat het waarschijnlijk om een vasovegetatief verschijnsel, met voorkomen het meest frequent na de eerste prikken. De herhalingskans is klein.

Sinds de opnemings van de Hib-vaccinatie in het RVP wordt de beoordeling van postvaccinale verschijnselen ingewikkelder, een probleem dat in wezen ook al optreedt bij combinatie preparaten met meerdere componenten, als DKTP, DTP

en BMR. Bij lokale reacties is bij gelijktijdige toediening van twee dode vaccins de oorzakelijke factor wel te onderscheiden, omdat men op verschillende plaatsen vaccineert (waarbij men dan wel achteraf nog zeker moet weten wat waar werd gespoten!). Maar voor algemene verschijnselen is dit onderscheid niet mogelijk. Bij de combinatie van DKTP ('dood') en BMR ('levend') kan dit wel op grond van de verschillende intervallen tussen vaccinatie en het optreden van verschijnselen. Omdat Hib-vaccin apart niet veel bijwerkingen veroorzaakt, is het zeer aannemelijk dat de algemene verschijnselen na gelijktijdige toediening van Hib- en DKTP-vaccin door de (aanwezigheid van de) kinkhoestcomponent van het DKTP-vaccin worden overheerst.

**POSTVACCINALE REACTIES VEROORZAAKT DOOR 'LEVENDE' VACCINS**  
Bijwerkingen van levende vaccins worden overwegend bepaald door de infectiever-schijnselen die het vaccinvirus kan veroorzaken. In vergelijking met een infectie door een 'wilde' virusstam wordt met vaccinatie een minder ernstige vorm van de desbetreffende infectieziekte uitgelokt ('vaccinitis'). Levende vaccins moeten 'aanslaan', en er is tijd nodig voor vermeerdering van de ziektekiemen. Zo kan men na BMR-vaccinatie de op viremie berustende symptomen na een incubatieperiode van tenminste 5 tot uiterlijk 21 dagen verwachten (de meeste in de tweede week). De complicaties die door wilde mazelen-, bof- of rubellavirusinfectie kunnen worden veroorzaakt, komen na BMR vaccinatie niet of uiterst zelden voor. Minder dan 5% van de kinderen heeft, meestal milde, klachten van hangerigheid, koorts en/of vlekjes.

Bij injectie geeft het BMR vaccin een stekend branderig gevoel, dat slechts heel kort duurt. Het wordt veroorzaakt door de hoge zuurgraad en de hoge concentratie van het vaccin. Net als bij de vierde DKTP/Hib vaccinatie kan door BMR vaccinatie bij daarvoor gevoelige kinderen een koortsstuip worden uitgelokt; dit treedt bij circa 1 op de 10.000 kinderen op, bij koorts tijdens de viremische fase.

Gewrichtsklachten zijn uitermate zeldzaam en worden vooral gezien bij volwassen vrouwen, en worden dan toegeschreven aan de rubella component.

Bedreigende allergische reacties als bijvoorbeeld anafylactische shock komen in Nederland niet voor. Een enkele keer zijn er (net als na DKTP en Hib) acute huid-verschijnselen, met (ook zonder interventie) spontaan herstel.

Van het alleen bij risicogroepen toegediende Hepatitis B vaccin zijn geen specifieke bijwerkingen opgevallen. BCG vaccin, ook alleen bij speciale groepen toegepast, kan problemen geven bij onderliggende immunestoornissen of een enkele keer leiden tot langdurende lokale verschijnselen.

## ENKELE MISVATTINGEN OVER RISICO'S VAN VACCINEREN

In de brochures en websites van anti-vaccinatie groeperingen worden tal van ziekte-beelden aan vaccinaties toegeschreven. Ook uit de medische literatuur komen wel eens signalen van mogelijke bijwerkingen naar boven. Vanzelfsprekend is het van belang om elk serieus signaal te onderzoeken. Voor rota vaccin leidde dit tot het

weer intrekken van de registratie, maar meestal blijken gelukkig de vermeende verbanden niet te bestaan. Hieronder enkele opmerkingen in dit kader.

Combinatie vaccins of meerdere prikken tegelijk leiden niet tot meer of ernstiger bijwerkingen en vormen geen overbelasting van het immuunsysteem. Het immuunsysteem is door de bank genomen elke dag in de weer met een groot veelvoud aan antigenen. Door vaccincomponenten te combineren wordt het aantal ziektedagen door bijwerkingen eerder verminderd, terwijl ook de ernst van de verschijnselen niet toeneemt.

Er treedt evenmin na vaccinatie een periode van verminderde weerstand of verhoogde vatbaarheid op. In tegendeel, de kans op banale maag- en luchtweg-infecties en die op invasieve bacteriële infecties blijkt in de periode volgend op vaccinatie zelfs afgenomen te zijn. Ook het vaccineren tijdens (incubatie)tijd van ziekte leidt niet tot heftiger ziekteverschijnselen of meer bijwerkingen; wel kunnen er in de postvaccinale periode meer duidingproblemen optreden.

Er zijn uit epidemiologische onderzoek geen aanwijzingen gekomen dat vaccineren leidt tot een toename van allergieën of dat er een verhoogde kans is op gedragsproblematiek. Ook de gesignaleerde toename van diabetes mellitus blijkt niet te berusten op een verandering in het vaccinatieprogramma.

## CONTRA-INDICATIES

Contra-indicaties zijn redenen om een vaccin niet toe te dienen. Om bijwerkingen te voorkomen kunnen contra-indicaties worden gesteld. Bij het hanteren van contra-indicaties moet altijd een afweging worden gemaakt tussen enerzijds de mogelijke nadelen van de vaccinatie (zoals bijwerkingen) en anderzijds de risico's van het niet geven van een vaccinatie en het daardoor mogelijk oplopen van de ziekte en de complicaties ervan. Hierbij spelen naast de epidemiologie van de te bestrijden ziekten ook andere factoren een belangrijke rol, zoals (alternatieve) behandel- of preventie mogelijkheden, alsmede sociale factoren en onderliggende ziekten, nieuwe inzichten, en toegenomen kennis (zie tabel 3)

Veranderingen in deze factoren maken dat ook algemeen geformuleerde en als absoluut gehanteerde contra-indicaties worden bijgesteld. Onderscheid tussen absolute en relatieve contra-indicaties is kunstmatig; er is een glijdende overgang en in beide gevallen is de contra-indicatie resultante van een proces van weging.

