

Inhoud

Voorwoord

Samenvatting

Inleiding

1. Literatuuronderzoek

1.1 Inleiding

1.2 Vaccinatie tegen hepatitis B

1.2.1 Hepatitis B virus

1.2.2 Hepatitis B: de ziekte

1.2.3 Epidemiologie internationaal en in Vlaanderen

1.2.4 Vaccins tegen hepatitis B

1.2.5 Vaccinatiestrategieën en vaccinatiebeleid in Vlaanderen

1.3 Vaccinatie tegen meningokokken C

1.3.1 Neisseria Meningitidis

1.3.2 Meningokokkenziekte

1.3.3 Epidemiologie internationaal en in Vlaanderen

1.3.4 Vaccins tegen meningokokken

1.3.5 Vaccinatiestrategieën en Vlaams vaccinatiebeleid tegen meningokokken C

1.4 Mogelijkheden en knelpunten van gelijktijdige toediening van vaccins

2 Eigen onderzoek

2.1 Probleemstelling en onderzoeksvragen

2.2 Methode

2.2.1 Voorbereiding onderzoeksprotocol

2.2.2 Steekproefpopulatie

2.2.3 Beschrijving van het onderzoek

2.2.4 Steekproefgrootte en geplande statistische analyse

2.3. Resultaten

2.3.1 Beschrijving van de studiepopulatie

2.3.2 Hepatitis B serologie bij eerste bloedname

2.3.3 Hepatitis B serologie bij tweede bloedname

2.3.4 Prevalentie van vroegere HBV infectie en vaccinatie

2.4 Discussie

2.4.1 Invloed van gelijktijdige vaccinatie met NeisVac-C™ op hepatitis B vaccinrespons na de eerste dosis

2.4.2 Prevalentie van vroegere hepatitis B infectie

2.4.3 Prevalentie van vroegere hepatitis B vaccinatie

2.4.4 Beperkingen van het onderzoek

2.5 Besluit en aanbevelingen

Referenties

Bijlagen

Bijlage 1: Protocol

Bijlage 2: Deelnemersinformatie en toestemmingsformulier

Bijlage 3: Overzicht van deelnemende scholen

Bijlage 4: Vragenlijst gebruikt door CLB

Bijlage 5: Overzicht van de uitgevoerde labo-analyses

Bijlage 6: Resultaten van deelnemers die geëxcludeerd werden uit de immunogeniciteitsanalyse

Voorwoord

Als stafmedewerkster van het Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV) van de Universiteit Antwerpen had ik de mogelijkheid om de Vlaamse vaccinatiecampagne tegen meningokokken C met een kritisch oog te bekijken. We werden er ook geconfronteerd met de praktische vragen van collega's in de Centra voor Leerlingenbegeleiding (CLB's) die met de uitvoering van deze campagne belast werden. Eén van deze vragen betrof de interferentie met de vaccinatiecampagne tegen hepatitis B, die in het schooljaar 2003-2004 binnen dezelfde doelgroep viel. Een éénduidig advies hierover was vanuit de beschikbare gegevens niet eenvoudig, en hierin zag het CEV een goede gelegenheid om een eigen studieproject op te zetten. In samenwerking met enkele Antwerpse CLB's ontstond zo de studie naar de gelijktijdige toediening van hepatitis B vaccin en meningokokken C vaccins aan adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs. Deze studie werd uitgevoerd in het schooljaar 2003-2004, in de provincie Antwerpen.

Binnen ons team kreeg ik de verantwoordelijkheid om dit project concreet uit te werken en op te volgen. Dit omhelsde het uitschrijven van het studieprotocol, het opstellen van een dossier (inclusief deelnemersinformatie) ter goedkeuring door het ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), een samenwerking uitbouwen met meerdere CLB's en scholen, informatie geven aan ouders, coördinatie en mee uitvoeren van bloednames en follow-up van nevenwerkingen op school, contacten met de vaccinproducenten voor sponsoring en informatie, contacten met laboratoria voor analyse van de stalen en uiteindelijk verwerking van de bekomen gegevens en rapportering.

Dit eindwerk vormt een eerste rapportering, vanuit de gegevens die op het eind van het schooljaar 2003-2004 beschikbaar waren.

Dit is dan ook een eerste gelegenheid om uitgebreid dank te betuigen aan alle collega's en medewerkers die de uitvoering van deze studie hebben mogelijk gemaakt, zowel binnen het CEV team als in de 8 samenwerkende CLB's. Hun belangeloze inzet, bovenop het eigen werk, en het vlot ineenvoegen van ieders taken maakten van dit project een boeiende en constructieve ervaring.

Ook promotor en copromotor verdienen dank om hun coaching, expertise en ondersteuning zowel bij het opzetten van het onderzoek als bij de rapportering in dit eindwerk. Dankzij snelle e-mail communicatie waren zij altijd "in de buurt" als het nodig was.

En last but not least dank ik Gino, voor de steun en het overeind houden van het huishouden...

Samenvatting

In het schooljaar 2003-2004 waren leerlingen in het eerste jaar secundair onderwijs in Vlaanderen doelgroep voor zowel een gratis vaccinatiecampagne tegen hepatitis B, die al sinds 1999 zowel adolescenten als zuigelingen aanspreekt, als voor een gratis vaccinatiecampagne tegen meningokokken C die in 3 jaar tijd (2002-2004) de volledige Vlaamse jeugd van 0 tot 20 jaar wil bereiken. Voor beide campagnes kregen de Centra voor Leerlingenbegeleiding (CLB's) een belangrijke rol toebedeeld in de uitvoering. Hierdoor rees de praktische vraag of de beide vaccins tijdens eenzelfde contact mogen toegediend worden.

Dit eindwerk situeert in een eerste deel de problematiek vanuit literatuur rond hepatitis B en meningokokken C vaccins en de vaccinatiecampagnes hiertegen in Vlaanderen en rond het simultaan toedienen van vaccins. Internationale richtlijnen stellen dat geïnactiveerde vaccins, waar het hier om gaat, gelijktijdig mogen worden toegediend op een verschillende inentingsplaats. De bijsluiter van NeisVac-C™, het geconjugeerd meningokokkenvaccin dat de Vlaamse Gemeenschap gratis ter beschikking stelt, geeft echter een ander advies. Uit deze onduidelijkheid ontstond een onderzoek, dat in een tweede deel wordt beschreven. Het evalueert of gelijktijdige toediening van NeisVac-C™ met de eerste dosis HBvaxpro™, het hepatitis B vaccin dat tot eind 2003 aangeboden werd voor de gratis vaccinatie, niet minderwaardig is aan toediening op een verschillend moment, met een tussentijd van minstens 14 dagen, en qua respons op het hepatitis B vaccin niet minderwaardig aan een schema waarin enkel HBvaxpro™ wordt aangeboden. Totaal 439 leerlingen uit 13 scholen namen deel aan dit onderzoek, dat een samenwerking was tussen het Centrum voor Evaluatie van Vaccinaties van de Universiteit Antwerpen en 8 CLB's. Qua resultaten worden de gegevens voorgesteld die reeds beschikbaar waren op het einde van het schooljaar 2003-2004, namelijk de hepatitis B serologie bepaald vlak vóór en één maand na de eerste dosis HBvaxpro™ en NeisVac-C™. Analyse hiervan geeft aanwijzingen dat al dan niet gelijktijdig vaccineren met NeisVac-C™ geen significante invloed heeft op de ontwikkeling van antistoffen na de eerste dosis HBvaxpro™, maar het aantal deelnemers dat na één maand reeds een antilichaamrespons vertoont is klein. Verder wordt informatie over de hepatitis B vaccinatiecampagne afgeleid: de prevalentie van vroegere infectie met hepatitis B in de steekproefpopulatie is zeer laag, 0.23% (95%CI:0.01-1.26%). Daarnaast blijkt dat 5.24% van de 35-7.76%) in het verleden vermoedelijk reeds gevaccineerd is tegen hepatitis B en zich toch opnieuw 3 dosissen laat toedienen. Door selectiebias is dit vermoedelijk een onderschatting van de realiteit, een goede doorstroming van vaccinatiegegevens is dus een belangrijk aandachtspunt om middelen te sparen.

Inleiding

In het schooljaar 2002-2003 waren Vlaamse adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs doelgroep voor zowel de gratis vaccinatiecampagne tegen hepatitis B als deze tegen meningokokken C. Voor beide campagnes kregen de CLB's een belangrijke rol toebedeeld in de uitvoering, zoals verderop nog beschreven wordt. De vaccinatiecampagne tegen meningokokken C vormde een zeer intense belasting op korte tijd, zonder dat hiervoor extra middelen of tijd werden voorzien. Vandaar dat CLB-artsen probeerden deze vaccinatie te combineren met leeftijdsgebonden medisch onderzoek of met andere vaccinaties waar mogelijk. Voor leerlingen in het eerste jaar secundair onderwijs leek het eenvoudig de vaccinatie tegen meningokokken C gelijktijdig te kunnen toedienen met die tegen hepatitis B. Echter de bijsluiter van het vaccin tegen meningokokken C dat door de Vlaamse Gemeenschap ter beschikking werd gesteld (NeisVac-C™), vermeldde expliciet dat “het gelijktijdig gebruik met hepatitis B vaccins enkel mag overwogen worden indien het medisch belangrijk is en het niet gaat om een standaard toediening”. Ter gelegenheid van een studiedag georganiseerd door het CEV werd de vraag gesteld of deze vaccins nu al dan niet gelijktijdig mochten worden toegediend door de CLB-artsen. Zoals in het voorwoord vermeld, leidde dit tot een onderzoek gecoördineerd door het CEV in samenwerking met verschillende Antwerpse CLB's. Hoofddoel van dit onderzoek is na te gaan of simultane toediening van NeisVac-C™ met HBvaxpro™, het hepatitis B vaccin dat door de Vlaamse Gemeenschap gratis aangeboden wordt, niet minderwaardig is aan toediening op gescheiden momenten.

Vermits de evaluatie in “real life” omstandigheden gebeurde, kan ook informatie bekomen worden over de Hepatitis B vaccinatiecampagne bij adolescenten zoals die op dit moment in Vlaanderen loopt.

Dit eindwerk situeert in een eerste deel de problematiek vanuit literatuur rond hepatitis B en meningokokken C vaccins en de vaccinatiecampagnes in Vlaanderen en rond het simultaan toedienen van vaccins. In een tweede deel wordt het uitgevoerde onderzoek rond simultane toediening beschreven en de gegevens voorgesteld die reeds beschikbaar waren op het einde van het schooljaar 2003-2004; dit zijn enkel gegevens rond hepatitis B serologie vóór en na de eerste dosis hepatitis B vaccin.

1. Literatuuronderzoek

1.1 Inleiding

Via medline werd gezocht naar relevante Engelstalige artikels verschenen sinds 1994, via trefwoorden als “adolescents”, “hepatitis B vaccine”, “meningococcal C conjugate vaccine”, “safety” en combinaties van deze trefwoorden. De referentielijsten van deze artikels werden nagekeken voor andere relevante artikels. Via internet werden de sites van PHLS (public health laboratory services, Verenigd Koninkrijk), IPH (Institute of Public Health, België), WHO (World Health Organisation), CDC (Centers of Disease Control, USA), Health Canada en ACIP (Advisory committee on Immunization practices, USA) nagekeken. Ook uit wetenschappelijke rapporten beschikbaar op het CEV werd nuttige informatie opgenomen.

1.2 Vaccinatie tegen hepatitis B

1.2.1 Hepatitis B virus

De verwekker van hepatitis B is een dubbelwandig DNA virus dat specifiek levercellen infecteert. De buitenwand van het virus bestaat uit drie verschillende glycoproteïnes: S (meerderheid), pre-S1 en pre-S2 (in mindere mate). Deze vormen de oppervlakte-antigenen of surface-antigenen. Met de afkorting HBsAg wordt meestal enkel het S-proteïne bedoeld. Geïnfecteerde levercellen produceren ook grote hoeveelheden HBsAg partikeltjes die niet infectieus zijn maar wel in het bloed circuleren en er detecteerbaar zijn vanaf 4 tot 10 weken na de infectie. De binnenwand van het virus bestaat uit core-proteïnes, verder benoemd als HBcAg. Hierbinnen bevindt zich het viraal DNA. Bij de replicatie van het virus ontstaat bovendien een derde eiwit, HBeAg, als een bijproduct. Dat circuleert ook in het bloed en komt bovendien op de celwand terecht waar het een aangrijpingspunt vormt voor het immuunsysteem.

De replicatie van het virus is op zichzelf niet cytotoxisch voor de geïnfecteerde levercellen, maar de reactie van het immuunsysteem van de gastheer is dat wel. De viruseiwitten veroorzaken zowel een humorale als een T-cel-gemedieerde afweerreactie, die ook een niet-specifieke inflammatie induceren. Afhankelijk van de competentie van het immuunsysteem van de gastheer slaagt deze afweerreactie erin om het virus efficiënt te liquideren zonder blijvende leverschade. Zoniet dan blijft het virus repliceren, waardoor blijvende afweerreacties op termijn onherstelbare schade kunnen aanrichten in de vorm van leverfibrose en/of hepatocellulair

carcinoom. Ook inbouw van het viraal DNA in het genoom van de levercel kan een rol spelen in het ontstaan van leverkanker.

Het virus kan teruggevonden worden in bloed maar ook in andere lichaamsvochten als speeksel, wondvocht en slijmvlies-afscheiding, vooral zaadvocht en vaginale afscheiding zijn besmettelijk. Het kan bovendien buiten het lichaam tot 7 dagen lang in leven blijven op handdoeken, tandenborstels, injectienaalden ed.

(1,2)

1.2.2 Hepatitis B: de ziekte

De incubatieduur van een hepatitis B infectie varieert van 6 weken tot 6 maanden. Vervolgens kunnen symptomen van leverontsteking (geelzucht, pijnlijke leverstreek, verkleurde stoelgang en urine en gestoorde levertesten) optreden, al dan niet vooraf gegaan door meer atypische prodromen als moeheid, lichte koorts, maagdarfstoornissen en spierpijn. Slechts zelden leidt deze leverontsteking tot fulminant leverfalen, tenzij bij co-infectie met hepatitis D. De ziekte tekens herstellen meestal na 1 tot 3 maanden. Infecties bij kinderen jonger dan 5 jaar verlopen meestal (<95%) asymptomatisch, ook 60-70% van wie later geïnfecteerd wordt vertoont geen symptomen. Indien het afweersysteem van de patiënt erin slaagt het virus volledig te vernietigen, verdwijnen HBsAg en HBeAg uit het bloed en worden (eerst) antiHBc en (later) antiHBs en antiHBe antistoffen detecteerbaar (verderop benoemd als antiHBs, antiHBc en antiHBe).

Als HBsAg langer dan 6 maand detecteerbaar blijft, wordt de infectie chronisch genoemd. Dit gebeurt bij de meeste infecties op kinderleeftijd (80-90% bij infectie in het eerste levensjaar en 30-60% bij infectie tussen 1 en 4 jaar) en ook bij 5% van de infecties op volwassen leeftijd. De patiënten worden chronische dragers (45%), of chronische hepatitis patiënten (55%) als de leverfunctietesten gestoord blijven. Ze dragen meestal levenslang virus in hun bloed en zijn dus besmettelijk voor medemensen. Het meest besmettelijk zijn patiënten die geen aantoonbare antiHBe antistoffen hebben en wel hoge titers HBeAg. Zij behouden meestal ook gestoorde leverfunctietesten en hebben vaak leverfibrose op biopsie, 20% van hen ontwikkelen cirrose. In de loop van de tijd (5 à 10% per jaar) kan bij hen een spontane seroconversie optreden waarbij antiHBe antistoffen verschijnen en HBeAg verdwijnt, met herstel van de leverfunctie.