Dat kan zowel gelden voor het individu als voor de (doel)populatie. Zo kan een epidemie reden zijn de indicatie te verruimen of het leeftijdschema te vervroegen. Een specifieke risicofactor of nevenziekte kan ertoe leiden dat een anderszins niet geïndiceerd vaccin wel wordt toegediend, of omgekeerd dat het risico van het vaccin groter wordt geacht dan het nut. Ook kan het zijn dat resistentieontwikkeling van een bacterie tegen antibiotica leidt tot nieuwe vaccins of nieuwe doelgroepen. Denkbaar is dat bij beschikbaar komen van nieuwe antivirale middelen een bestaand vaccin zijn indicatie verliest of dat bij eradicatie van de ziekte vaccinatie wordt afgeschaft. Binnen de nabije toekomst is zijn er in Nederland geen grote verschuivingen te verwachten, zeker niet in de programmatisch gebruikte vaccins,

TABEL 3 BALANS VAN DE VOOR- EN NADELEN VAN VACCINATIE.

ZIEKTE	VACCINATIE
Kans op ziekte	
Ernst ziekte	
Kans op complicaties	Kans op bijwerkingen
Ernst complicaties	Eernst bijwerkingen
Kans op restverschijnselen	Kans op restverschijnselen
Ernst restverschijnselen	Ernst restverschijnselen
Behandel mogelijkheden	Behandel mogelijkheden
Risico behandeling	Risico behandeling
Alternatieve preventiemogelijkheden	Effectiviteit vaccin

behalve de invoering van een boostervaccinatie met kinkhoestvaccin op de kleuterleeftijd. Per kind kan de afweging van nut en nadeel anders zijn, en daarmee is het hanteren van contra-indicaties tot op zekere hoogte flexibel. Een eenmaal gestelde contra-indicatie dient bij elke gelegenheid aan een (individuele) heroverweging te worden onderworpen, op basis van de actuele situatie, kennis en inzichten. Alleen al om goed contra-indicaties te bepalen moeten bijwerkingen worden onderzocht. Het (ten onrechte) onthouden van een vaccin als gevolg van een opgetreden bijwerking, met daardoor risico op ziekte is ook als bijwerking te beschouwen.

In de therapeutische sfeer wordt gewerkt aan anti-aids vaccins en diverse tumor vaccins. Ook in de curatieve sfeer valt de immuunmodellering met bv anti-reuma vaccins. Op termijn is denkbaar dat iets dergelijks ook in de preventieve geneeskunde een plaats krijgt, maar vooralsnog op zeer beperkte specifieke indicatie, bijvoorbeeld ter voorkoming van auto-immuunziekten of allergie. Werkzame malaria vaccins of een preventief aids-vaccin is nog toekomstmuziek.

#### CONTRA-INDICATIES VOOR HET DKTP VACCIN

In de loop der jaren zijn voor de kinkhoestcomponent van DKTP diverse contra-indicaties verlaten, zoals prematuriteit, leeftijd onder drie maanden, convulsies bij eerstegraads familieleden en koorts boven 40.5°C of persistent screaming na eerdere vaccinatie.

De laatste jaren is eveneens een verschuiving opgetreden in de eertijds als absoluut gehanteerde contra-indicatie van collapsreactie na DKTP-vaccinatie. Ook in de Verenigde Staten is collaps geen contra-indicatie meer, maar (reden tot) voorzorg. Medebepalend is hierin de onschuld van de reactie, hoe bedreigend die ook oogt, en de zeer kleine herhalingskans bij doorvaccineren. Hetzelfde geldt voor convulsies. Na symptomatische convulsies gelden nu ook koortsconvulsies niet meer als contra-indicatie. De herhalingskans na vaccinatie is niet groot, bovendien kan overwogen worden door voorzorgen de kans op koorts te verkleinen.

Nu algemeen wordt aangenomen dat kinkhoestvaccinatie geen blijvende neurologische schade veroorzaakt, is de contra-indicatie bij epilepsie vervallen. De kans

op insulsten na DKTP-vaccinatie is niet zoveel groter, terwijl kinkhoestziekte mogelijk ernstiger complicaties geeft. Ook kinderen met (mogelijke) tubereuze sclerose zijn gebaat bij kinkhoestvaccinatie; onderzoek heeft bovendien uitgewezen dat enting geen invloed heeft op ernst of progressie van het beeld. Een enkele keer zal vaccinatie worden uitgesteld tor duidelijkheid is verkregen over het onderliggende ziektebeeld. Hiermee wordt dan voorkomen dat de vaccinatie de 'schuld' krijgt van wat zich onvermijdelijk aan het ontwikkelen is. Dit is mogelijk in het belang van het programma, maar het is de vraag of dit in het belang is van het kind, dat immers langer vatbaar blijft.

#### CONTRA-INDICATIES VOOR HET DTP VACCIN

Voor het DTP-vaccin gelden geen specifieke contra-indicaties. Anafylactische en andere allergische reacties komen voor zover bekend niet voor.

#### CONTRA-INDICATIE VOOR HET HIB VACCIN

Er zijn geen specifieke contra-indicaties voor dit vaccin bekend.

#### CONTRA-INDICATIES VOOR HET BMR VACCIN

Specifieke contra-indicaties voor het BMR-vaccin zijn zeldzaam. Bij cellulaire afweerstoornissen ten gevolge van ziekte of behandeling is het BMR vaccin gecontra-indiceerd omdat het een 'levend' vaccin is. Kinderen met een asymptomatische HIV infectie kunnen het BMR vaccin in de gebruikelijke setting ontvangen.

Zwangeren worden niet met BMR gevaccineerd; dit kan een aandachtspunt zijn bij een vertraagd schema in het vaccinatieprogramma voor asielzoekers. Het geven van borstvoeding is geen contra-indicatie.

Recente toediening van bloed, plasma of immunoglobulinepreparaten verhindert het aanslaan van levende virus vaccins voor de duur van 3-6 maanden (afhankelijk van het preparaat en de hoeveelheid). De vaccinatie zal uitgesteld of herhaald moeten worden.

Vroeger gold overgevoeligheid voor neomycine als contra-indicatie, maar het momenteel in het RVP gebruikte BMR-vaccin bevat dit antibioticum niet meer. Een allergie voor kippenei-eiwit is evenmin een contra-indicatie. Ook kinderen met heftige reacties op ei kunnen het vaccin in de gewone setting ontvangen. Speciale voorzorgen zijn niet nodig. Acute reacties op de vaccinatie zijn zeer zeldzaam en blijven veelal beperkt tot huidverschijnselen. De kans hierop is niet verhoogd bij kinderen met een kippenei-eiwitovergevoeligheid. Positieve huidtesten op ei of vaccin of een positieve RAST hebben geen voorspellende waarde ten aanzien van de reactie op vaccinatie en leiden alleen tot onnodig uitstel of afstel. Er wordt geadviseerd tegen gefractioneerde toediening.

#### TIJDELIJKE CONTRA-INDICATIES OF ENIG UITSTEL VAN VACCINATIE

Bepaalde omstandigheden of twijfel over het al dan niet bestaan van een contraindicatie kunnen enig uitstel van de voorgenomen vaccinatie nodig maken. Dit kan het geval zijn bij ernstige infecties, onbegrepen koorts of ziekte in het gezin. Deze



richtlijnen zijn moeilijk nader te preciseren voor wat betreft de ernst. De beoordeling is wat subjectief en hangt verder sterk af van de betrokken ziekte en individuele kindfactoren. Bij waterpokkencontact is uitstel veelal onnodig. Bij een mazelencontact kan bij snelle enting nog de ziekte voorkomen worden; ook bij kinkhoest in de omgeving is zo snel mogelijk vaccineren aangewezen.

Ook zullen soms andere (sociale) factoren enig uitstel van de vaccinaties billijken, hoewel bij goede anticipatie hierop een ander schema met bijvoorbeeld eerdere start te prefereren is.

Over het algemeen kan het kind zodra het is hersteld worden gevaccineerd; het is niet nodig te wachten tot het kind een weeklang koortsvrij is. Na chirurgische ingrepen is het niet nodig de vaccinaties lang uit te stellen; zodra het risico van postoperatieve complicaties voorbij is, kan weer gevaccineerd worden. Er dient gewaakt te worden voor te lang uitstel en onterechte contraïndicaties.

## PREVENTIE EN BEHANDELING VAN BIJWERKINGEN

Naast het juist hanteren van indicatie en contraïndicaties zijn er nog andere methoden om de kans op en de ernst van bijwerkingen te verminderen. In de eerste plaats een goede vaccinatietechniek en daarnaast een goede voorlichting en advisering. Frequent voorkomende postvaccinale verschijnselen, zoals eerder zijn genoemd, kunnen ook bij een juiste injectietechniek bij vrijwel alle kinderen in meer of mindere mate optreden en ouders verontrusten. Geen enkel vaccin is immers zonder bijwerkingen. Het is dan ook belangrijk om dit met ouders te bespreken. Wat vanuit medische optiek als een niet ernstige reactie geldt, kan voor ouders en kinderen een hoogst onaangename ervaring betekenen. Dit zal in sterkere mate het geval zijn als het aan goede voorlichting heeft ontbroken. Daar waar er onvoldoende kennis is van de ernst van de te bestrijden ziekte zal de subjectieve beleving van bijwerkingen groter worden.

Door zorgvuldige techniek van toediening kan gezorgd worden voor beperking van de lokale bijwerkingen ('programmatische fouten'). Ook de materiaalkeuze is van invloed, waarbij een dunne naald van 0,5 mm dikte en voldoende lengte goed voldoet. Aan nut en noodzaak van pijnstillende crème wordt sterk getwijfeld.

Met de ouders moet worden besproken wat er bij hun kind verwacht mag worden en welke voorzorgsmaatregelen zinnig zijn.

Over de effectiviteit van paracetamol om postvaccinale reacties te voorkomen zijn de meningen verdeeld. In gevallen waarbij bij voorgaande vaccinaties een zeer heftige ontstekingsreactie, hoge koorts of langdurig heftig huilen optrad, kan men paracetamol adviseren in een dosering van 10-20 mg per kilogram lichaamsgewicht per zetpil. Er bestaan paracetamol zetpillen van 60, 120 en 240 mg. Hiermee moet rond het moment van de vaccinatie begonnen worden, en de dosis kan één- of tweemaal herhaald worden met een interval van 4 tot 5 uur. Bij eerdere koortsstuipen is paracetamolprofylaxe bij DKTP vaccinatie verdedigbaar omdat als er koorts ontstaat door de vaccinatie bekend is wanneer dat zal zijn. Voldoende frequente dosering, vanaf een uur voor vaccinatie, met voldoende hoge dosis is nodig om rebound

temperatuurstijging te voorkomen. Gezien de verdeeldheid van de meningen is het aan te raden te overleggen met eventuele behandelend artsen opdat ouders niet met tegenstrijdige adviezen worden geconfronteerd. Er is geen reden om tot routinematige paracetamolprofylaxe over te gaan, de meeste kinderen doorstaan de vaccinaties zonder problemen. Bij heftige klachten kan een zetpil gegeven worden.

Van de in de laatste tijd in zwang zijnde koeling van de prikplekken is het nut niet aangetoond; er zijn eerder aanwijzingen dat er averechts effect op kan treden. In ieder geval dienen ijs en vriesvaktemperaturen vermeden te worden. Mogelijk is het beter om te masseren of te 'fietsen'. Ook omdat het kind er door wordt afgeleid, huilt het misschien wel korter.