Behandeling met interferon, en sinds de laatste 10 jaar ook met antivirale middelen en therapeutische vaccins, probeert deze seroconversie in de hand te werken.

Zoals vermeld kan chronische hepatitis B op termijn leiden tot cirrose en hepatocellulair carcinoom. Een studie in Taiwan, waar hepatitis B vroeger frequent voorkwam, toonde dat 25% van de chronisch geïnfecteerden die hun besmetting als kind hadden opgelopen, overleed door cirrose of hepatocellulair carcinoom, en 15% van wie als volwassene chronisch geïnfecteerd

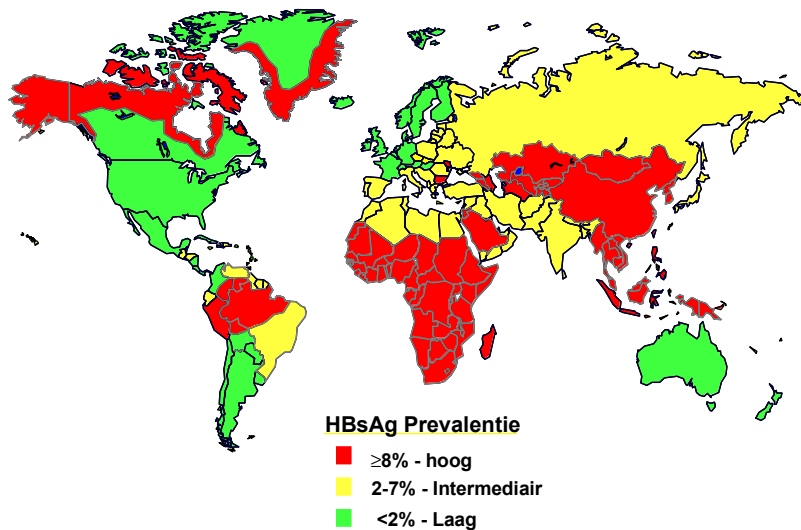
raakte. Op wereldvlak wordt 60% van de hepatocellulaire carcinomen veroorzaakt door hepatitis B.

(1,2,3)

1.2.3 Epidemiologie internationaal en in Vlaanderen

Wereldwijd hebben meer dan 2 miljard mensen een infectie of voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B, en zijn er een 367 miljoen dragers.(4,5) Men onderscheidt hoogendemische gebieden, waar de prevalentie van chronische infectie (HBsAg positiviteit) minstens 8% bedraagt, matig endemische gebieden met een prevalentie van 2 tot 7% en laag-endemische gebieden met een prevalentie van minder dan 2%. Hoog-endemische gebieden bevinden zich in Afrika, Azië, het Midden-Oosten en Zuid-Amerika. West-Europa is laag endemisch, maar Oost-Europa matig endemisch. (1)

Geographische Distributie van Chronische HBV Infectie



*Bron: Steven Wiersma, WHO, **Strengthening immunisation systems and introduction of hepatitis B vaccine in Central and Eastern Europe and the Newly Independent States, 3rd meeting, Kyiv, Ukraine, May 25-28, 2004***

Bewezen wijzen van overdracht zijn transmissie via seksueel contact, via bloed, perinataal, en via kleine wondjes en speeksel (horizontale transmissie).

De prevalentie bepaalt de voornaamste wijze van overdracht: in hoog-endemische gebieden worden mensen vaak op kinderleeftijd besmet, dikwijls al bij de geboorte. Het risico om ooit hepatitis B op te lopen bedraagt er meer dan 60%. In matig en laag endemische gebieden

gebeuren de infecties meer op volwassen leeftijd, via seksueel contact, via injectie naalden en via reizen in hoog-endemische gebieden. In laag-endemische gebieden bedraagt het risico om ooit hepatitis B op te lopen minder dan 20%, de piekincidentie (20-30/100000) vindt men er in de leeftijdsgroep 20-30 jaar. (1,3)

In België bedroeg de jaarlijkse incidentie van symptomatische hepatitis B volgens registraties door de huisartsenpeilpraktijken 25/100000 in de periode 1982-1984 en 6/100000 in de periode 1991-1992. (3) In Vlaanderen werd een sero-epidemiologische prevalentiestudie uitgevoerd in 1993-1994. (6,7) Deze vond een prevalentie van 7.6% van voorgeschiedenis van infectie, en een prevalentie van chronische infectie van 0.7%. In de leeftijdsgroep jonger dan 15 was de prevalentie in dezelfde studie 0.4%, in de leeftijdsgroep 15-24 jaar was ze 1.9%; de prevalenties van solitaire antiHBs positiviteit bedroegen 0.9% en 3.2% in de respectievelijke leeftijdsgroepen. Een seroprevalentie-onderzoek in de Franse Gemeenschap uitgevoerd in 1992 vond een prevalentie van voorgeschiedenis van infectie van 1.9% bij kinderen tussen 5 en 9 jaar, en een prevalentie van chronische infectie van 0.75% in dezelfde leeftijdsgroep. Dit onderzoek vond ook dat bijna de helft van alle hepatitis B infecties zouden optreden voor de leeftijd van 9 jaar, vermits de prevalentie van merkers voor vroegere infectie bij kinderen de helft bedroeg van de prevalentie ervan bij volwassen stalen. Na standaardisatie voor origine (Belgisch/niet-Belgisch) steeg de prevalentie van dragerschap naar 0.8% maar daalde de prevalentie van genezen infectie naar 1.2%, zodat de totale prevalentie van voorgeschiedenis van infectie nog 25% van die van volwassenen bedroeg. (8)

Zeer recent, in 2002, werd een seroprevalentie-onderzoek uitgevoerd op een serumbank representatief voor de Belgische bevolking, in het kader van het European Sero-Epidemiology Network 2 project. (9) Van de stalen van Vlaamse kinderen jonger dan 15 jaar waren 0.6 % positief voor HBsAg (merker voor actuele infectie of dragerschap) en waren nog 4.3 % anderen positief voor antiHBc (merker voor vroegere infectie met hepatitis B). Binnen datzelfde onderzoek hadden 26% van de Vlaamse 11-12 jarigen aantoonbare solitaire antiHBs in hun bloed, waarvan 20% een titer van 10 mIU/ml of meer. Bij de 13-14 jarigen steeg het percentage met een seroprotectieve antiHBs-titer tot 63%. Dit is allicht een gevolg van de huidige vaccinatiecampagne.

1.2.4 Vaccins tegen hepatitis B

Sinds 1982 zijn veilige en efficiënte vaccins tegen hepatitis B beschikbaar. De eerste generatie vaccins werden gemaakt op basis van HBsAg partikels die men kan afzonderen uit plasma van chronisch geïnfecteerde patiënten. Deze plasma-gederiveerde vaccins worden nog steeds geproduceerd in Azië. Dankzij uitgebreide zuivering en ontsmettende behandeling zijn ze veilig.

Intussen is men erin geslaagd om HBsAg te produceren via recombinante DNA technologie, met behulp van gistcellen of zoogdiercellijnen. Zo kunnen onbeperkte hoeveelheden vaccin worden aangemaakt. In West-Europa gebruikt men vooral deze vaccins.

Studies naar vaccin effectiviteit hebben uitgewezen dat mensen die een antiHBs titer van 10mIU/ml of meer ontwikkelen na vaccinatie, volledig beschermd zijn tegen symptomatische en chronische hepatitis B infectie. Lange termijnstudies hebben intussen ook uitgewezen dat deze bescherming minstens 20 jaar aanhoudt, ook als de antiHBs titer intussen zakt onder de 10 mIU/ml, tenzij bij immuungecompromitteerde patiënten. De huidige consensus is dan ook dat booster vaccinaties niet meer nodig zijn bij gezonde immunocompetente mensen. (4,5)

Om deze protectieve antistoftiter te bereiken is een schema met drie dosissen vaccin nodig volgens de huidige gegevens. Klassiek is dit een 0-1-6 schema, maar studies hebben uitgewezen dat een langer interval tussen de eerste en tweede dosis weinig effect heeft op de immunogeniciteit en dat langere intervallen tussen de tweede en derde dosis zelfs hogere antiHBs-titers tot gevolg hebben. Vaccinatieschema's waarbij een vaccinrespons van meer dan 95% bij adolescenten is aangetoond, zijn 0-1-6 maand; 0-2-4 maand en 0-12-24 maand. (1) De bereikte vaccinrespons¹ varieert van 96% tot 100%. (10)

De hoeveelheid antigen per dosis verschilt per producent, door verschillen in immunogeniciteit t.g.v. verschillende productietechnieken.

Kinderen en adolescenten vertonen een sterkere immunorespons op het vaccin: ze hebben slechts de helft van de dosis voor volwassenen nodig. Na de leeftijd van 40 jaar daalt bovendien het percentage volwassenen dat een protectieve titer bereikt onder de 90%. (1) Hepatitis B vaccins worden best bewaard tussen 2 en 8°C, maar de werkzaamheid vermindert weinig bij bewaren op kamertemperatuur, zelfs tot een jaar. (1) Bevriezing is nefast voor de werking. (1) Toediening moet intramusculair gebeuren voor een goed effect.

Intussen zijn wereldwijd meer dan een miljard dosissen hepatitis B vaccin toegediend. De meest vermelde nevenwerkingen zijn pijn en milde temperatuursverhoging, lokale nevenwerkingen zijn mild en verdwijnen binnen de 24 uur. De enige ernstige nevenwerking waarvoor een causaal verband is aangetoond is anafylaxis, die zelden optreedt. (1) Ook bij adolescenten is de veiligheid van het vaccin uitgebreid aangetoond, o.a. door veiligheidsgegevens uit de vaccinatiecampagne in Italië. (10,11, 12) Van de reeks mogelijke bijwerkingen (o.a. Guillain Barré syndroom) die in de bijsluiter vermeld staan, is de causaliteit tot nu toe niet bewezen. (1,13)

¹ percentage gevaccineerden dat een protectieve antistoftiter ontwikkelt

1.2.5 Vaccinatiestrategieën en vaccinatiebeleid in Vlaanderen

De Wereldgezondheidsorganisatie formuleerde in 1992 een aanbeveling naar alle landen toe om hepatitis B vaccinatie tegen 1997 systematisch in de nationale inentingsprogramma's op te nemen. Doel is om chronische hepatitis B uit te bannen. Wat hiervoor de meest efficiënte strategie is, wordt bepaald door de endemiciteit: vanaf een prevalentie van dragerschap van 2% is immunisatie van baby's het meest efficiënt en heeft ook snel effect vermits de meeste infecties op kinderleeftijd gebeuren. (14) Als er veel perinatale transmissie is, wordt best al een dosis vlak na de geboorte toegediend. (1,14) In laag-endemische landen heeft men geprobeerd hepatitis B te bestrijden door gerichte vaccinatie van risicogroepen, zonder resultaat. Een groot deel van de risicogroepen is te slecht bereikbaar (druggebruikers, mannelijke homo's, promiscue heteroseksuelen, prostitué(e)s...). Bovendien wordt een aanzienlijk deel van de hepatitis B infecties buiten de risicogroepen opgelopen. (14,15) Een veralgemeende vaccinatie van adolescenten jonger dan 13 is wel effectief, en heeft snel een effect op de hepatitis B prevalentie. Ze beschermt hen net voordat ze risicogedrag gaan vertonen (seksuele contacten, druggebruik,..). Dergelijk risicogedrag is er verantwoordelijk voor dat de hoogste attack rate voor acute hepatitis B in een niet beschermd populatie gezien wordt in de leeftijdsgroep 15-24 jaar. Echter infectie op kinderleeftijd wordt door deze strategie niet voorkomen. (10)

Parallele vaccinatie in twee leeftijdsgroepen is de meeste efficiënte strategie om op een zo kort mogelijke tijd een zo groot mogelijke daling van de hepatitis B incidentie te bekomen. Op een redelijk korte termijn (12 jaar) wordt zo de hele leeftijdsgroep van 0-24 jaar ingeënt tegen hepatitis B. (3,16,17) In Taiwan kon men zo de prevalentie van dragerschap bij kinderen jonger dan 15 jaar doen dalen van 9.8% in 1984 tot 0.7% in 1999. (1,14) In Europa werd deze strategie voor het eerst toegepast in Italië sinds 1991, waar het effect op de incidentie van hepatitis B al duidelijk te zien is. (11). Toch is het beter op termijn enkel de vaccinatie op zuigelingenleeftijd te behouden. Jongere kinderen hebben wel minder risico op infectie, maar ontwikkelen frequenter chronisch dragerschap als ze geïnfecteerd worden. (11) Bovendien wordt een hogere vaccinatiegraad bereikt bij vaccinatie op zuigelingenleeftijd en is de kans op seroconversie en bescherming door hepatitis B vaccin het hoogst op jonge leeftijd. (18) De Italiaanse campagne naar adolescenten werkt via scholen, ook elders is aangetoond dat dit bijzonder effectief is voor het bereiken van adolescenten voor hepatitis B vaccinatie, o.a. in de USA. (10,19,20,21)

Ook België voerde het advies van de WHO uit, zij het met enige vertraging, en koos voor een twee sporen programma met zowel vaccinatie van zuigelingen als van adolescenten. Sinds september 1999 worden adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs systematisch door de schoolarts uitgenodigd voor gratis vaccinatie tegen hepatitis B. Tegelijkertijd werd hepatitis B

vaccinatie opgenomen in het vaccinatieschema voor zuigelingen. Voor Vlaamse jongeren koopt de Vlaamse Gemeenschap de vaccins aan en verspreidt ze naar de vaccinatoren. Dit zijn zowel de preventieve organisaties m.n. Kind en Gezin en Centra voor Leerlingenbegeleiding (CLB's) als huisartsen en kinderartsen.

In de aanloopperiode naar de Belgische gratis vaccinatiecampaagne werden ouders al sinds 1996 via tijdelijke partiële terugbetalingsmaatregelen en een informatiecampagne gemotiveerd om hun kinderen jonger dan 13 jaar te laten vaccineren tegen hepatitis B. Als gevolg hiervan zijn een aantal kinderen reeds gevaccineerd vooraleer ze via de schoolarts uitgenodigd worden. In de periode 06/96 tot 07/97 hebben 10% van de kinderen jonger dan 13 jaar zich via het terugbetalingssysteem laten vaccineren. Deze terugbetalingsregel bestaat nog steeds voor 11-15-jarigen. (22) Bovendien kunnen ook huisartsen en kinderartsen gratis vaccin bekomen voor hun patiënten en zo de schoolarts voor zijn met hun aanbod. (3,16,17)

Welk bedrijf de vaccins mag leveren wordt bepaald via een procedure van openbare aanbesteding. De producent die voldoet aan de gestelde voorwaarden en de gunstigste offerte biedt, levert de vaccins voor de gestelde termijn. Bij de start van de campagne in 1999 viel de keuze op Aventis- Pasteur- MSD (producent van HBvaxpro™), in 2004 werd overgeschakeld naar Engerix B en Infanrix-hexa™ van GlaxoSmithKline. Het betreffen steeds recombinante vaccins.