Het uitblijven van werking van een vaccin door slordig vaccinbeheer of vergissingen kan als een ongewenst effect van vaccinatie worden beschouwd. Het per abuis een ander vaccin geven dan in feite geïndiceerd is, is één van de meest voorkomende vermijdbare fouten. Goede organisatie en het leren van elkaars fouten kan helpen deze verwisselingen terug te dringen.

## OMGAAN MET (ACUTE) REACTIES NA VACCINATIE

In Nederland is gebruikelijk te vaccineren op consultatiebureaus zonder dat medicamenteuze opvang voor acute ernstige allergische reacties aanwezig hoeft te zijn. De filosofie hierachter is dat het beschikbaar hebben van adrenaline, corticosteroiden en antihistaminica zeker tot onnodig (over)gebruik zal leiden, met alle risico's van dien en tot vertraging kan leiden in vervoer naar het ziekenhuis. Bedreigende acute reacties zijn overigens, zo die al voorkomen, uitermate zeldzaam.

Anafylactische shock blijkt in de praktijk van het RVP niet voor te komen. Het is dan ook niet nodig om op consultatiebureaus voor zuigelingen en peuters of op de plaatsen waar massale entingen van kleuters en schoolkinderen plaatsvinden, noodsets in voorraad te houden met geneesmiddelen voor de opvang van dergelijke incidenten.

De andere mogelijke acuut en snel na vaccinatie optredende verschijnselen als flauwvallen, breath-holding-spells en dergelijke behoeven geen medicamenteuze behandeling. Rustige beoordeling en geruststelling volstaan.

De meeste klachten na vaccinatie doen zich pas enige uren na de enting voor (DKTP/Hib) of in de tweede week erna (BMR). Het is nodig de ouders te wijzen op wat te verwachten is en hoe daarbij te handelen. Tegen pijn en huilen is paracetamol doeltreffend. Bij de eerste vaccinatie 60 mg, bij de tweede en derde 120 mg en bij de vierde en volgende 240 mg (op basis van de P10 en P90 waarden voor gewicht). Bij koorts is koel (uit)kleden veelal genoeg. Bij heftige verschijnselen of ongerustheid dient de huisarts geconsulteerd te worden. Het is van belang dat niet alle klachten op voorhand reeds aan de vaccinatie worden toegeschreven, waardoor kostbare tijd verloren kan gaan als het gaat om een ernstige coïncidentele ziekte. Bij bekende bijwerkingen moet natuurlijk nodeloos medisch onderzoek of onnodig ingrijpende behandeling achterwege blijven.

## MELDEN VAN BIJWERKINGEN

Voor het RVP worden vrij ruime meldcriteria gehanteerd. Men melde alle ernstige postvaccinale beelden, ongeacht het vermeende causale verband. Voorts bijzondere of onverwachte postvaccinale verschijnselen alsook klachten die vragen oproepen over vervolgvaccinaties of leiden tot afzien van vaccineren. Daarnaast die beelden die leiden tot (publieke) onrust.

MELDCRITERIA VERMOEDE BIJWERKINGEN
• ERNSTIGE POSTVACCINALE GEBEURTENISSEN
• BIJZONDERE POSTVACCINALE VERSCHIJNSELEN
• VERSCHIJNSELEN DIE VRAGEN OPROEPEN OVER VERVOLGVACCINATIES
• ONRUSTVEROORZAKENDE POSTVACCINALE VERSCHIJNSELEN
MELDEN VAN BIJWERKINGEN, OVERLEG EN INFORMATIE
AFDELING KLINISCH ONDERZOEK-LVO RIVM 030-2742424
POSTBUS 1, 3720 BA BILTHOVEN

## CONCLUSIE

Ieder kind komt voor de vaccinaties van het RVP in aanmerking. Iedere ten onrechte gehanteerde contra-indicatie betekent een gemiste kans. Hierdoor werden in vele landen kinderen ten onrechte niet ingeënt. Anderzijds kan het vaccinatieprogramma bij ouders en omgeving in diskrediet gebracht worden als een bijwerking optreedt na een vaccinatie die misschien uitgesteld had moeten worden.

Ook de toenemende en niet geringe aantallen meldingen moeten in perspectief worden gezien: Ellendige kinderziektes worden voorkomen, en het aantal verrichte vaccinaties is groot (tabel 4).

TABEL 4 GEGEVENS VAN HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA.

PARAMETER	AANTALLEN (CIRCA)
Gemelde bijwerkingen	1.000
Geënte kinderen	750.000
Vaccinatie momenten	1.400.000
Prikken	2.000.000
Vaccincomponenten	> 6.000.000

Uit de gegevens van de afgelopen jaren blijkt duidelijk dat het RVP een veilig programma is, het is nodig en effectief. Niettemin is er geen plaats voor zelfgenoegzaamheid in motivering, voorlichting en bewaking. Een tandje minder kan zelfs gevaarlijk kan zijn op vele fronten.