De Vlaamse vaccinatiecampaagne tegen hepatitis B bij adolescenten werd nog niet geëvalueerd, Vlaamse gegevens over de couverture zijn niet voorhanden. Een pilotstudie binnen één Oostvlaams CLB vond een couverture van 77% bij leerlingen in het tweede jaar secundair onderwijs. (23)

1.3 Vaccinatie tegen meningokokken C

1.3.1 Neisseria Meningitidis

N Meningitidis is een familie van gram-negatieve aerobe diplokokken, die op basis van kapselpolysacchariden wordt onderverdeeld in serogroepen. De belangrijkste pathogenen behoren tot serogroepen A, B, C, Y en W135. Op basis van membraanproteïnen wordt nog een verdere onderverdeling in serosubtypes, serotypes en immunotypes gemaakt. Meningokokken zijn echter in staat genetisch materiaal uit te wisselen en zo van groep of type te veranderen. Mensen zijn de enige gastheer, 5 tot 10% van de volwassenen draagt een al dan niet pathogene stam in zijn nasopharynx zonder hiervan gevolgen te ondervinden. Na enkele maanden verdwijnt de kiem meestal en heeft de gastheer immuniteit ontwikkeld die beschermt tegen infectie door andere stammen. De kiem heeft nochtans een arsenaal gesofisticeerde

mechanismen om afweerreacties van de gastheer te vermijden, zoals de reeds vernoemde genetische variabiliteit en het ontwikkelen van weinig immunogene kapselpolysacchariden die lijken op geglycoseerde structuren in menselijk weefsel (vooral serogroep B). (24,25,26)

1.3.2 Meningokokkenziekte

Een infectie met meningokokken verloopt problematisch als de kiem erin slaagt door te dringen tot in de bloedbaan, met meningitis en/of sepsis tot gevolg. Slechts een klein aantal pathogene stammen is hiertoe in staat, vooral als er ook risicofactoren aanwezig zijn bij de gastheer zoals een voorafgaande virale infectie, blootstelling aan tabaksrook, alcoholgebruik, kleinbehuisd leven met vele huisgenoten, en vooral een deficiënt (o.a. door splenectomie) of nog immatuur immuunsysteem. De aanwezigheid van antilichamen die complementgemedeerde bacteriolyse kunnen activeren heeft een grote invloed op de kans een invasieve infectie te ontwikkelen. Zo' n 60 tot 80% van de jonge volwassenen heeft dergelijke antilichamen in het bloed, gevormd na asymptomatisch dragerschap van pathogene of niet pathogene meningokokken of verwante soorten als *N lactamica*. (25)

Een invasieve infectie verloopt zeer spectaculair met ontwikkelen van ernstige symptomen meestal binnen de 24 uur. Ondanks snelle behandeling met antibiotica en adequate intensieve zorg blijft de case fatality rate (CFR) rond de 10%, zelfs 40% indien er sepsis optreedt, en houdt 10 tot 20 procent van de overlevenden blijvende gevolgen over aan de infectie. (24,25)

1.3.3 Epidemiologie internationaal en in Vlaanderen

De hoogste incidentie voor meningokokkeninfecties² vindt men in ontwikkelingslanden, vooral in Afrika: tot 10 à 25/100000. In Europa ligt deze incidentie tussen 1 en 3/100000, oplopend tot 4 à 5/100000 tijdens "hyperendemische" episodes. Ze varieert behoorlijk van jaar tot jaar, met winterse opstoten vanaf december-januari die een hoogtepunt kennen in maart-april. De voornaamste serogroepen in Europa zijn B en C, beide serogroepen veroorzaakten epidemieën in de voorbije jaren. (24,25,27)

Sinds 1991 steeg de incidentie van meningokokkeninfecties in België: het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) registreerde via een netwerk van peillaboratoria incidenties van 1.0/100000 in 1991, 2.0/100000 in 1995 en 3.7/100000 in 2001. (28,29) De reële incidentie wordt minstens 25% hoger geschat (30), door onvolledige rapportering aan het WIV en ook doordat o.a. bij snelle antibioticatherapie of bij overlijden de kiem niet kan worden geïsoleerd voor diagnose. Dit zou betekenen dat de reële Belgische incidentie in 2001 minstens 4.5/100000 bedroeg. In Vlaanderen steeg de incidentie sneller, van 2.6/100000 in 1995 naar

²Met meningokokkeninfecties worden in deze tekst enkel gevallen van meningitis en/of septicemie bedoeld

4.4/100000 in 2001 volgens cijfers van het WIV. De Vlaamse gezondheidsinspectie, die gegevens krijgt van clinici vermits meningokokkenziekte een verplicht te melden infectie is, noteerde een incidentie van 5.7/100000 in 2001. Dit cijfer zou redelijk juist zijn, er is vermoedelijk weinig onderraportering. (31)

Tot 1996 was de stijging van het aantal meningokokkeninfecties vooral aan serogroep B toe te schrijven. Sinds 1997 begon serogroep C aan een opmars terwijl B stabiliseerde en sinds 1999 licht daalde. De proportie van serogroep C als oorzaak van laboratoriumbevestigde meningokokkeninfecties evolueerde hierdoor van 7% in 1996 naar 49% in 2001. In Vlaanderen bedroeg de incidentie van meningokokkeninfecties door serogroep C 2.3/100000 in 2001, met regionale incidenties van 4.8/100000 in arrondissement Antwerpen en 4.6/100000 in arrondissement Mechelen. (31) De ziekte trof niet enkel jonge kinderen, maar ook adolescenten en jonge volwassenen.

In België varieerde de CFR van meningokokkeninfecties tussen 1994 en 2001 van 4 tot 8%. (28,29) Serogroep C heeft volgens verschillende bronnen een hogere CFR dan B. In Canada vond men 14% t.o.v. 6% voor groep B in periode 1990-1994. (32) In België was de CFR van groep C hoger dan die van B in 1997 (6.5 t.o.v. 4), in 2000 (8.2 t.o.v. 6%) en 2001 (12% t.o.v. 1.7%). (28,29)

De CFR van serogroep C stijgt bovendien met de leeftijd. Voor België vond men in 2001 een CFR van 8.5% onder de 20 jaar en 24.4% erboven. Ook mortaliteitscijfers illustreren dit: in Vlaanderen waren 11 van de 17 overledenen door serogroep C in 2001 ouder dan 19 jaar. (33)

1.3.3 Vaccins tegen meningokokken C

Reeds in de jaren 40 van vorige eeuw werd het beschermend effect van antilichamen tegen kapselpolysacchariden aangetoond, maar onderzoek naar vaccins stond een tijd op een laag pitje door de opkomst van de sulfonamides die zeer succesvol waren bij de behandeling. Toen de resistentie van meningokokken aan sulfonamiden toenam, werd verder onderzoek verricht. Men slaagde erin om vaccins te ontwikkelen op basis van hoogmoleculair gewicht polysacchariden, de enige die een antilichaamrespons kunnen induceren bij mensen. De eerste succesvolle vaccins waren gericht tegen serogroep A en C en bestaan intussen meer dan 30 jaar. Later werden ook polysaccharidevaccins ontwikkeld tegen serogroep Y en W135, en mengvaccins gericht tegen verschillende serogroepen tegelijk (A+C, A+C+W135+Y). Tegen serogroep B is het moeilijker om een vaccin te ontwikkelen, omdat het groep B polysaccharide epitopen vertoont die kruisreageren met geglycoseerde structuren in menselijk weefsel. Deze polysaccharidevaccins zijn nuttig om epidemieën van meningokokkenziekte in te dijken, echter ze hebben een aantal beperkingen. Polysacchariden zijn T cel-onafhankelijke antigenen,

waardoor ze weinig immunogeen zijn bij baby's en kinderen jonger dan 2 jaar en bovendien geen immunologisch geheugen tot stand komt, waardoor de immuniteit van korte duur is.

Het conjugeren van polysacchariden met een drager-eiwit maakt dat wel een T-cel afhankelijke inmuunreactie wordt opgebouwd. Via T-helpercellen stimuleert dit antwoord de B-lymfocyten die specifieke IgG-antilichamen aanmaken en B-memory cells, die belangrijk zijn voor een boostereffect bij een later contact.

Het succes van deze techniek werd in de jaren 80 van vorige eeuw aangetoond met de ontwikkeling en toepassing van geconjugeerde vaccins tegen *H. influenzae* type b (Hib). Deze waren in staat ook een daling teweeg te brengen in de nasofaryngeale kolonisatie en transmissie. (25,34,35)

In de loop van de jaren 90 werden geconjugeerde vaccins ontwikkeld tegen groep A en groep C meningokokken. De monovalente conjugaatvaccins tegen groep C werden voor het eerst massaal toegepast tijdens de grootscheepse vaccinatiecampagne in het Verenigd Koninkrijk van 1999 tot 2001 (zie volgende paragraaf). Drie verschillende vaccins werden ontwikkeld en vervolgens in een aantal Europese landen geregistreerd. Twee ervan hebben als drager een difterie toxoïd proteïne (Meningitec™ en Menjugate™) en één is geconjugerd met een tetanus toxoïd proteïne (NeisVac-C™). Men kan ze alledrie aanwenden vanaf de leeftijd van 2 maanden. Vanaf de leeftijd van één jaar bestaat de vaccinatie uit één dosis. (34) Behoud van immunologisch geheugen werd aangetoond tot 4 jaar na vaccinatie, bij volwassenen en kinderen. Als maat hiervoor wordt de stijging van de specificiteit (avidity) van de gevormde antistoffen gemeten, alsook de boosterreactie na vaccinatie met een polysaccharidevaccin (25,36). Zeer recente effectiviteitsgegevens³ uit het Verenigd Koninkrijk stellen deze maten in vraag, althans wat kinderen jonger dan 5 maand betreft: bij hen verdwijnt de vaccin effectiviteit 1 jaar na vaccinatie. Bij oudere kinderen blijft wel een effectiviteit van 90% bewaard. (37)

Een serologisch correlaat voor bescherming tegen meningokokkenziekte door meningokokken C werd reeds in 1969 bepaald via onderzoek bij militaire recruten, waarbij de serum bactericide activiteit (SBA) tegen meningokokken C werd bepaald. Toen werd hiervoor humaan complement gebruikt, intussen worden internationaal gestandaardiseerde tests met konijnecomplement gebruikt (rSBA). Bij de opvolging van de Britse vaccinatiecampagne werd dit serologisch correlaat daarom opnieuw geëvalueerd: een rSBA titer van minstens 1/8 bleek indicatief voor protectie. (38,39,40)

³ effectiviteit: maat die wordt bepaald voor reeds gecommercialiseerde vaccins, via de formule $(1 - (\text{attack rate bij gevaccineerden}) / (\text{attack rate bij niet gevaccineerden})) \times 100$

Veiligheidsgegevens over de beschikbare conjugaatvaccines tegen meningokokken C zijn beschikbaar vanuit klinische studies bij 3000 kinderen en vanuit de opvolging van de vaccinatiecampagne tegen meningokokken C in het Verenigd Koninkrijk. De meest voorkomende nevenwerkingen zijn hoofdpijn en reacties op de inentingsplaats. De enige ernstige nevenwerking met bewezen causaal verband is anafylaxis (1/500000); wat betreft stuipen is er nog geen duidelijkheid over de oorzakelijkheid. (25,38,41).

1.3.4 Vaccinatiestrategieën en Vlaams vaccinatiebeleid tegen meningokokken C

Groot-Brittannië is het eerste land waar een massavaccinatiedcampagne met nieuwe geconjugeerde vaccins tegen groep C meningokokken werd opgezet. Tussen oktober 1999 en september 2000 kreeg de hele kinder- en jongerenpopulatie van 0 tot 18 jaar de kans zich te laten vaccineren met een geconjugerd vaccin. Na de vaccinatiecampagne was er een drastische terugval in het aantal gevallen (38).

In januari 2001 werd het eerste geconjugerd vaccin tegen meningokokken C in België gecommmercialiseerd, voorlopig zonder terugbetalingsregeling. Reeds in februari 2001 adviseerde Kind en Gezin via haar consultatiebureaus voor het jonge kind om het vaccin toe te dienen op de leeftijd van 15 maanden. In maart 2001 richtte ook de Hoge Gezondheidsraad een brief aan alle artsen met een advies tot vaccinatie van de volledige leeftijdsgroep 0-19 jaar. Intussen steeg het aantal groep C meningokokkeninfecties in België in de loop van 2001, met een duidelijk hoger tempo dan voorheen, vooral in de provincie Antwerpen. (33,42)

Door de positieve ervaring in Groot-Brittannië overwoog de Vlaamse vaccinatiekoepel¹⁴ ook gratis vaccinatie, maar een campagne naar Brits voorbeeld kon in Vlaanderen noch financieel noch organisatorisch gerealiseerd worden. Daarom stelde de Vlaamse Vaccinatiekoepel voor om te starten in de leeftijdsgroepen met het hoogste risico, nl. zuigelingen en 14-15 jarigen. In november 2001 ging in Vlaanderen een gratis vaccinatiecampagne met geconjugerd vaccin van start, die gefaseerd over meerdere jaren de volledige cohorte van 1 tot 18 jaar zou aanspreken. Als vaccin werd voor NeisVac-C™ gekozen. Op de Interministeriële Conferentie Volksgezondheid (waar alle bevoegde ministers van de federale overheid, de gewesten en gemeenschappen, 8 excellenties in totaal, overleg plegen om hun beleid onderling af te stemmen) die doorging op 11 december 2001 werd een protocolakkoord afgesloten tussen de gemeenschappen en het federale ministerie van Sociale Zaken. Dit voorzag in een supplementaire financiering voor meningokokkenvaccins met middelen van het RIZIV: voor elk 1/3 dat de gemeenschappen zouden investeren voor de aankoop van vaccins, zou het RIZIV

⁴ De Vlaamse vaccinatiekoepel is samengesteld uit vertegenwoordigers van de vaccinatoren, de wetenschappelijke wereld, de logo's, mutualiteiten en het ministerie van de Vlaamse gemeenschap en vergadert minstens 4 keer per jaar om de implementatie van het vaccinatiebeleid in Vlaanderen te bespreken.

2/3 aanvullen. Hierdoor kon de aanpak versneld en uitgebreid worden. Nog voor de start van de campagne waren ziekenfondsen echter al begonnen vaccins gedeeltelijk terug te betalen. Vooral in Antwerpen werden heel wat jongeren reeds op eigen kosten, al dan niet met terugbetaling door een mutualiteit, gevaccineerd vooraleer ze uitgenodigd werden voor gratis vaccinatie.

De gratis vaccinatiecampagne in Vlaanderen is intussen in haar laatste fase: in de loop van 2002 werden kinderen van 1 t/m 6 jaar en adolescenten van 14 tot 18 jaar uitgenodigd, in 2003 de cohorte van 11 tot 14 jaar en in 2004 de overblijvers in de lagere school. Het geconjugueerd vaccin tegen meningokokken C is intussen opgenomen in het routine zuigelingenschema, op de leeftijd van 12 maanden. (33,34,42)

Systematisch onderzoek naar de resultaten van deze vaccinatiecampagne is nog niet gebeurd. Een vaccinatiecouverturestudie is gepland voor de tweede helft van 2004. Deze zal tevens naar de couverture voor meningokokken C vaccin peilen. Wel volgen de gezondheidsinspecties het voorkomen van meningokokkeninfecties (sepsis en/of meningitis) strikt op via het systeem van verplichte aanmeldingen. Ook het referentielaboratorium van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) registreert al sinds jaren het voorkomen van meningokokkeninfecties via een netwerk van peillaboratoria en via het referentielaboratorium, dat serotypering uitvoert van stalen die positief zijn bevonden op meningokokken. Deze registraties tonen een daling van het aantal meningokokken C infecties sinds begin 2002, nadat er gedurende heel het jaar 2001 een duidelijke verheffing van het aantal gevallen was genoteerd. Deze daling is meer uitgesproken in Vlaanderen, waar 56 gevallen in 2002 werden vastgesteld tegenover 135 in 2001. In 2003 zette de daling zich verder, in Vlaanderen werden zelfs maar half zoveel gevallen gerapporteerd als vóór de verheffing van 2001. Deze daling is in alle leeftijdsgroepen te zien, ook in de niet-gevaccineerde, maar in Vlaanderen is ze het meest uitgesproken in de leeftijdsgroep jonger dan 20 jaar (96% daling van het aantal gevallen in de eerste semester van 2004 t.o.v. de eerste semester van 2001). (43) Ook in de provincie Antwerpen werd een verschil gezien tussen de leeftijdsgroep jonger dan 20 jaar en die ouder dan 20 jaar: bij de jongste groep daalde het percentage van serogroep C als oorzaak van gevonden meningokokkeninfecties sneller. (44) Het aantal gevallen van meningokokken B infecties is niet veranderd, waardoor ze proportioneel weer belangrijker geworden zijn dan serogroep C als oorzaak van meningokokkeninfecties.