## REFERENTIES

- Baxter DN. Pertussis immunisation of children with histories of neurological problems. *BMJ* 309, 1619 (1994).
- Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 14, 131-134 (1996).
- Burgmeijer RfJ and Bolscher DJA. Vaccinaties bij kinderen; uitvoering en achtergronden van het Rijksvaccinatieprogramma en andere vaccinaties bij kinderen. Assen, van Gorcum (1998).
- Chen RT and Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol. Rev.* 18, 99-117 (1996).
- Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Vadheim CM, Marcy SM, Ward JI, Wise RP, Wassilak SG and Hadler SC. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 99, 765-773 (1997).
- Chen RT and DeStefano F. Vaccine adverse events: casual or coincidental? *Lancet* 351, 611-612 (1998).
- Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 17 Suppl 3, S41-S46 (1999).
- DeStefano F and Chen RT. Negative association between MMR and autism. *Lancet* 353, 1987-1988 (1999).
- Ellenberg SS and Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 112, 10-20 (1997).
- Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan CP, Rush M and Miller EA. New method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 345, 567-569 (1995).
- Fenichel GM. The pertussis vaccine controversy. The danger of case reports. *Arch. Neurol.* 40, 193-194 (1983).
- Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E and Chen RT. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 351, 356-361 (1998).
- Griffin MR, Ray WA, Fought RL, Foster MA, Hays A. and Schaffner, W. Monitoring the safety of childhood immunizations: methods of linking and augmenting computerized data bases for epidemiologic studies. *Am.J Prev. Med.* 4, 5-13 (1988).
- Griffin MR, Ray WA, Livengood JR and Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 319, 618-623 (1988).
- Griffin MR, Taylor JA, Daugherty JR and Ray WA. No increased risk for invasive bacterial infection found following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 89, 640-642 (1992).
- Heijbel H, Chen RT and Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected
- Howson CP and Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA* 267, 392-396 (1992).
- Jefferson T, Demicheli V and Pratt M. Evidence-based vaccinology: the work of the Cochrane Vaccines Field. *J Epidemiol. Community Health* 52, 207-208 (1998).
- Jefferson T and Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol. Community Health* 52, 674-675 (1998).
- Jefferson T. Vaccination and its adverse effects: real or perceived. Society should think about means of linking exposure to potential long term effect. *BMJ* 317, 159-160 (1998).
- Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson UB, Landin OM, Lernmark A, Ludvigsson J, Sundkvist G and Ivarsson SA. Previous exposure to measles, mumps, and rubella—but not vaccination during adolescence—correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 104, e12 (1999).

*Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J and Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. BMJ 307, 1171-1176 (1993).*

*Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, Nash J, MacFarlane L and Tettmar R. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. Lancet 341, 979-982 (1993).*

*Miller E, Goldblatt D and Cutts F. Measles vaccination and inflammatory bowel disease. Lancet 351, 755-756*

Drs. R. Tjon Soei Len (geboren: 1949) studeerde farmacie in Leiden en behaalde het apothekersdiploma aan de RUL (Rijks Universiteit Leiden). Sinds 1974 is hij als apotheker werkzaam in de officiële apotheek (Centraal Apotheek Leiden).

In 1980 deed hij aan de RUL het artsexamen en in 1981 volgde daarop het Amerikaans artsexamen. Na een periode de opleiding huisartsengeneeskunde gevolgd te hebben, heeft hij werkzaamheden verricht op het gebied van fertiliteit/infertiliteit (IVF).

In 1995 richtte hij samen met Professor Dr. Van der Kaay de Tropen Informatie Poli Leiden op. In de periode 1994-1997 heeft hij diverse cursussen op het gebied van Tropische gevolgd, van 1997-1999 was hij visiting doctor Travel Clinic UW (University of Washington) in Seattle en sinds 2000 is hij Guest Lecturer in Bali.

In 1998 richtte hij HIC (Health Information Consultancy) op. Daarbij richtte hij zijn aandacht aan de opbouw van HELP-applicaties ten bate van het ZIM-zorgconcept en de integratie van zorginformatie - en middelen. Een voorbeeld hiervan is Trip: Travel Health Infobase.

## R Tjon Soei Len

### INLEIDING

Wanneer in de Apotheek advies gevraagd wordt in verband met een voorgenomen verre reis is de meest gestelde vraag: welke prikken en malariatabletten zijn nodig?

Met deze vraag bedoelt men erachter te komen welke risico's er zijn en welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden.

De risico's voor de gezondheid bij het maken van verre reizen (tropen en subtropen) variëren sterk en zijn onder meer afhankelijk van bestemming, reden en aard van de reis, accommodatie, wijze van transport en van persoonlijke factoren van de reiziger zoals leeftijd, gezondheidstoestand (chronische aandoeningen, geneesmiddelengebruik en evt. wens tot zwangerschap). De aard van de risico's is zowel infectieus als niet-infectieus en kan variëren van onschuldige ongemakken (zoals reizigersdiarree) tot levensbedreigende ziekten (malaria, rabies, hoogteziekte, etc.). Het doel van reizigersadvising is voorkomen van gezondheidsrisico's en sterfte bij het maken van verre reizen.

De toepassing van geneesmiddelen (vaccins, malariatabl., zelfzorgmiddelen) speelt hierbij een belangrijke rol.

Een persoonlijk reisadvies betreft niet alleen de preventie van ziekten die samenhangen met het reizen maar ook het voorkomen van vermijdbare schade bij het toepassen van deze geneesmiddelen.

De intentie tot gebruik van (preventieve) geneesmiddelen toetsen aan de gezondheid van de reiziger is een belangrijke taak van de apotheker-geneesmiddelenskundige: beoordeling van contra-indicaties, interacties van geneesmiddelen en de invloed van reisafhankelijke gezondheidsrisico's op bestaande chronische medicatie en preëxistent lijden (bijvoorbeeld invloed van reizigersdiarree op biologische beschikbaarheid van anti-epileptica, OAC, Lithiumprep, Parkinsonmedicatie en fototoxische/allergische reacties).

Een reisadvies op maat is niet alleen gebaseerd op epidemiologie (welke gezondheidsrisico's zijn er voor deze reis) maar ook op persoonlijke gezondheidsgegevens waarbij de apotheker als geneesmiddelenskundige een belangrijke taak heeft. De benadering 'patiënt centered-cliënt focused' is er een die voorkeur verdient boven het hanteren van zgn. landenlijsten. Het gaat hierbij om het aanbieden van 'informed choices' aan de steeds mondiger wordende cliënt.

Op welke wijze wordt de reiziger benaderd ?

Hoe vindt de eigenlijke advisering plaats?

Welke aspecten van zorg zijn van belang bij het toepassen van preventie en zelfzorg?

Dit zijn de belangrijkste vragen die aan de orde zullen komen.

## DE GEZONDHEIDSRISICO'S BIJ HET MAKEN VAN REIZEN

Hoewel de meest gemelde problemen tijdens het reizen van niet infectueuse aard zijn (zie Tabel 1), leggen reizigers bij de voorbereiding van de reis het accent op “prikken en malariatabletten”.

TABEL 1 TOP-VIJF VAN DE GROEPEN ZIEKTEBEELDEN GEMELD BIJ EUROCROSS ALARM-CENTRALE DIE GELEID HEBBEN TOT OPNAME IN EEN ZIEKENHUIS IN HET BUITENLAND.

1 TRAUMA	ICD 800-959
2 HART-VAATZIEKTEN	ICD 390-459
3 SYMPTOMEN , ZONDER DIAGNOSE	ICD 780-789
4 MAAG-DARMZIEKTEN (NIET INFECTUEUS)	ICD 520-579
5 LONG- EN LUCHTWEGZIEKTEN	ICD 460-519

Deze gegevens komen overeen met de in de internationale literatuur gemelde getallen (Health Information for International Travel CDC 1999-2000, Health Information for International Travel).

Deze top-vijf lijst is vrij consistent over de jaren heen.

Infectieziekten in relatie tot de omgeving, komen niet in deze top-vijf lijst voor maar staan na psychische problemen op de 7e plaats. De aandoeningen in deze top-vijf staan in relatie tot pre-existent lijden, latent dan wel manifest.

Reizigersdiarree is het belangrijkste probleem tijdens de reis dat met zelfzorg wordt verholpen.

Een ander belangrijke reden voor contact met Eurocross tijdens de reis houdt verband met geneesmiddelengebruik: onvoldoende medicatie, de in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen en toedieningsvormen blijken niet bekend en niet verkrijgbaar in het gastland.

Hoewel er hier een taak ligt voor de apotheker bij de medicatiebegeleiding van de reiziger wordt in deze bijdrage de rol geschetst van de apotheker in een meer pro-actieve, zorginhoudelijke benadering.

## BEJEGENING VAN DE REIZIGER

De benadering van de reiziger is gebaseerd op het aanbieden van Zorg en Informatie, de Middelen zijn daar de uitkomst van (ZIM“ zorgconcept). De benadering is probleemgericht, het doel is het aanbieden van oplossingen waar geneesmiddelen een onderdeel van (kunnen) zijn.

De reiziger wordt aan de hand van een formulier een aantal vragen voorgelegd, vragen die niet als doel hebben een diagnose te stellen. Reizigersadviesing is primaire preventie. De vragen zijn bedoeld contra-indicaties van potentieel toe te pas-

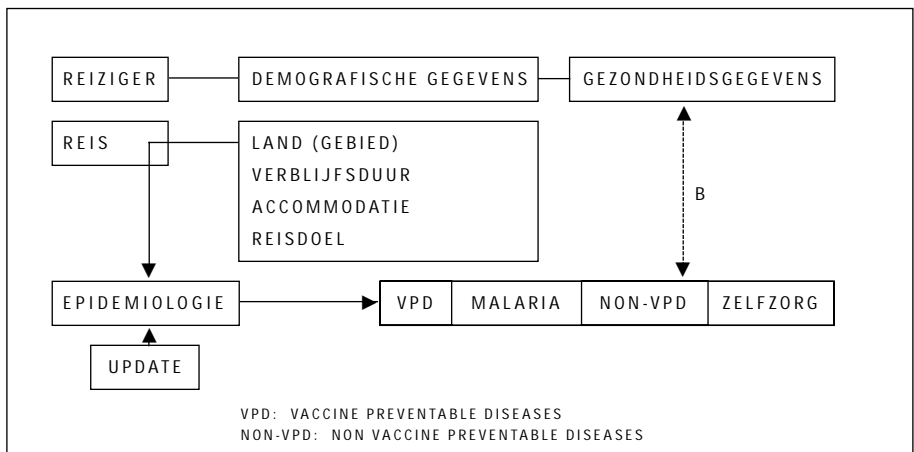


sen preventieve en zelfzorgmiddelen uit te sluiten en om de zgn. 'high risk' reiziger te identificeren.

Medisch beslistkundig gezien, zijn dit screeningsvragen met andere woorden vragen met grote sensitiviteit.

- DE BELANGRIJKSTE CATEGORIEN VRAGEN MBT GEZONDHEIDSGEGEVENS ZIJN:
1. ALLERGIE
  2. CONTRA-INDICATIES MALARIATABLETTEN
  3. IMMUUNSTATUS (CONTRA-INDICATIE VACCINS)
  4. INJECTEREN (BIJVOORBEELD BLOEDVERDUNNENDE MIDDELEN BIJ I.M. INJECTIES)
  5. ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING
  6. BIJZONDERE REIZIGER (CHRONISCHE ZIEKTEN EN CHRONISCHE MEDICATIE)
  7. VACCINATIEHISTORIE
  8. REISGEGEVENS : DUUR VAN VERBLIJF, DOEL VAN DE REIS EN AARD VAN ACCOMMODATIE BEPALEN HET RISICOPROFIEL (BLOOTSTELLING AAN RISICOFACTOREN)

FIGUUR 1 BENODIGDE GEGEVENS VOOR HET VERANTWOORD KUNNEN GEVEN VAN REIZIGERSADVIEZEN.



De apotheker-zorgverlener als geneesmiddelenskundige heeft in reizigersgeneeskunde een belangrijke taak: de intentie tot gebruik van preventieve middelen toetsen aan de gezondheid van de reiziger en begeleiding van de zelfzorg tijdens de reis, zowel van de gezonde reiziger als van de reiziger met pre-existent lijden (zie figuur 1).

De apotheker en zijn/haar assistenten zijn daar competent voor, dat wil zeggen zijn daar potentieel toe in staat. Door scholing en actieve benadering van de cliënt/reiziger kan de apotheker een deskundige positie verwerven.

De vereiste epidemiologische gegevens zijn via moderne technologische hulp-

middelen beschikbaar en te integreren in de advisering. Reizigersadvsering is meer dan het vertellen welke prikken en pillen men zou moeten overwegen of verplicht gesteld worden. Gegevens die de reiziger in principe zelf zou kunnen verzamelen (Internet).

MEDISCHE ADVIEZEN VERRE REIZEN, MEER DAN EEN PRIK ...!