De Vlaamse gezondheidsinspectie verzamelt ook gegevens over de bereikte couverture, maar die zijn nog niet bekend. Een pilootonderzoek binnen een Antwerps CLB in het schooljaar 2002-2003 peilde naar vaccinatiecouverture tegen meningokokken C in de tweede kleuterklas en in het derde jaar secundair onderwijs, via gegevens uit de CLB dossiers gecombineerd met telefonische enquête. De onderzoeker vond een couverture van minstens 83.7 en maximaal

93.6% bij kinderen in de tweede kleuterklas, en minstens 83.7 en maximaal 89.2% bij kinderen in het derde jaar secundair onderwijs (onzekerheidsmarge doordat niet van alle leerlingen gegevens konden worden bekomen). (45) Zoals vermeld wordt in 2004-2005 een nieuwe vaccinatiecouverturestudie voor Vlaanderen georganiseerd, die via enquêtering van een steekproefpopulatie de vaccinatiegraad zal bepalen voor de verschillende vaccins in het huidig aanbevolen vaccinatieschema.

1.4 Mogelijkheden en knelpunten van gelijktijdige toediening van vaccins

Gelijktijdige toediening van verschillende vaccins tijdens één contact biedt verschillende voordelen. De recentste “Standaard voor immunisatie van kinderen en adolescenten” in de Verenigde Staten vermeldt expliciet dat vaccins die gelijktijdig kunnen toegediend worden, ook best tijdens één visite worden toegediend. Op die manier vermindert het totaal aantal nodige consulten en dus ook de kans op het missen van een dosis, bovendien wordt vroeger protectie bekomen dan wanneer men de verschillende doses van vaccins tegen verschillende ziekten onnodig uitsmeert in de tijd. (46) Een studie uitgevoerd tijdens een mazelenepidemie toonde aan dat een derde van de mazelengevallen bij ongevacineerden had kunnen voorkomen worden indien het mazelenvaccin was toegediend tijdens een consult waarop een ander vaccin werd gegeven. (47,48,49) Zeker wanneer er grote kans is dat een persoon niet opdaagt voor een volgend contact, of wanneer vaccins nodig zijn ter voorbereiding van een reis, is het belangrijk meerdere vaccins gelijktijdig te kunnen toedienen. Gelijktijdig toedienen kan echter ook risico's inhouden, zoals een vermindering van immunogeniciteit of efficiëntie of een stijgende frequentie van ernstige nevenwerkingen. Het omgekeerde is ook mogelijk: voor hepatitis A antigenen is aangetoond dat ze hogere antistoftiters teweegbrengen als ze gelijktijdig met hepatitis B antigenen worden toegediend dan als ze afzonderlijk worden toegediend. (50) In elk geval wordt het moeilijker te duiden aan welk vaccin een eventueel optredende nevenwerking te wijten is, wat toch van belang is in geval van ernstige nevenwerkingen. (51) Uiteraard stijgt ook het aantal injecties tijdens dezelfde visite, wat een limiet vormt voor het aantal ziekten waartegen tegelijk kan worden gevaccineerd. De productie van gecombineerde vaccins, die antigenen tegen verschillende ziekten bevatten, overwint dit euvel en heeft heel wat voordelen. (52) Het risico op onderlinge chemische of immunologische interactie tussen de antigenen moet hierbij echter uitgebreid geëvalueerd worden. Voor *H Influenzae* antigenen zijn er aanwijzingen dat ze minder immunogeen zijn in combinatievaccins dan in monovalente vaccins. (52,53)

Wat betreft gelijktijdige toediening (op een verschillende plaats) van vaccins bestaat reeds heel wat ervaring. Voor de meest gebruikte levende en geïnactiveerde vaccins zijn de seroconversie percentages niet lager en frequentie en ernst van nevenwerkingen niet hoger bij simultane toediening dan bij toediening op een verschillend moment. Noord Amerikaanse adviserende instanties stellen dan ook als richtlijn dat geïnactiveerde vaccins gelijktijdig of met eender welk tijdsinterval kunnen worden toegediend. (13,47,49), zelfs dat er geen contra-indicatie bestaat voor het simultaan toedienen van eender welke vaccins (48). De enige bekende uitzondering vormen de vaccins tegen Cholera en Gele koorts, waarvoor is aangetoond dat gelijktijdige toediening de immunogeniciteit van beide vaccins vermindert en dat een tussenperiode van minstens 3 weken nodig is om dit te vermijden. Ook wordt vermeld dat bij vaccins die frequent nevenwerkingen geven, deze nevenwerkingen kunnen geaccentueerd worden bij gelijktijdige toediening. De ernst of incidentie van nevenwerkingen stijgt echter niet. (48,49)

Voorzichtigheid rond het toepassen van deze richtlijn varieert per bijsluiter: zo vermeldt de bijsluiter van Priorix™ (laatste versie 11/05/2002) dat er geen gegevens zijn betreffende de gelijktijdige toediening van Priorix™ met andere vaccins (behalve varicella-vaccin), maar dat algemeen wordt aanvaard dat gecombineerde MBR vaccinatie gelijktijdig mag worden toegediend met courant gebruikte basisvaccins. De bijsluiter van MMR-vax™ (laatste versie 11-7-1995) vermeldt nog dat het routinematig toedienen van courante basisvaccins met een MBR vaccin niet wordt aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens over bekend zijn.

Wel is bekend dat de immuunrespons op een levend vaccin kan verminderen als een ander levend vaccin wordt toegediend met een tussentijd van minder dan 30 dagen maar niet op hetzelfde moment. De gegevens hierover zijn echter beperkt en niet eenduidig. Er zijn bijv. gegevens die aantonen dat varicella-vaccin toegediend binnen de 30 dagen na mazelen-bof-rubella vaccinatie de kans verhoogt op vaccinfalen voor varicella-vaccin, echter de respons op gele koorts vaccin wordt volgens een andere studie niet beïnvloed door toedienen van monovalent mazelenvaccin binnen de 27 dagen. Voor de meeste levende vaccins zijn er gewoon geen gegevens wat betreft toediening met een korte tussentijd toegediend. Voor alle zekerheid wordt aanbevolen een interval van minstens 4 weken te respecteren wanneer men twee levende vaccins niet op hetzelfde moment toedient. (13,47,48)

Voor recent op de markt gekomen vaccins vermeldt de bijsluiter meestal met welke andere vaccins de simultane toediening werd onderzocht. Simultane toediening met andere vaccins wordt uit voorzichtigheid afgeraden. Gegevens over welk interval dan moet gerespecteerd worden zijn er meestal ook niet. De Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (VWVJ) stelt als strategie voor om een verschil te maken tussen reeds langer gebruikte vaccins en nieuw ontwikkelde vaccins. Reeds langer gebruikte vaccins mogen simultaan toegediend worden (behalve het vaccin tegen gele koorts met dat tegen cholera), maar voor nieuwer ontwikkelde vaccins wordt voorgesteld de richtlijnen van de bijsluiter te

respecteren als die er zijn en anders een interval van twee weken te respecteren bij geïnactiveerde vaccins indien vermeld wordt dat simultane toediening nog niet werd bestudeerd. (54)

Wanneer we nu de vraag bekijken of vaccins tegen hepatitis B en meningokokken C simultaan mogen worden toegediend, blijkt het antwoord niet eenvoudig. Het betreffen twee geïnactiveerde vaccins, gezien de vroegere ervaring bij simultaan toedienen van geïnactiveerde vaccins vallen dus geen grote problemen te verwachten. Evaluatie van simultane toediening van hepatitis B vaccin met verschillende andere kinder- of volwassenen vaccins, (o.a. DTP, BCG, OPV, IPV, Hep A, Hib, mazelen en gele koorts) toonde geen effect op nevenwerkingen of immunogeniciteit. (1)

De geconjugeerde vaccins tegen meningokokken C zijn echter nog zeer recent en gegevens over simultane toediening zijn nog beperkt en verschillen per gecommmercialiseerd product. Zo mag volgens de bijsluiter Meningitec™ (bijsluiter versie april 2002) wel gelijktijdig toegediend worden met hepatitis B vaccin, terwijl de bijsluiter van NeisVac-C™ (versie 2.0) expliciet vermeldt dat “het gelijktijdig gebruik met hepatitis B vaccins enkel mag overwogen worden indien het medisch belangrijk is en het niet gaat om een standaard toediening”.

De huidige bijsluiters van hepatitis B vaccins zeggen niets over meningokokken C vaccins. De bijsluiter van HBvaxpro™ (versie 27/4/2001) vermeldt enkel algemeen dat andere geïnactiveerde vaccins gelijktijdig mogen worden toegediend; de bijsluiter van Engerix B™ (versie 16/1/2001) vermeldt de courante basisvaccins die gelijktijdig mogen worden toegediend (*H influenzae* type b, BCG, Poliomyelitis, Mazelen, Bof, Rubella, Difterie, Tetanus en kinkhoest). Het advies van de VVVJ is dan ook om een interval van 2 weken te respecteren tussen hepatitis B vaccin en NeisVac-C™, terwijl Meningitec™ wel gelijktijdig mag worden toegediend met hepatitis B vaccin. (54)

2. Eigen onderzoek

2.1 Probleemstelling en onderzoeksvragen

Aanleiding voor dit onderzoek was de praktische vraag van CLB-artsen of het meningokokken C vaccin dat zij in het kader van de gratis vaccinatiecampagne tegen meningokokken C ter beschikking kregen, NeisVac-C™, bij adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs gelijktijdig mocht worden toegediend met het hepatitis B vaccin dat zij reeds langer aan deze leeftijdsgroep toedienen, HBvaxpro™. Zoals vermeld in het literatuurdeel spreekt de bijsluiters van NeisVac-C™ zich uit tegen dergelijke routinematige simultane toediening.

De argumentatie voor deze vermelding in de bijsluiters is niet dat een interactie met negatief effect werd aangetoond in klinische studies, maar enkel dat het ontbreken van dergelijke interactie nog niet voldoende is bewezen door klinische studies. Tijdens een congres in 2002 werd wel gerapporteerd over interimresultaten van een (nog steeds niet gepubliceerde) studie in Oostenrijk, die bij baby's die de gelijktijdige toediening evalueerde van NeisVac-C™ met Hexavac™ dat ook een hepatitis B component bevat. Resultaten over de eerste 100 vrijwilligers toonden geen invloed op de immunogeniciteit van de hepatitis B component noch op die van het meningokokken C vaccin. In de groep met gelijktijdige toediening ontwikkelden 47/48 deelnemers een rSBA-titer van minstens 1/8 en 87,2% bereikten een antiHBs-titer van minstens 10 IU/ml t.o.v. 89.8% in de groep die enkel Hexavac™ kreeg toegediend. (55)

Adolescenten antwoorden immunologisch anders en reageren potentieel ook anders op hepatitis B vaccinatie dan baby's: het aantal non-responders ligt bv. enkele % hoger dan bij baby's. (56) De immunogeniciteit van NeisVac-C™ stijgt daarentegen met de leeftijd: de rSBA titer van 1/8 die nu als protectief wordt beschouwd, werd op alle leeftijden in 100% van de gevallen bereikt, maar vanaf adolescentenleeftijd bereikten alle studiepersonen zelfs een titer van 1/32 of meer. (57,58,59)

Hoofddoel van het onderzoek is na te gaan of simultane toediening evenwaardig, of toch alleszins niet minderwaardig is aan toediening op gescheiden momenten met een minimum interval van 14 dagen, zoals de standaard Vaccinaties van de VVVJ voorstelt.

Vermits de evaluatie in "real life" omstandigheden gebeurt, in samenwerking met CLB's, kan tegelijk informatie bekomen worden over de Hepatitis B vaccinatiecampagne bij adolescenten zoals die op dit moment in Vlaanderen loopt. Deze campagne is tot nu toe niet geëvalueerd qua bereikte vaccinatiegraad en doeltreffendheid.

Aan het eind van het schooljaar 2003-2004 zijn enkel hepatitis B serologieresultaten voor en na de eerste toediening van vaccin beschikbaar. Hieruit kan informatie worden afgeleid rond volgende onderzoeksvragen:

1. Heeft het gelijktijdig toedienen van NeisVac-C™ met de eerste dosis HBvaxpro™ een invloed op de seroconversie naar antiHBs 1 maand na deze eerste dosis, m.a.w. op de bescherming vooraleer het vaccinatieschema volledig is afgewerkt?
2. Hoeveel % adolescenten in de studiepopulatie zijn reeds geïnfecteerd met hepatitis B voordat hen hepatitis B vaccin wordt aangeboden via het CLB? Is dit vergelijkbaar met andere sero-epidemiologische gegevens over hepatitis B prevalentie bij Vlaamse adolescenten?
3. Hoeveel % adolescenten in de studiepopulatie die vaccinatie tegen hepatitis B aanvragen bij het CLB, zijn tevoren reeds gevaccineerd tegen hepatitis B?

2.2 Methode

2.2.1 Voorbereiding onderzoeksprotocol

Op basis van literatuur werd de hoofd-onderzoeksvraag verfijnd en een onderzoeksdesign bepaald om ze te beantwoorden. De krachtlijnen hiervan zijn als volgt.

Het betreft een onderzoek met 3 parallele groepen:

- ◆ een groep met simultane vaccinatie tegen hepatitis B en Meningokokken C, verder groep 1 genoemd,
- ◆ een eerste controlegroep met gescheiden toediening van hepatitis B en Meningokokken C vaccin in het schooljaar 2002-2003, verder groep 2 genoemd,
- ◆ en een tweede controlegroep die enkel hepatitis B vaccin toegediend kreeg in het schooljaar 2002-2003, verder groep 3 genoemd. Deze derde groep geeft de mogelijkheid om de vaccinrespons tegen hepatitis B met of zonder meningokokken C vaccin binnen het hepatitis B vaccinatieschema te evalueren. Invloed van het meningokokken C vaccin op de vaccinrespons tegen hepatitis B kan zo met meer zekerheid worden uitgesloten. Dit is belangrijk vermits de verwachte vaccinrespons tegen hepatitis B voor het gebruikte vaccin, HBvaxpro™, lager is dan 100% (12,60), terwijl het gebruikte vaccin tegen meningokokken C, NeisVac-C™, wel een vaccinrespons van 100% geeft bij adolescenten. (57,58,59) In de provincie Antwerpen was te verwachten dat al een aanzienlijk percentage van de jongeren

in het eerste jaar secundair onderwijs ingeënt was tegen meningokokken C maar nog niet tegen hepatitis B. Deze jongeren konden deelnemen aan het onderzoek in groep 3. Voor analyse van immunogeniciteit zijn drie bloedstalen nodig: een screeningsbloedstaal bij aanvang, een bloedname één maand na toediening van NeisVac-C™ en een laatste bloedstaal één maand na afwerken van het vaccinatieschema met HBvaxpro™. Bovendien is analyse van nevenwerkingen nodig na de eerste dosis vaccin.