De inhoudelijke aspecten van de advisering gaan verder. Vragen over interacties met bestaande medicatie, zwangerschap/borstvoeding, vaccinatieschemas, wanneer moet gevaccineerd worden, vanaf welke leeftijd, hoe lang is de beschermingsduur, mate van bescherming, maar ook vragen tav wijze van besmetting, incubatietijd, wat te doen bij (zelfzorg). Dit zijn vragen die frequent gesteld worden, vragen die betrekking hebben op het toepassen en gebruiken van (genees)middelen.

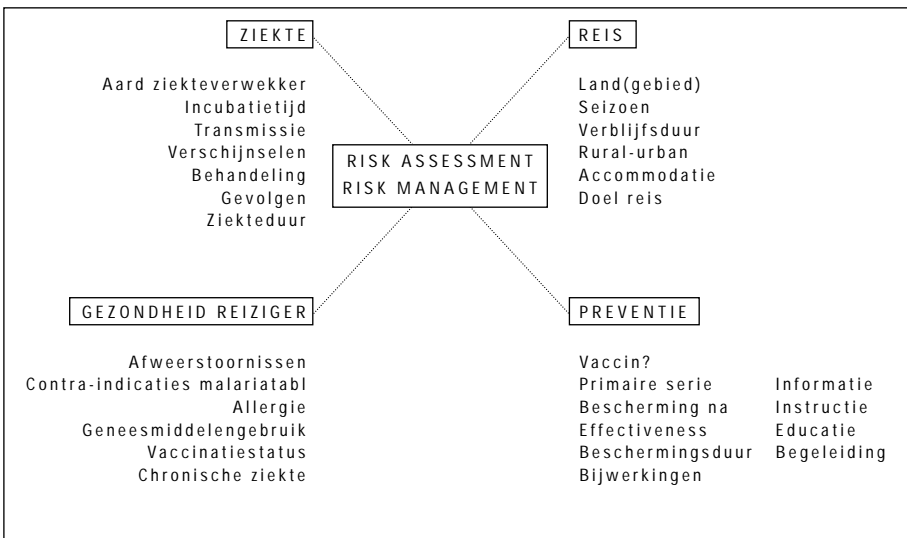
HET ADVIES

De advisering zelf bestaat uit: risk assessment en risk management: vaststellen van de risico's en maatregelen ter vermindering van deze risico's.

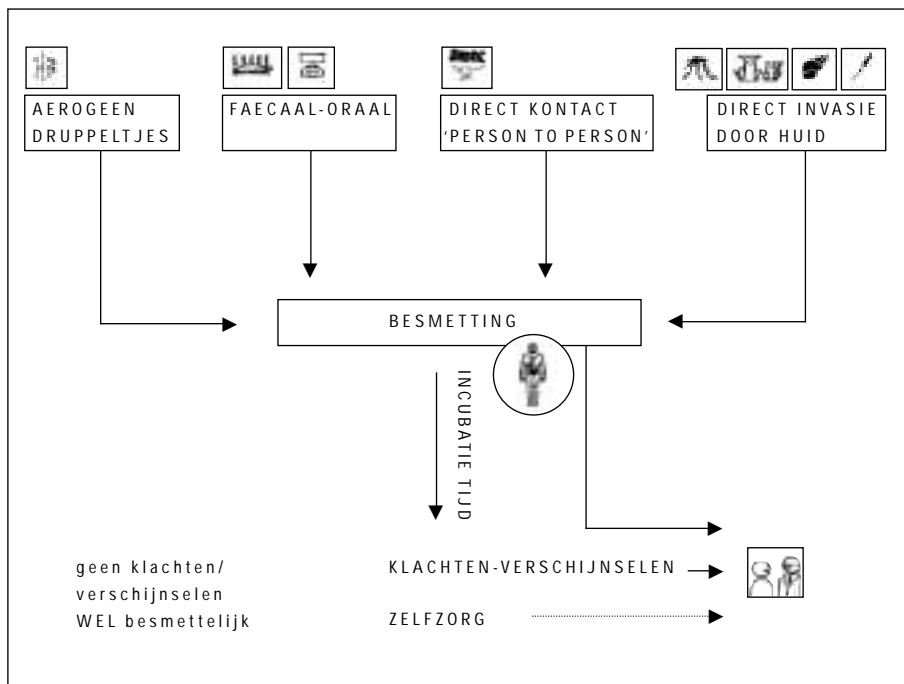
De vereiste gegevens (zie figuur 1) voor deze wijze van advisering zijn dankzij ontwikkelde computerprogrammas's vrijwel direct beschikbaar en up-to-date. De tijd besteed aan de cliënt is zgn 'dedicated time' en wordt niet gebruikt voor het verzamelen van gegevens.

Tegelijkertijd vindt dossiervorming plaats: vastlegging van hetgeen besproken is. De advisering wordt visueel ondersteund (zie voorbeelden in figuur 2 en figuur 3).

FIGUUR 2 BALANCING THE RISK.



FIGUUR 3 VERSPREIDING VAN INFECTIEZIEKTEN.



Advisering geschiedt niet zozeer op basis van landenlijsten, maar is gericht op het vergroten van de algemene waakzaamheid bij de reiziger. Te veel nadruk op land-specificiteit wekt de indruk dat deze gegevens voor ieder land bekend en beschikbaar zijn; de grootste risico's liggen waarschijnlijk juist in die landen waar deze gegevens niet beschikbaar zijn.

Bij infectieziekten is de sleutel tot preventie niet zozeer vaccinaties, maar kennis omtrent verspreiding van de ziekte (zie figuur 3). Deze verspreiding is niet alleen afhankelijk van klimatologische factoren, sub-tropische infecties, maar meer nog van de sociaal-hygiënische infrastructuur van het te bezoeken land.

Reizigersgeneeskunde is niet hetzelfde als tropische geneeskunde, maar meer algemene geneeskunde in de tropen. De specifiek "tropen afhankelijke" infecties zijn voornamelijk afhankelijk van de vectoren, de zogenaamde 'arthropod-borne diseases' (ziektekiemen worden overgedragen door muskieten bijvoorbeeld malaria, gele koorts, dengue en Japanse encephalitis).

De gezondheidsrisico's worden geordend:

1. volgens de wijze van besmetting en
2. naar de methode van preventie: 'vaccine preventable' en 'non vaccine-preventable diseases' (vpd resp. nvpd)

Hierbij moet wel worden gelet op de omvang van het verspreidingsgebied.

Vaccin advisering vindt dan ook plaats volgens de benadering van de 3 R's (zie figuur 4), hierbij is de bestaande gezondheid van de reiziger het uitgangspunt:

- **Routine vaccinaties:** ziekten kan men **overall** oplopen bijvoorbeeld tetanus
- **Required vaccinaties:** vaccinaties die **verplicht** gesteld kunnen worden volgens de International Health Regulations (IHR)
- **Recommended vaccinaties:** aanbeveling van vaccinaties tegen ziekten op basis van mate van blootstelling aan de ziekteverwekker en effectiviteit van het beschikbare vaccin (zie figuur 2): Balancing the risk.

FIGUUR 4 VACCINATIE-ADVISING REIZIGERS VOLGENS DE 3 R'S.

ROUTINE (BASISVACCINS)	REQUIRED (VERPLICHTE VACCINS)	RECOMMENDED (AANBEVOLEN VACCINS)
IEDERE REIZIGER	INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS	RISK ASSESSMENT RISK MANAGEMENT

De basisvaccins zijn vaccins uit Rijksvaccinatieprogramma zijn weergegeven in figuur 5 (zie ook voordracht Dr. J. F.P. Shellekens).

FIGUUR 5 DE BASISVACCINS UIT RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA.

	RIJKSVACCINATIESCHEMA
2 MAANDEN	DKTP1 + HiB-1
3 MAANDEN	DKTP2 + HiB-2
4 MAANDEN	DKTP3 + HiB-3
11 MAANDEN	DKTP4 + HiB-4
14 MAANDEN	BMR-1
4 JAAR	DTP-5
9 JAAR	DTP-6 + BMR-2
BOOSTER DTP (‘opfrisser’)	ELKE 15 JAAR (oost-europa 10 jaar)

Het gele-koorts-vaccin (Arilvax “, Stamaril “) is het enige vaccin dat door een gastland verplicht gesteld kan worden. In figuur 6 zijn de verschillende situaties weergegeven. Landen die geen verplichting stellen, maar waar er wel een potentieel risico op besmetting is, verdienen aandacht. Gele koorts is een ziekte met een hoge mortaliteit (> 50 %). De bestaande vaccins bieden effectieve bescherming (> 90%). Dus indien er enig risico bestaat gaat men al gauw over tot vaccinatie. De vaccinatie moet minstens 10 dagen voor binnenkomst in het betrokken land zijn gegeven en worden vastgelegd in een geldig internationaal certificaat van inenting.

Het vaccin bevat een levend verzwakt virus, verkregen via kweek van de 17 D stam (Rockefeller) op kippenembryo's volgens richtlijnen van de WHO.

FIGUUR 6 VACCINATIE GELE KOORTS.

REQUIRED (VERPLICHTE VACCINS)  
GASTLAND STELT HET VERPLICHT VOOR ALLE REIZIGERS  
GASTLAND STELT HET VERPLICHT VOOR REIZIGERS KOMEND UIT ENDEMISCH GEBIED  
GASTLAND STELT GEEN VERPLICHTING; ECHTER ER IS WEL RISICO.  
GASTLAND STELT GEEN VERPLICHTING; ER IS OOK GEEN RISICO.

#### DE BELANGRIJKSTE CONTRA-INDICATIES ZIJN:

- i.h.a.: kinderen jonger dan 4 maanden worden niet geïmmuniseerd (WHO, 1999) in Nederland wordt de grens van 6 maanden aangehouden (LCR, 2000)
- kinderen jonger dan 9 maanden worden gewoonlijk niet gevaccineerd als voorzorg voor een encephalitis als complicatie
- zwangerschap: als algemene regel worden geen levende vaccins toegediend aan vrouwen tijdens het eerste trimester van zwangerschap. Gedurende het verblijf in een endemisch gebied zal het risico van een infectie tegen het op theoretische gronden gebaseerde risico van een vaccinatie moeten worden afgewogen.

Hoewel niet vastgelegd in de IHR (International Health Regulations) wordt meningitis vaccinatie verplicht gesteld voor Mekka-gangers. Hoewel de verplichting voor cholera-vaccinatie geschrapt is in de IHR blijven sommige landen dit bij de grens toch eisen. Dit wordt ondervangen door het afgeven van een zgn. Cholerastempel.

Tijdens het bespreken van een casus tijdens de lezing zal deze wijze van advisering verder worden toegelicht.

## REFERENTIES

- Immunobiology, the immune system in health and disease.* Janeway, Travers, Walport 4th edition, Churchill Livingstone (1999).
- Epidemiology in medical practice.* Barker, Cooper, Rose 5th edition. Churchill Livingstone (1998).
- Manual of travel medicine and health.* Steffen, du Pont. B.C.Decker Inc. (1999).
- Human vaccines and vaccination.* Meckett, Williamson. Bios Scientific Publishers Ltd. (1995).
- World Health Organization, International health and travel.* WHO, Geneve, Switzerland (1999).
- Landelijke protocollen reizigersadviesing.* LCR Amsterdam (2000).
- ABC of healthy travel.* Eric Walker et al. 5th edition. BMJ Publishing Group (1997).
- Manson's Tropical Diseases.* Gordon C. Cook 20th edition. WB Saunders Company Ltd. (1996).
- Health Information for International Travel.* CDC Centers for disease control and prevention. US Department of Health and Human Services (1999-2000).
- The World Health Report 1998. Life in the 21st century, A vision for all.* WHO Geneva (1998).
- PW Special Reizen en Gezondheid.* Pharm Weekblad; 135:22 (2000).
- PW Special Importziekten.* Pharm Weekblad; 135:31 (2000).