Het onderzoeksopzet werd besproken met één van de samenwerkende CLB's om haalbaarheid en praktische besommeringen na te gaan. Hieruit kwam volgend samenwerkingsplan naar voor:

- Het CLB spreekt schooldirecties aan of zij bereid zijn om uitnodigingen voor deelname aan het onderzoek te laten verspreiden onder hun leerlingen in het eerste jaar secundair onderwijs
- Het CLB gaat na wie in aanmerking komt om deel te nemen aan het onderzoek (op basis van de eigen vraagformulieren naar vroegere vaccinaties en toestemmingsformulieren voor vaccinatie door het CLB)
- Het CLB verspreidt en collecteert de informatiebrieven en toestemmingsformulieren voor de studie.
- De CLB-arts organiseert een informatie-avond voor ouders en is hierop aanwezig voor bijkomende informatie aan ouders, CEV teamleden werken een standaard-informatievoorstelling uit en presenteren deze.
- De CLB-arts vaccineert, het CEV-team doet de bloednames zo mogelijk tijdens dezelfde visite op school/CLB.

Er werd een protocol uitgeschreven (zie bijlage 1) dat aan de ethische commissie van het UZA ter goedkeuring werd voorgelegd. Ook de informatiedocumenten die zouden worden verspreid via de scholen, werden eerst ter goedkeuring voorgelegd aan de ethische commissie. (zie bijlage 2) Dit om te beantwoorden aan de Good Clinical Practice (GCP) richtlijnen, omschreven in de Declaratie van Helsinki 1996. Deze richtlijnen vermelden ook dat kandidaat-deelnemers en hun ouders/voogden mondeling verdere informatie moeten kunnen vragen alvorens hun toestemming te geven voor deelname. Zowel de CLB-arts als het CEV waren hiervoor bereikbaar. De ethische commissie werd ook ingelicht bij elke wijziging in het onderzoeksprotocol: het idee om met drie onderzoeksgroepen te werken ontstond pas nadat reeds een eerste versie was goedgekeurd.

Andere CLB's werden uitgenodigd voor deelname, uiteindelijk werkten CLB-artsen uit 8 verschillende CLB's mee en 13 verschillende scholen.

2.2.2 Steekproefpopulatie

Deze bestaat uit adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs, in de deelnemende scholen (alle gelegen in de provincie Antwerpen) (zie bijlage 3). Enkel leerlingen die wensten deel te nemen, werden opgenomen in de studie, mits ze voldeden aan volgende voorwaarden:

Voorwaarden voor deelname:

- Geïnformeerde toestemming van minstens 1 van de ouders of voogd zowel voor vaccinatie door het CLB als voor bloednames voor het onderzoek
- Voor groep 1 en 2: nog niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken C of hepatitis B
- Voor groep 3: nog niet gevaccineerd zijn tegen hepatitis B
- Geen gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie vanaf 1 maand voor de start tot 1 maand na het eind van dit onderzoek
- Geen voorgeschiedenis van overgevoeligheid aan een vaccin(component)

Gegevens over vroegere vaccinaties en overgevoeligheidsreacties werden verzameld door de CLB's. Zij vragen dit immers altijd op via schriftelijke vragenlijsten, ter voorbereiding van hun vaccinaties. (voorbeeld vragenlijst in bijlage 4)

2.2.3 Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoeksopzet is samengevat in volgend schema:

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Groep 1 (simultaan)	HBvaxpro™ + NeisVac-C™ + BN		HBvaxpro™ + BN		HBvaxpro™	BN
Groep 2 (2 weken tussentijd)	HBvaxpro™ +BN	NeisVac-C™	HBvaxpro™	BN	HBvaxpro™	BN
Groep 3 (enkel HBvaxpro™)	HBvaxpro™ +BN		HBvaxpro™ + BN		HBvaxpro™	BN

BN = bloedname

T0,1,2 e.v.: studiecontacten

Tijdsintervallen tussen studiebezoeken:

tijdsperiode	Lengte interval
1 (T0-T1)	T0+14d tot T2-14dagen
2 (T0-T2)	28-42 dagen
3 (T1-T3)	28-42 dagen
4 (T0-T4)	180 ± 21 dagen
5 (T4-T5)	28-42 dagen

Groepsindeling

Randomisatie gebeurde voor groep 1 en groep 2 in een 2:1 verhouding. Om de kans op verwarring zo klein mogelijk te maken en ook uit praktische overwegingen gebeurde de randomisatie per klas: deelnemers uit dezelfde klas die beide vaccins dienden te krijgen, kwamen in dezelfde studiegroep terecht (groep 1 of 2). De klassen werden hiertoe in 2 groepen verdeeld volgens een loterijstelsel, beginnend met de grootste klassen. Voor sommige scholen bleek dit nog steeds moeilijk organiseerbaar, bijv. in scholen met minder dan 10 deelnemers in totaal. Uiteindelijk werden in 5 van de 13 meewerkende scholen alle deelnemers in eenzelfde groep ingedeeld.

Voor groep 3 kwamen alleen kinderen in aanmerking die enkel tegen hepatitis B gevaccineerd wensten te worden, hiervoor werd niet gerandomiseerd.

Vaccinatieschema's

De simultane groep (groep 1) kreeg ter gelegenheid van het eerste vaccinatiecontact gelijktijdig HBvaxpro™ (eerste dosis) en NeisVac-C™ toegediend. Groep 2 kreeg eerst HBvaxpro™ toegediend en pas 2 weken later NeisVac-C™. Zo werd het minimum interval gerespecteerd dat in de standaard Vaccinaties van de VVVJ (54) wordt aanbevolen. Ook tussen de toediening van NeisVac-C™ en de tweede dosis HBvaxpro™ werd een minimum interval van 14 dagen gerespecteerd. Alle deelnemers kregen HBvaxpro™ toegediend volgens een 0-1-6 schema. Vaccins werden intra-musculair (IM) toegediend in de M Deltoideus, HBvaxpro™ steeds in de linkerbovenarm, NeisVac-C™ in de rechterbovenarm.

Bloednames

Bij de 3 groepen werd voorafgaand aan de eerste vaccinatie een screeningsbloedstaal afgenomen, om te kunnen evalueren of de groepen bij aanvang vergelijkbaar waren qua immuniteitsstatus. De aanwezigheid van serum bactericide antilichamen tegen meningokokken C en aanwezigheid van antiHBs antilichamen werden hierop nagegaan. Ook antiHBc IgG werd bepaald om te screenen voor (voorgeschiedenis van) hepatitis B infectie.

Eén maand na toediening van NeisVac-C™ werd via een tweede bloedname de immuniteit (SBA titer) tegen meningokokken C bepaald. Een bloedname na afwerking van het volledige hepatitis B vaccinatieschema, 7 maand na de eerste inenting tegen hepatitis B, moet aantonen of voldoende bescherming tegen hepatitis B bekomen is (via antiHBs bepaling). De resultaten van deze laatste bloedname waren nog niet bekend bij aflevering van dit eindwerk.

Als tussentijds analyse werd op de tweede bloedname reeds de antiHBs antistoffentiter na de eerste dosis HBvaxpro™ bepaald, om eventuele verschillen tussen de groepen te kunnen vaststellen. Hiertoe werd ook bij deelnemers in groep 3 een bloedstaal afgenomen op maand 1. Deze gegevens worden wel reeds geëvalueerd.

Bloedstalen werden getransporteerd naar de Universiteit Antwerpen (UA), gecentrifugeerd en het serum gestockeerd op -20°C tot transport (op droog ijs) naar de laboratoria die de analyses uitvoeren: de dienst Virologie van het WIV te Brussel, het NW Regional HPA Laboratory in Manchester, UK en het laboratorium van Aventis-Pasteur-MSD te West-Point, USA.

Meer details over de uitgevoerde analyses worden beschreven in bijlage 5.

Rapportering van nevenwerkingen

Nevenwerkingen na de eerste dosis HBvax-pro™ en NeisVac-C™ werden door de deelnemers genoteerd in voorgedrukte dagboekkaarten en retrospectief nagevraagd bij het volgend bezoek. Op het eind van de studie werd gevraagd naar ernstige medische problemen tijdens de studieperiode.

Via dagboekkaarten werd systematisch gepeild naar temperatuursverhoging, optreden van pijn, zwelling of roodheid t.h.v. de injectieplaats en van hoofdpijn, maag-darmlast of moeheid en dit in de eerste 3 dagen na vaccinatie. Ook het gebruik van medicatie werd nagevraagd.

2.2.4 Steekproefgrootte en geplande statistische analyse

Omvang van de steekproef

Hoofddoel van het onderzoek was te evalueren of gelijktijdige toediening van NeisVac-C™ met HBvaxpro™ niet minderwaardig is qua immunrespons aan gescheiden toediening op verschillende tijdstippen. Om tot niet-minderwaardigheid te kunnen besluiten, is het niet

voldoende geen statistisch significante verschillen te vinden. Er moet ook voldoende zekerheid zijn dat het niet-vinden van verschillen niet aan het toeval te wijten is. In statistische termen wordt dit de "power" van het onderzoek genoemd, deze dient minstens 80% te zijn. Deze power wordt bepaald door het aantal deelnemers in de verschillende onderzoeksgroepen. (61) Als voorwaarde werd gesteld dat een daling van de vaccinrespons van 10% op één van beide vaccins moest aantoonbaar zijn, met een power van minstens 80%. Voor HBvaxpro™ werd uitgegaan van een vaccinrespons van 98% bij adolescenten na de derde dosis (in klinische studies varieert deze van 96% tot 99%) (26,39,40) Voor NeisVac-C™ werd uitgegaan van een vaccinrespons van 99% (de bijsluiter vermeldt 100% voor alle leeftijdsgroepen)(57) Met deze voorwaarden werden simulaties uitgevoerd met een rekenprogramma dat op het internet beschikbaar is (62). Hieruit bleek dat een totaal van minstens 400 deelnemers nodig was, mits men ze indeelde in de 3 studiegroepen in een verhouding 2:1:2 (groep1:groep2:groep3). Vermits men ervan moet uitgaan dat een aantal deelnemers in de loop van het onderzoek uitvalt, werd gestreefd naar een totaal van 450 deelnemers, in een verhouding (180:90:180).

Studiecohortes ter evaluatie:

Totale gevaccineerde cohorte = "intention to treat" cohorte

Alle deelnemers waarvan gegevens beschikbaar zijn worden meegenomen in het onderzoek naar vaccinatiegraad en prevalentie van hepatitis B infectie.

Volgens Protocol(VP) cohorte voor analyse van immunogeniciteit

Enkel deelnemers die op de vooropgestelde momenten gevaccineerd zijn, waarvan tijdig bloedstalen zijn bekomen, en die volgens het screeningsbloedstaal nog niet gevaccineerd zijn tegen of geïnfecteerd met hepatitis B worden meegenomen in de analyse van immunogeniciteit na de eerste dosis hepatitis B vaccin

Geplande analyses:

Op de percentages reeds geïnfecteerden en reeds gevaccineerden wordt het exact 95% betrouwbaarheidsinterval berekend. (63)

Het verschil in % deelnemers dat een antiHBs-titer > 0 bereikt wordt berekend tussen groep 1 en groepen 2 en 3, met zijn 95% betrouwbaarheidsinterval. (64) Als het betrouwbaarheidsinterval nul bevat en de bovengrens lager is dan 10%, wordt aangenomen dat het simultane schema niet minderwaardig is aan het niet-simultane schema (hetzij 2 weken interval, hetzij geen meningokokkenvaccin gedurende het vaccinatieschema met HBvaxpro™) wat betreft de vaccinrespons na de eerste dosis HBvaxpro™. (65,66)

Bovendien wordt met de chi kwadraat test nagegaan of er statistisch significante ($p < 0.05$) verschillen zijn tussen de groepen wat betreft de proportie deelnemers die antiHBs-antistoffen ontwikkelt.

De GMT's (Geometrisch gemiddelde van de antistoftiters) van de 3 groepen worden vergeleken met one way ANOVA.

2.3 Resultaten

2.3.1 Beschrijving van de studiepopulatie

In totaal werden 439 jongeren ingesloten in de studie, zij ondergingen minstens één bloedname tijdens het bezoek van/aan de schoolarts voor de eerste of tweede vaccinatie.

Zoals onderstaande tabel toont, zijn de geslachten niet evenwichtig verdeeld over de verschillende studiegroepen.

Tabel 1: samenstelling van de studiegroepen

	totaal	groep1	groep 2	groep 3
Aantal jongens	204	92	35	77
Aantal meisjes	235	87	48	100
Totalen	439	179	83	177

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 12 jaar (variërend van 11 tot 14 jaar), ze zijn overwegend caucasisch (buiten 4 Aziaten en 8 Zwartten).

Bij het tweede contact (voor de tweede bloedname) vielen reeds 8 deelnemers uit, om verschillende redenen. Van 5 deelnemers (drie in groep 1 en twee in groep 2) had het CLB intussen informatie gekregen dat ze voordien reeds een volledige inenting tegen hepatitis B hadden gekregen, en dat de ouders verkeerdelijk hun toestemming hadden gegeven voor vaccinatie door de schoolarts. Slechts één van deze vijf had dit zelf vermeld tijdens het eerste bezoek van de schoolarts, en kreeg daarom geen enkele dosis HBvaxpro™. De andere vier kregen enkel de eerste dosis.

Twee leerlingen wensten niet verder deel te nemen aan de studie. De eerste (een deelnemer uit groep 3) weigerde ook verdere vaccinatie omdat hij na zijn eerste dosis HBvaxpro™ wat last gehad van grieperig gevoel, wat door zijn huisarts werd benoemd als een allergische reactie op het vaccin. De tweede (een deelnemster uit groep 1) weigerde enkel de verdere bloednames. Tenslotte viel een deelnemer uit groep 3 uit omdat hij verkeerdelijk ook NeisVac-C™ kreeg toegediend, terwijl hij reeds voordien tegen meningokokken C gevaccineerd was. De bloednames werden in afspraak met de ouders toch verder uitgevoerd.

Er bleven dus 431 deelnemers over waarvan de resultaten in principe kunnen worden gebruikt voor de beoordeling van de immunogeniciteit van beide vaccinatieschema's (simultaan versus niet-simultaan): 175 in groep 1; 81 in groep 2 en 175 in groep 3.

2.3.2 Hepatitis B serologie bij de eerste bloedname

Bij één deelnemer uit groep 2 werd geen screeningsbloedstaal bekomen.

De serologische resultaten van de andere 438 deelnemers zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2: hepatitis B serologie screeningsstaal, "intention to treat" cohorte

	Groep 1 (N=179)	Groep 2 (N=82)	Groep 3 (N=177)	Totaal (N= 438)
HBsAg positief	0	0	0	0
AntiHBs \geq 10 mIU/ml	11	5	7	23
0 < Anti HBs < 10 mIU/ml	2	1	0	3
AntiHBs = 0	165	76	170	411
AntiHBc positief	1	0	0	1

N= totaal aantal stalen

Hieruit kan men afleiden dat op bij aanvang niemand uit de studiepopulatie een acute of chronische infectie had met hepatitis B. Eén deelnemer had blijkbaar wel een voorgeschiedenis van infectie, waardoor hij reeds immuniteit had verworven (antiHBc positief en een protectieve antiHBs-titer). Deze deelnemer was van Afrikaanse afkomst.

Daarnaast hadden nog 22 deelnemers bij aanvang reeds een protectieve antiHBs-titer, zonder positieve anti-HBc. Van twee hiervan kreeg het CLB inderdaad informatie over vroegere vaccinatie (zie vorige paragraaf). Ook de andere 20 werden vermoedelijk reeds in het verleden gevaccineerd en hebben verkeerdelijk hun toestemming gegeven voor vaccinatie door het CLB. Alleszins dienen zij uitgesloten te worden uit de analyses voor immunogeniciteit.

Drie deelnemers hadden bij aanvang aantoonbare antiHBs, maar geen protectieve titer. Om hun resultaten te beoordelen, moeten hun titers bij de tweede bloedname bekeken worden (zie volgende paragraaf).

2.3.3 Hepatitis serologie bij de tweede bloedname

Bij de drie deelnemers die bij de eerste bloedname een antiHBs-titer tussen 0 en 10 mIU/ml hadden, worden nu volgende titers gevonden:

Tabel 3: deelnemers die bij screening een antiHBs tussen 0 en 10 mIU/ml hadden

	AntiHBs bij start	AntiHBs bij bloedname 2
Deelnemer 13 (groep 1)	1,7 mIU/ml	490,9 mIU/ml
Deelnemer 92 (groep 2)	2,4 mIU/ml	6,5 mIU/ml
Deelnemer 302 (groep 1)	7,1 mIU/ml	14372,3 mIU/ml

Beide deelnemers uit groep 1 vertonen een sterke titerstijging na hun eerste dosis HBvaxpro™ in het kader van de studie, wat kan geïnterpreteerd worden als een boosterreactie. (5) Zij waren dus reeds voldoende beschermd, en dienen ook uitgesloten voor analyse van immunogeniciteit. De deelnemer uit groep 2 toont ook een titerstijging, maar minder uitgesproken. Veiligheidshalve wordt ook deze deelnemer best uitgesloten voor analyse van immunogeniciteit. De deelnemster uit groep 2 waarvoor geen screeningsstaal werd bekomen, had bij de tweede bloedname geen aantoonbare antiHBs antistoffen.

Uiteindelijk moeten dus 3 uitvallers, 5 deelnemers met gedocumenteerde hepatitis B vaccinatie in de voorgeschiedenis, 1 deelnemer met serologische tekenen van infectie en 23 andere deelnemers die in het verleden vermoedelijk reeds gevaccineerd werden volgens hun serologie bij screening (20 met een protectieve antiHBs-titer en 3 met een boosterreactie) worden uitgesloten voor analyse van immunogeniciteit. De Volgens-Protocol-Cohorte bestaat dan nog uit 407 deelnemers (163 in groep 1; 76 in groep 2 en 168 in groep 3).

Van één deelnemer uit groep 1 werd geen tweede bloedstaal bekomen wegens technische redenen. De serologie bij de tweede bloedname van de andere 406 volgens-protocol-deelnemers wordt samengevat in tabel 4:

Tabel 4: hepatitis B serologie bij de tweede bloedname, volgens protocol cohorte

	Groep 1 (N=162)	Groep 2 (N=76)	Groep 3 (N=168)	Totaal (N=406)
AntiHBs = 0	155 (95.7%)	25 (32.9%)	160 (95.2%)	341
0 < AntiHBs < 10 mIU/ml	4 (2.5%)	12 (15.8%)	4 (2.4%)	20
AntiHBs ≥ 10 mIU/ml	3 (1.8%)	39 (51.3%)	4 (2.4%)	46
% met antiHBs	4.3%	67.1%	4.8%	

N= totaal aantal deelnemers

Er is een overduidelijk verschil tussen de resultaten in groep 2 en de twee andere groepen. Groep 2 is echter niet echt vergelijkbaar met de twee andere groepen: er is een belangrijk verschil in timing voor de tweede bloedname. In groep 1 en groep 3 gebeurde de tweede

bloedname 28 tot 42 dagen (gemiddeld 31 dagen voor groep 1 en 35 dagen voor groep 3) na de eerste dosis HBvaxpro™, vlak voordat de tweede dosis werd toegediend. In groep 2 gebeurde ze 42 tot 56 dagen (gemiddeld 49 dagen) na de eerste dosis HBvaxpro™, terwijl intussen de tweede dosis ook werd toegediend. De resultaten voor groep 2 tonen dus al de vaccinrespons na twee dosissen HBvaxpro™.

Groep 1 en groep 3 zijn qua timing van bloedname wel vergelijkbaar.

Tussen groep 1 en 3 bedraagt het verschil in % deelnemers dat een titer ≥ 10 mIU/ml bereikt 0.6% (95%CI: -2.5-3.7%). Het verschil in % deelnemers waarbij antiHBs werd gevonden bedraagt 0.5% (95%CI: -3.5% - 4.5%)

Toepassen van chi kwadraat toets op de serologie resultaten van deze twee groepen kan enkel mits alleen gekeken wordt naar al dan niet ontwikkelen van antiHBs antistoffen, wegens te kleine aantallen. Het resultaat is statistisch niet significant ($X^2=0.004$, $p=0.95$, 1 vrijheidsgraad, Yates' correctie).

De GMT's voor groepen 1 en 3 bedragen respectievelijk 12.86 mIU/ml en 13.78 mIU/ml. Statistische vergelijking heeft weinig zin gezien de kleine aantallen.

Vermits de geslachten niet evenredig zijn verdeeld over de studiegroepen en vermits bekend is dat mannen een grotere kans hebben na hepatitis B vaccinatie geen seroprotectieve titer te bereiken, is het nuttig de resultaten ook gestratificeerd per geslacht te bekijken. Deze worden voorgesteld in tabel 5.

Tabel 5: serologie resultaten per geslacht, voor deelnemers overeenkomstig protocol

JONGENS	Groep 1 (N=78)	Groep 2 (N=34)	Groep 3 (N=70)	Totaal (N=182)
AntiHBs = 0	77 (98.7%)	12 (3.53%)	64 (91.4%)	153 (84.0%)
0 < AntiHBs < 10 mIU/ml	0	5 (14.7%)	1 (1.4%)	8 (4.4%)
AntiHBs ≥ 10 mIU/ml	1 (1.3%)	17 (50.0%)	3 (4.3%)	21 (11.5%)
% met antiHBs	1.3%	64.7%	5.7%	15.9%

MEISJES	Groep 1 (N=84)	Groep 2 (N=42)	Groep 3 (N=98)	Totaal (N=224)
AntiHBs = 0	78 (92.9%)	11 (26.2)	94 (95.9%)	183 (81.7%)
0 < AntiHBs < 10 mIU/ml	4 (4.8%)	8 (19.0%)	3 (3.1%)	15 (6.7%)
AntiHBs ≥ 10 mIU/ml	2 (2.4%)	23 (54.8%)	1 (1.0%)	26 (11.6%)
% met antiHBs	7.2 %	73.8%	4.1%	18.3%

N= totaal aantal deelnemers

Tussen groep 1 en groep 3 bedraagt het verschil in percentage deelnemers dat een titer \geq 10mIU/ml bereikt voor jongens 3% (95% CI: -2.5%-8.5%) en voor meisjes 1.4% (95%CI: -2.5%-5.3%). Het verschil in percentage deelnemers dat antiHBs-antistoffen heeft, bedraagt voor jongens 4.4 % (95%CI: -1.6% – 10.4%) en voor meisjes 3.1% (95%CI: -3.7% – 9.9%). Voor jongens worden telkens de hoogste percentages gevonden in groep 3, voor meisjes in groep 1. Vermits het niet mogelijk is op deze gestratificeerde resultaten een chi kwadraat test uit te voeren omdat de aantallen te klein zijn, werd een binaire logistische regressie (1 stap) uitgevoerd met al dan niet ontwikkelen van antiHBs (seroconversie) als afhankelijke variabele en groepsnummer en geslacht als onafhankelijke variabelen. Ook het tijdsinterval tussen beide bloednames werd als onafhankelijke variabele meegenomen. Alledrie de groepen werden meegenomen in de regressie.

Tabel 6: binaire logistische regressie, 1 stap

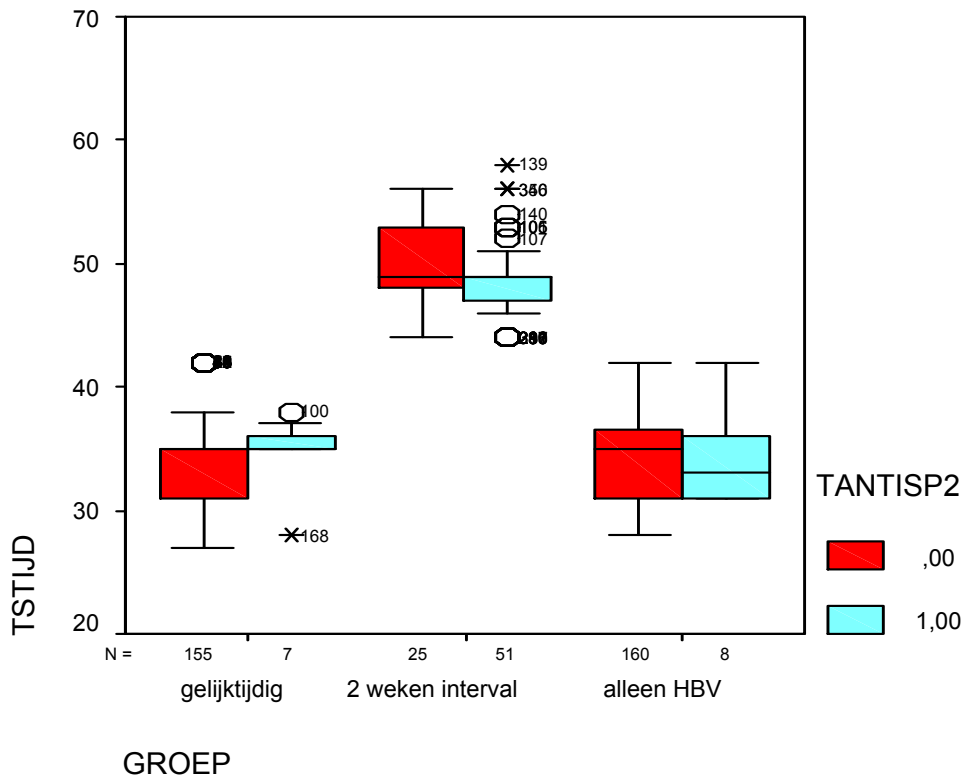
	B	S.E.	Wald	df	Significantie	Odds ratio
Stap 1(a) GESLACHT	-,303	,367	,680	1	,410	,739
GROEP			29,558	2	,000	
GROEP (1 tov 3)	-,076	,531	,021	1	,886	,926
GROEP (2 tov 3)	4,562	,882	26,729	1	,000	95,754
TUSSENTIJD	-,053	,048	1,243	1	,265	,948
Constante	-1,096	1,618	,458	1	,498	,334

a Variabelen ingevoerd bij stap 1: GESLACHT, GROEP, TUSSENTIJD.

Volgens deze logistische regressie is geslacht geen significante factor voor het voorspellen van seroconversie bij de tweede bloedname. Ook de tussentijd is geen significante factor, terwijl het groepsnummer zeer significant is, behoren tot groep 2 is de belangrijkste voorspeller voor seroconversie.

Volgende boxplot toont de tussentijden van geseroconverteerden en niet geseroconverteerden per groep: de geseroconverteerden hebben enkel in groep 1 de langste tussentijd.

Figuur 1: al dan niet ontwikkelen van antiHBs in functie van het tijdsinterval tussen bloednames 1 en 2, per studiegroep



TANTISP2= 0 (donker): geen seroconversie,

TANTISP1=1(licht): wel seroconversie

Gelijktijdig= groep 1; 2 weken interval=groep2; enkel HBV= groep 3

TSTIJD = tijdsinterval tussen eerste en tweede bloedname, in dagen

2.3.4 Prevalentie van vroegere infectie of vaccinatie

Eén deelnemer heeft volgens serologie vroeger reeds een hepatitis B infectie doorgemaakt, wat overeenkomt met een prevalentie van 0.23 % in de studiepoulatie (95% CI: 0.01%-1.26%)

Over vijf deelnemers werden na de inclusie nog gegevens bekomen die vroegere vaccinatie tegen hepatitis B vermeldden. Uit het serologisch onderzoek van het screeningsbloedstaal blijkt dat nog 23 anderen zeer waarschijnlijk reeds gevaccineerd waren tegen hepatitis B (zie vorige paragraaf), wat overeenkomt met 5.24% (95%CI:3.35-7.76%) van de studiepoulatie. In totaal waren 29 deelnemers of 6.60% (95% CI: 4.47%-9.35%) van de studiepoulatie reeds immuun voor hepatitis B bij de start van het vaccinatieschema met HBvaxpro™ door de CLB-arts, en

waren 28 van deze 29, of 6.37% van de studiepopulatie (95%CI: 4.28–9.09%), vermoedelijk reeds gevaccineerd tegen hepatitis B.

2.4. Discussie

2.4.1 Invloed van gelijktijdige vaccinatie met Neisvac-C™ op vaccinrespons door HBvaxpro™ één maand na de eerste dosis.

Wanneer men enkel de vergelijking bekijkt tussen groep 1 (simultane toediening van NeisVac-C™ en eerste dosis HBvaxpro™) en groep 3 (enkel toediening van HBvaxpro™ eerste dosis), is er geen significant verschil te zien qua percentage deelnemers dat antiHBs ontwikkelt. De bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval op dit verschil (0.5%, 95%CI : -3.5% - 4.5%) is ook minder dan 10, het criterium dat was gesteld om tot vergelijkbaarheid van beide schema's te kunnen besluiten. Hetzelfde geldt voor het verschil in percentage deelnemers dat een antiHBs-titer van minstens 10 mIU/ml bereikt één maand na de eerste dosis HBvaxpro™. Dit zegt iets over de bescherming die reeds bekomen wordt voor het vaccinatieschema is afgewerkt, maar niet over levenslange bescherming of opbouw van immuun-geheugen. Uitspraken daarover kunnen pas worden gedaan na analyse van de hepatitis B serologie bij de laatste bloedname, één maand na afwerken van het volledige vaccinatieschema.

Alleszins is het percentage deelnemers dat deze titer bereikt 1 maand na de eerste dosis opvallend laag. Vergelijkende gegevens uit vroegere studies met dit vaccin zijn schaars. Een studie bij adolescenten (11-19 jaar) met Recombivax 5 µg (zelfde samenstelling als HBvaxpro™, maar bevat ook thiomersal) vermeldt serologie resultaten gemeten 2 maand na de eerste dosis en voordat een tweede dosis werd toegediend. (12) Ongeveer 58% van de deelnemers had antistoffen en 16.5% had een titer ≥ 10 mIU/ml, wat beduidend meer is dan de resultaten in deze studie. Misschien is het tijdstip van de bloedname net iets te vroeg om een vergelijkbare antilichaamrespons te kunnen meten.

De serologie van groep 2, gemiddeld 2 weken later afgenomen en ook een tweetal weken na de tweede dosis, toont veel hogere percentages van voorkomen van antiHBs en ook van titers hoger dan 10 mIU/ml dan groep 1 en groep 3. Bij gebrek aan een vergelijkbare bloedname in de andere twee groepen kan niet uitgesloten worden dat het tussentijds toedienen van NeisVac-C™ hiermee te maken heeft. Dit is weinig waarschijnlijk gezien de serologie resultaten van groep 1 en 3 wel vergelijkbaar zijn. De resultaten van groep 2 (67.1% met antiHBs en 51.3% met een titer ≥ 10 mIU/ml) liggen wel dicht bij de resultaten gevonden in bovenvermelde studie (12) een maand na de tweede dosis in een 0-1-6 maand schema (81.7% met antiHBs en 59.1% met een titer ≥ 10 mIU/ml), wat een bijkomend argument is om het

verschil in timing aan te nemen als reden voor de hogere seroconversie percentages in groep 2. Nochtans kwam het tijdsinterval tussen beide bloednames in de logistische regressie niet als een significante factor naar voor en hebben de seroconverteerders in groepen 1 en 3 niet allemaal de langste tijdsintervallen, maar gezien de kleine aantallen kan dit een toevalseffect zijn.

2.4.2 Prevalentie van vroegere Hepatitis B infectie

Slechts één deelnemer op de 439 heeft serologische tekens van vroegere hepatitis B infectie, wat overeenkomt met een prevalentie van 0.23% in de studiepopulatie. Dit is minder dan wat bij Vlaamse sero-prevalentie onderzoeken is gevonden in de leeftijdsgroep 0-14 jaar (9,7). Selectiebias kan verondersteld worden doordat enkel leerlingen die wensten gevaccineerd te worden zijn ingesloten; bij kinderen waarvan geweten is dat ze reeds een hepatitis B infectie hebben doorgemaakt zullen de ouders allicht geen vaccinatie meer aanvragen. Anderzijds verlopen infecties op kinderleeftijd meestal asymptomatisch en kunnen dus onopgemerkt blijven. Selectiebias kan ook opgetreden zijn doordat gezinnen waar hepatitis B voorkomt net minder goed de uitnodigingsbrieven rond vaccinatie en rond het onderzoek begrepen hebben, en hun kinderen daardoor niet deelnamen aan het onderzoek. Alleszins betekent een dergelijke lage prevalentie dat de vaccinatie op tijd kwam om deze adolescenten te beschermen tegen hepatitis B.

2.4.3 Prevalentie van vroegere hepatitis B vaccinatie

Totaal 28 jongeren of 6.37% van de studiepopulatie ("intention to treat" cohorte) was vermoedelijk reeds gevaccineerd bij aanvang, 23 hiervan (5.24 % van de studiepopulatie) kregen onnodig nog een volledig vaccinatieschema toegediend. Ze hadden nochtans allemaal toestemming gegeven om zich te laten vaccineren en geen vroegere hepatitis B vaccinatie vermeld. Mogelijks is dit nog een onderschatting van de realiteit: ouders van deelnemers zijn vermoedelijk bewuster van het belang van vaccinaties en van de vaccinatietoestand van hun kinderen dan ouders van niet-deelnemers. Alleszins betekent dit cijfer dat het CLB minstens 5.24% leerlingen minder zou moeten vaccineren als ze niet enkel op de gegevens van de ouders zou moeten betrouwen wat vaccinatievoorgeschiedenis betreft. Deze extra vaccinaties leveren weliswaar geen risico's voor de jongeren zelf, non-responders krijgen ook extra dosissen toegediend zonder problemen. (48,49) Ze betekenen wel verloren moeite en middelen. Misschien kan de vaccinatiedatabank hier in de toekomst soelaas voor bieden. Wat de hepatitis B vaccinatie betreft zal in de toekomst ook enkel zuigelingenvaccinatie overblijven. Daar is de vaccinerende arts toch redelijk zeker om de eerste te zijn

2.4.4 Beperkingen van het onderzoek

Zoals in bovenstaande paragraaf vermeld, is groep 2 niet echt vergelijkbaar met groep 1 en 3 wat betreft timing van de tweede bloedname. Dit komt doordat deze tweede bloedname eigenlijk bedoeld was om de respons op NeisVac-C™ te meten, en de timing daar dan ook op is afgestemd.

Verder is verstoring van de resultaten mogelijk door verschillende redenen. Ten eerste zijn jongens en meisjes niet evenredig verdeeld over de verschillende groepen. Dit is allicht een gevolg van het randomiseren per klas of school. In de volgens-protocol-cohorte zijn er in elke groep meer meisjes dan jongens, maar hun overwicht is het grootst in groep 3. Vermits vrouwen beter immunologisch antwoorden op hepatitis B vaccinatie dan mannen, kan deze ongelijke geslachtsverdeling dus een negatief effect van het simultaan toedienen van NeisVac-C™ maskeren. De gestratificeerde resultaten per geslacht suggereren zelfs zoiets vermits 4 van de 5 jongens in groepen 1 en 3 die antiHBs ontwikkelen na de eerste dosis, tot groep 3 behoren. Echter de aantallen zijn te klein om hierover uitspraken te doen. Logistische regressie toonde ook geen significante invloed van het geslacht. De serologie bij de derde bloedname, na afronden van het volledige vaccinatieschema tegen hepatitis B, zal allicht meer informatie geven wat dit betreft.

Verstoring is in principe ook mogelijk door andere bekende factoren met een invloed op de vaccinrespons na hepatitis B vaccinatie die niet nagevraagd zijn, namelijk rookgedrag, gewicht, chronische ziekte. (1) Ook deze zouden ongelijk kunnen verdeeld zijn over de verschillende groepen. De enige deelnemende technische school heeft enkel deelnemers in groep 1 (en enkele in groep 3), terwijl bovenvermelde factoren anders kunnen zijn bij leerlingen van technisch onderwijs dan van algemeen onderwijs. Gezien de jonge leeftijd van de deelnemers zijn er echter vermoedelijk weinig obesen, rokers of chronisch zieken onder de deelnemers en is er dus weinig kans op verstoring door deze factoren. Leeftijd is trouwens zelf een belangrijke beïnvloedende factor voor respons op hepatitis B vaccinatie, (1,12) maar de leeftijdsrange van de deelnemers is zo smal (11-14 jaar) dat leeftijd geen verstoring kan geven.

De mogelijke selectiebias met invloed op de gevonden prevalentie van hepatitis B en van vroegere vaccinatie tegen hepatitis B werden reeds besproken.

Tenslotte mag er niet zomaar van uitgegaan worden dat de steekproefpopulatie representatief is voor 11-14-jarigen uit de provincie Antwerpen, vermits deelname afhankelijk was van de bereidheid tot samenwerking van de school en vooral van het eraan verbonden CLB. Er is maar één school met technisch en beroepsonderwijs, al de andere zijn ASO scholen. Dit was zelfs een bewuste keuze van de meewerkende schoolartsen, die vermoedden dat de extra toestemmingsformulieren voor het onderzoek teveel verwarring zouden zaaien in beroeps- of technische scholen (het is daar al moeilijk genoeg om de administratie voor de inenting rond te krijgen) en dat er teveel opvolgingsproblemen zouden ontstaan door wisselingen van klas of

school. Dit gegeven heeft vermoedelijk geen effect op de serologische respons na vaccinatie, maar wel op de gemeten prevalenties van hepatitis B en van vroegere vaccinatie die hierdoor waarschijnlijk onderschat zijn.

2.5 Besluit en aanbevelingen

Doelstellingen van dit eindwerk waren om te evalueren of het gelijktijdig toedienen van NeisVac-C™ met de eerste dosis HBvaxpro™ een invloed heeft op de antilichaamrespons tegen hepatitis B één maand na de eerste dosis en om uit de beschikbare gegevens informatie af te leiden over de prevalentie van vroegere hepatitis B infectie en van vroegere hepatitis B vaccinatie bij adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs in de provincie Antwerpen. Er blijkt geen significante invloed op de antiHBs antilichaamrespons na één maand door al dan niet gelijktijdig vaccineren met NeisVac-C™, maar het aantal deelnemers dat na één maand reeds een antilichaamrespons vertoont is opvallend klein. Verder tonen de resultaten dat de prevalentie van vroegere infectie met hepatitis B in de steekproefpopulatie zeer laag is, en de vaccinatie dus nog goed op tijd komt, maar dat toch een niet verwaarloosbaar aantal leerlingen nodeloos voor een tweede keer wordt gevaccineerd.

Hieruit kan men voor het beleid rond jeugdgezondheidszorg afleiden dat een goede doorstroming van vaccinatiegegevens een belangrijk aandachtspunt is, niet enkel om te garanderen dat iedereen die recht heeft op vaccinatie ook een aanbod krijgt, maar ook om verspilling van middelen te voorkomen.

Verder blijkt het zinvol en haalbaar om binnen de bestaande structuren onderzoek te doen om een antwoord te vinden op een praktische vraag als “mogen deze twee vaccins nu op hetzelfde moment worden toegediend?” Deze informatie kan nog steeds nuttig zijn in Vlaanderen, en zeker in andere landen die overwegen om vaccinatiecampagnes tegen deze twee ziekten op te starten.

Referenties

1. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin A, Orenstein WA, eds. Vaccines, fourth edition. Philadelphia, Saunders, 2004: 299-329
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection-Natural history and Clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350:1118-1129
3. Van Damme P, De Groote K, Deprettere A, Michiels P. Hepatitis B in België: epidemiologie en vaccinatiebeleid. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997; 53 (18):1135-1145
4. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters? *Journal of viral hepatitis*, 2003;10:1-6
5. European consensus group on hepatitis B immunity: are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-565
6. Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W et al. Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. *European Journal of Epidemiology* 1997; 13: 275-280
7. Beutels M, Van Damme P, Vranckx R. Prevalentie van hepatitis A, B en C in de Vlaamse Bevolking. Rapport opgesteld in opdracht van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap, juni 1995.
8. Van Loock F, Rubbens C. Rapport: enquête sur la prévalence de l'hépatite B en Communauté française de Belgique. WIV, 1994.
9. Belgische gegevens uit het ESEN2 project, ongepubliceerd, CEV
10. Tepper ML. Universal hepatitis B immunization: young adolescent immunization. *Vaccine* 1998; 16: S23-S26
11. Zanetti AR. Update on hepatitis B vaccination in Italy 10 years after its implementation. *Vaccine* 2001; 19:2380-2383
12. Cassidy MC, Watson B, Ioli VA et al. A randomized trial of alternative two- and three- dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 626-630
13. Anonymus. Canadian Immunization Guideline, 6th edition, 2002. Beschikbaar via <http://www.healthcanada.org>
14. Bonnani P. Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine* 1998; 16: S17-S22
15. François G, Hallauer J, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: how to reach risk groups? *Vaccine* 2002; 21:1-4
16. Van Damme P, Keunen K, Beutels P. De universele hepatitis B vaccinatie in Vlaanderen: een lijdensweg of een voorbeeld van beleidsvoering? *Tijdschr voor Geneeskunde* 2002; 58(4):231-239

17. Van Damme P. Epidemiologie en preventie van hepatitis B in België: een sociaal-geneeskundige benadering. *Mini Acta* 1998; 30(1):39-44
18. Van Damme P, Cramm M, De Groot K et al. Waarom onze kinderen inenten tegen hepatitis B? *Het Kind* 1997; 3:108-111
19. Cassidy W. School-based adolescent hepatitis B immunization programs in the United States: strategies and successes. *Ped Inf Dis J* 1998; 17: S43-46
20. Middleman AB Race/ethnicity and gender disparities in the utilisation of a school-based hepatitis B immunization initiative. *J of adolescent health* 2004; 34: 414-419
21. Cassidy WM, Mahoney FJ. A hepatitis B vaccine program targeting adolescents. *Journal of Adolescent Health* 1995; 17:244-247
22. Terugbetalingsvoorwaarden voor producten ingeschreven in hoofdstuk IV, S33, p39 (bijwerking 1/09/2003) Beschikbaar via <http://www.riziv.be/other/nl/drug/medicalproducts/pdf/Prix-2004-02.pdf> , geraadpleegd op 21/6/2004
23. Veronique Theys. De Hepatitis B vaccinatiecouverture van leerlingen uit het tweede jaar secundair onderwijs. Verhandeling voorgedragen tot het behalen van de graad van gediplomeerde in de gespecialiseerde studies in de Jeugdgezondheidszorg, 2001.
24. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med*, 2001; 344(18):1378-1388
25. Granoff DM, Feavers IA, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin A, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, fourth edition. Philadelphia, Saunders, 2004:959-987.
26. MAE Conyn-van Spaendonck, Reintjens R, Spanjaard L et al. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Netherlands. *Journal of infection* 1999;39:42-48
27. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der Meer JW. Update on Meningococcal Disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 144-166
28. Carion F. Jaarrapporten referentielaboratorium voor meningokokken 1990-2002. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, afdeling bacteriologie
29. Carion F. *Neisseria meningitidis*. In: Ducoffre G. Surveillance van infectieuze aandoeningen in België door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 2000 met epidemiologische trends 1983-1999. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, afdeling Epidemiologie, jan 2002
30. Van Loock F, Ducoffre G, Carion F. Meningokokkeninfecties, staan we voor een nieuwe epidemie? *Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2001; 36: 4-7
31. Top G. Epidemiologische evolutie van meningokokkeninfecties in Vlaanderen. *Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2002; 40:15-19

32. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Québec, Canada, 1990-1994. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:1159-1164
33. Theeten H, Van Damme P, Carion F, Van Looveren M. Vaccinatie tegen meningokokken C in België: kroniek en context van een federo-regionale campagne. *Belgisch Tijdschrift voor Geneeskunde* 2003; 59(20):1239-1251
34. Top G. Vaccinatie tegen meningokokken. *Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2002; 40: 12-14
35. Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002; 359:1499-1508
36. Borrow R, Goldblatt D, Anrews Nick et Al. Antibody persistence and Immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Inf Dis* 2002; 186:1353-1357
37. Trotter c, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364:365-367
38. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunisation campaign against meningococcal group C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002; 20: S58-S67
39. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological correlates for use of meningococcal serogroup C vaccines in the United Kingdom: re-evaluation of correlates of protection. *Infection and Immunity* 2001; 69(3): 1568-73
40. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from post-licensure surveillance in England. *Clin Diagn lab Immunol* 2003; 10 (5):780-786
41. Report of the committee on safety of medicines expert working group on meningococcal group C conjugate vaccines, final report PA: 21 May 2002. Beschikbaar via [http:// www. Doh.gov.uk/meningitis-vaccine](http://www.Doh.gov.uk/meningitis-vaccine) (geraadpleegd op 5-2-2003)
42. Theeten H, Van Damme P. Vaccinatie tegen meningokokken C in Vlaanderen: hoe elkeen zijn zegje deed. *Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg* 2003; 4:12-13
43. Hanquet G, Ducoffre G. News on outbreaks and infectious diseases, 31/4-13/8/2004. Beschikbaar via <http://www.fgov.be/epidemio/epinl/index0000.htm>
44. Deschrijver K, Maes I. An outbreak of serogroup C meningococcal disease in the province of Antwerp (Belgium) in 2001-2002. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(11):1073-1077
45. Cleerhout J. Profylaxe van meningitis in het kader van de jeugdgezondheidszorg: vaccinatie tegen meningokokken C binnen een Antwerps CLB. Eindwerk ter verkrijging van het diploma arts, 2003

46. Anonymus. Standards for Child and Adolescent Immunization Practices, National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 2003; 112:958-963
47. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51 (RR02):1-36
48. Atkinson W, Wolfe C, Humiston S, Nelson R, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 6th edition. Department of health and human services, 2000: 11
49. Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, Peter G. General immunization practices. In: Plotkin A, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, fourth edition. Philadelphia, Saunders, 2004: 91-122
50. Genton B, Safary A, Thoelen S, Frei PC, Greub G. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a two injection combined high-dose hepatitis A and hepatitis B vaccine to those of Twinrix. *Vaccine* 2000; 19(9-10): 1113-7
51. Chen RT, Haber P, Mullen JR. Surveillance of the Safety of Simultaneous Administration of Vaccines: The Centers for Disease Control and Prevention Experience. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; 754:309-320
52. FitzSimons D, François G, Emiroglu N, Van Damme P. Combined hepatitis B vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1310-1316
53. Anonymus. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians. *MMWR* 1999; 48 (RR05):1-15
54. Stuyven C, Hoppenbrouwers K. Standaard vaccinaties, Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg. Ontwerptekst 2003, p 49
55. Group C Meningococcal TT Conjugate vaccine (Neisvac-C™) – absence of immunological interference with hepatitis B, IPV and acellular pertussis. *ESPID* 2003, abstract book
56. Adkins JC, Wagstaff A. Recombinant hepatitis B vaccine. *Biodrugs* 1998; 10:137-158
57. NeisVac-C™ , wetenschappelijke bijsluiters versie 2.0
58. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *JID* 2001; 183:160-3
59. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18:641-646
60. RecombivaxHB™, prescribing information, 7994376, Merck&co, Inc, West Point, PA, August 1998
61. Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics, a commonsense approach*. John Wiley and sons, UK, 1990

62. Lenth R.V. test comparing 2 proportions, Java applets for power & sample size, <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/index.html>
63. Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals , John C. Pezzullo's Home Page, <http://members.aol.com/johnp71/confint.html>, last update 14/6/2004 Reference: CJ Clopper and ES Pearson, "The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial." *Biometrika* 26:404-413, 1934.
64. David M. Lane Difference between proportions, HyperStat Online Textbook chapter 8, confidence intervals. http://davidmlane.com/hyperstat/confidence_intervals.html, last update 19/4/2004
65. Rao MR, Blackwelder WC, Troendle JF et al. Sample size determination for phase II studies of new vaccines. *Vaccine* 2002;20:3364-3369
66. Joines RW, Blatter M, Abraham B et al. A prospective randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccin (Twinrix™) with corresponding monovalent vaccines (Havrix™ and Engerix-B™) in adults. *Vaccine* 2001;19:4710-4719

Bijlage 1: Protocol, zoals goedgekeurd door de ethische commissie

Onderzoeksprotocol over simultane toediening van NeisVac-C™
en HBvaxpro™, versie 12 november 2003

Gecontroleerd onderzoek naar de invloed van simultane
toediening van Neisvac-C™ en HBvax-pro™ (5µg/0.5ml)
op de immunogeniciteit en nevenwerkingen van deze
vaccins, bij adolescenten (11-14j).

Vorbereid door het Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV)

Universiteit Antwerpen, campus Drie Eiken
Epidemiologie en Sociale Geneeskunde
Universiteitsplein, 1,
B-2610 Wilrijk

Studie centra:

1. Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV)
Prof Dr P Van Damme, Dr H Theeten, Dr M Van der Wielen, Dr K Van Herck
Universitaire Instelling Antwerpen, Epidemiologie en Sociale Geneeskunde
Universiteitsplein, 1, B-2610 Wilrijk
Tel: 03/ 820 25 38
2. Centrum voor Leerlingenbegeleiding VCLB4 Antwerpen:
dr De Cock, dr Van Alsenoy, dr Ghewy
Lysensstraat 36, 2600 Berchem
Tel: 03/2853450
3. Centrum voor Leerlingenbegeleiding VCLB1 Antwerpen:
dr Moeremans
Boomssteenweg 265, 2020 Antwerpen
Tel: 03/2162938
4. Centrum voor Leerlingenbegeleiding VCLB2 Antwerpen:
Dr Van Remoortere
Markt 3, 2180 Ekeren
Tel: 03/ 542 21 55
5. Centrum voor Leerlingenbegeleiding VCLB3 Antwerpen:
Dr Bousmans, dr De Dauw
St Willibrordusstraat 47, 2060 Antwerpen
Tel: 03/ 637 50 60
6. Centrum voor Leerlingenbegeleiding VCLB2 Antwerpen Middengebied:
Dr Decorte
Holle Weg 9, 2550 Kontich
Tel: 03/458 58 58
7. Centrum voor Leerlingenbegeleiding van het Gemeenschapsonderwijs
Mechelen-Keerbergen-Heist o/d Berg:
Dr Verreycken, dr Lombaerts
Tel: 015/45 32 32
8. Centrum voor Leerlingenbegeleiding Antwerpen Voor- en Noorderkempen:
Dr Deleeck
Kerkhofstraat 29, 2110 Wijnegem
Tel: 03/3539331
9. Centrum voor Leerlingenbegeleiding "Het Kompas":
Dr Vervoort
Overwinningsstraat 15, 2830 Willebroek
Tel: 03/886 76 04

Inleiding:

Volgens de CDC richtlijnen voor toedienen van vaccins (1) mogen geïnactiveerde vaccins gelijktijdig of met eender welk interval worden toegediend. Echter in de bijsluiters van NeisVac-C™(2), een geïnactiveerd geconjugerd vaccin tegen meningokokken C infecties, staat expliciet vermeld dat "het gelijktijdig gebruik met hepatitis B vaccins enkel mag overwogen

worden indien het medisch belangrijk is en het niet gaat om een standaard toediening". De argumentatie voor deze vermelding is niet dat een interactie met negatief effect werd aangetoond in klinische studies, maar enkel dat er geen combinatiestudies zijn uitgevoerd en het ontbreken van dergelijke interactie dus ook niet is bewezen. Er zijn nochtans geen redenen om te vermoeden dat er een negatieve interactie zou zijn. Op dit moment loopt een studie die bij baby's de gelijktijdige toediening evalueert van NeisVac-C™ met Hexavac,™ dat ook een hepatitis B component bevat. De eerste interimresultaten geven geen indicatie van negatieve interactie. (3)

Uit de beschikbare literatuur kan niet worden afgeleid welke tussenperiode dient te worden gerespecteerd. Enkel voor vaccins tegen Cholera en Gele koorts is aangetoond dat gelijktijdige toediening de immunogeniciteit van beide vaccins vermindert, en dat een tussenperiode van minstens 3 weken nodig is om dit te vermijden. Voor levende vaccins is aangetoond dat een minimum tussenperiode van 4 weken nodig is indien ze niet gelijktijdig kunnen worden toegediend, om interferentie te vermijden. Bij vaccins die frequent nevenwerkingen veroorzaken, wordt ook voorgesteld ze indien mogelijk niet gelijktijdig toe te dienen. Tot nog toe is geen interferentie vastgesteld tussen 2 geïnactiveerde vaccins.(1)

Op dit moment wordt in de vaccinatie-standaarden van de VVVJ (Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg) voorgesteld om een interval van 2 weken te respecteren voor recent op de markt beschikbaar gekomen vaccins indien de bijsluiter van een nieuw geïnactiveerd vaccin het gelijktijdig toedienen van een ander geïnactiveerd vaccin afraadt. Dit is niet gebaseerd op immunologische mechanismen, maar maakt het mogelijk om eventuele nevenwerkingen beter te duiden. (4)

De praktische implicaties (extra visites, etc...) van deze vermelding in de bijsluiter zijn groot bij een veralgemeende vaccinatiecampaagne met beide vaccins in dezelfde leeftijdsgroep.

Bovendien verhoogt het gelijktijdig toedienen van vaccins de bekomen vaccinatiegraad.(5)

Deze studie wil daarom de gelijktijdige toediening van deze vaccins bij adolescenten onderzoeken. Dit kan niet zomaar worden afgeleid uit studies bij baby's, vermits adolescenten anders immunologisch antwoorden en potentieel ook anders reageren op hepatitis B vaccinatie: het aantal non-responders ligt bv. enkele % hoger dan bij baby's.(6) De immunogeniciteit van NeisVac-C™ is eerder positief geassocieerd met de leeftijd (7,8)

Vermits in Vlaanderen op dit moment zowel de vaccinatiecampaagne tegen meningokokken C als deze tegen hepatitis B jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs viser, ontstaat een ideale setting om gelijktijdige toediening van beide vaccins in deze leeftijdscategorie te evalueren. De meeste CLB's zullen de inenting tegen beide ziektes toedienen tijdens het schooljaar 2003-2004, vanaf september 2003. Voor meningokokken C is deze campagne naar eerstejaars éénmalig. De vaccins die door de Vlaamse Gemeenschap voorzien worden voor gratis vaccinatie, zijn NeisVac-C™ en HBvaxpro™(5µg/0.5ml).

Vermits de evaluatie in "real life" omstandigheden gebeurt, in samenwerking met CLB's (centra voor leerlingenbegeleiding), kan tegelijk informatie bekomen worden over de Hepatitis B vaccinatiecampaagne bij adolescenten zoals die op dit moment in Vlaanderen loopt. Deze campagne is tot nog toe niet geëvalueerd qua bereikte coverage en doeltreffendheid.

Onderzoeksvragen:

De primaire doelstelling van het onderzoek is om aan te tonen of het gelijktijdig toedienen van HBvaxpro™ en NeisVac-C™ als schema niet inferieur is aan het gescheiden toedienen met een interval van 2 weken. Om elke invloed op de werking van HBvaxpro™ uit te sluiten, wordt ook vergeleken met een onderzoeksgroep die enkel HBvaxpro™ toegediend krijgt. Evaluatie gebeurt adhv volgende onderzoeksvragen:

1. Is de mate van bescherming door vaccinatie tegen hepatitis B en meningokokken C door al dan niet simultane toediening van HBvaxpro™ en NeisVac-C™ vergelijkbaar, en is de mate van bescherming tegen hepatitis B vergelijkbaar met deze bekomen als enkel met HBvaxpro™ wordt gevaccineerd?

Nulhypotheses:

- Het percentage deelnemers met een seroprotectieve titer 1 maand na beëindigen van een 0-1-6 schema met 3 doses HBvaxpro™ is vergelijkbaar* tussen de drie groepen. Een titer ≥ 10 mIU/ml wordt als seroprotectief beschouwd.(9)
- Het percentage deelnemers met een protectieve SBA titer (serum bactericide antilichamentiter) tegen meningokokken C, 1 maand na vaccinatie met NeisVac-C™, is vergelijkbaar* tussen beide groepen die met NeisVac-C™ worden gevaccineerd. Een titer $\geq 1:8$ bepaald met baby rabbit serum wordt als protectief beschouwd, vanuit de analyse van de vaccinatiecampagne in UK. (10)

Secundaire vragen:

- Zijn de GMC's (Geometric mean concentrations) van anti-HBs en van meningokokken C specifieke antilichamen, bepaald 1 maand na het beëindigen van het vaccinatieschema, vergelijkbaar in de verschillende groepen?
 - Zijn GMC's en seroprotectie tegen hepatitis B een maand na de eerste dosis vergelijkbaar voor de 3 groepen?
2. Is het nevenwerkingenprofiel van NeisVac-C™ en HBvaxpro™ vergelijkbaar* bij al dan niet gelijktijdige toediening?
 3. Is de bereikte vaccinatiegraad vergelijkbaar* voor beide vaccins in de groepen die beide vaccins krijgen?

*Voor definiëring van vergelijkbaarheid: zie paragraaf statistische verwerking, p9

Als spin-off van dit onderzoek wordt ook de vaccinatiecampagne tegen hepatitis B geëvalueerd, a.d.h.v. volgende onderzoeksvragen:

1. Wat is de vaccinatiegraad tegen hepatitis B bij adolescenten op het einde van het eerste jaar secundair onderwijs?
2. Hoeveel % vertonen seroprotectie na volledige hepatitis B vaccinatie?
3. Hoeveel % adolescenten zijn reeds geïnfecteerd met hepatitis B vóór zij hun volledig vaccinatieschema gekregen hebben?
Hiertoe wordt bij elke bloedname anti-HBc bepaald, bij de positieven wordt ook HBsAg bepaald.

Studiepopulatie:

Adolescenten in het eerste jaar secundair onderwijs. Om verschillen in vaccinrespons vanaf 10% statistisch te kunnen aantonen, is een totaal van minstens 400 deelnemers nodig. Vermits een aantal deelnemers zich niet aan de vooropgestelde intervallen zal kunnen houden, dienen bij aanvang best 450 deelnemers geïncludeerd te worden.

Beschrijving van het onderzoeksdesign:

Het betreft een onderzoek met 3 parallele groepen Randomisatie gebeurt voor de simultane groep en controlegroep 1, in een 2:1 verhouding.

	T0	T1 T0 + 14-16d	T2 T0 + 30-40d	T3 T1 + 30-42d	T4 T0 + 6m*	T5 T4+30-40d
Simultane groep (N = 180)	HBvax 1 + NeisVac - C+ BN		HBvax2 + BN		HBvax3	BN
Controle groep1 (N= 90)	HBvax 1 +BN	NeisVac-C	HBvax 2	BN	Hbvax3	BN
Controle groep 2 (N= 180)	HBvax 1 +BN		HBvax 2 + BN		Hbvax3	BN

BN = bloedname

*6 m= 180 d \pm 21d

De studiegroep (simultane groep) krijgt gelijktijdig HBvaxpro™ en NeisVac-C™ toegediend. Controlegroep 1 krijgt eerst HBvaxpro™ toegediend en pas 2 weken later NeisVac-C™. Alle deelnemers krijgen HBvaxpro™ toegediend volgens een 0-1-6 schema. Vaccins worden IM toegediend in de M Deltoideus.

Deelnemers uit dezelfde klas die beide vaccins dienen te krijgen, komen in dezelfde studiegroep terecht (groep 1 en groep 2); de toewijzing gebeurt per klas at random. Elke klas krijgt een nummer en even klassen komen in groep 1 en oneven klassen in groep 2. Omdat het aantal deelnemers per klas sterk kan verschillen, worden de klassen eerst per aantal deelnemers geklasseerd. Voor groep 3 komen alleen kinderen in aanmerking die enkel tegen hepatitis B gevaccineerd wensen te worden. De totale duur van de studie bedraagt voor deelnemers in de drie groepen ongeveer 7 maanden.

Bij de 3 groepen wordt voorafgaand aan de eerste vaccinatie een screeningsbloedstaal afgenomen. Dit is nodig om te kunnen evalueren of de groepen bij aanvang vergelijkbaar zijn qua immuniteitsstatus: aanwezigheid van serum bactericide antilichamen tegen meningokokken C boven cut-off en aanwezigheid van anti-HBs antilichamen boven cut-off. Ook anti-HBc IgG wordt bepaald om te screenen voor Hepatitis B infectie.

Eén maand na toediening van NeisVac-C™ wordt via een bloedname de immuniteit (SBA titer) tegen meningokokken C bepaald. Een bloedname na afwerking van de volledige hepatitisvaccinatie, 7 maand na de eerste inenting tegen hepatitis B, toont aan of voldoende bescherming tegen hepatitis B bekomen is (via anti-HBs bepaling). Hierbij wordt ook opnieuw anti-HBc bepaald ter screening voor Hepatitis B doorbraak-infectie. Bovendien wordt op de tweede bloedname reeds de anti-HBs antistoffentiter na de eerste dosis HBvaxpro™ bepaald, om eventuele verschillen tussen de groepen te kunnen vaststellen. Hiertoe wordt ook bij deelnemers in groep 3 een bloedstaal afgenomen op maand 1.

Nevenwerkingen na vaccinatie worden retrospectief nagevraagd bij het volgend bezoek (1 maand na toedienen van de eerste dosis worden alle nevenwerkingen nagevraagd, op het eind van de studie worden gevraagd naar ernstige medische problemen tijdens de studieperiode) De bloedstalen worden in het laboratorium op anonieme wijze behandeld. De bloedtesten zijn gratis voor de deelnemers. In geval van onvoldoende immuun-antwoord in de studiegroep wordt aanvullende vaccinatie aangeboden.

Bij deelnemers die door omstandigheden afwijkend van het vooropgestelde schema worden gevaccineerd, worden de resultaten van de bloednames enkel gebruikt ter evaluatie van de hepatitis B vaccinatiecampagne in een "intention to treat" analyse.

Voorwaarden voor deelname:

- Geïnformeerde toestemming van minstens 1 van de ouders of voogd
- Voor groep 1 en 2: nog niet gevaccineerd tegen meningokokken C of hepatitis B
- Voor groep 3: nog niet gevaccineerd tegen hepatitis B
- Geen gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie van 1 maand voor de start tot 1 maand na het eind van dit onderzoek
- Geen voorgeschiedenis van overgevoeligheid aan een vaccin(component)

Risico's bij deelname

Eventueel minder goede reactie op 1 van beide vaccins. In dit geval wordt bijkomende vaccinatie aangeboden.

Voordelen van deelname

Deelnemers worden geïnformeerd over hun individuele resultaten, en weten dus of ze effectief beschermd zijn.

Ethische aspecten en regelgeving

De studie wordt uitgevoerd volgens Good Clinical Practice (GCP) richtlijnen, omschreven in de Declaratie van Helsinki 1996. De studie wordt goedgekeurd door de ethische commissie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

Vóór het begin van de uitvoering van de studie moeten alle onderzoekers beschikken over de onvoorwaardelijke, schriftelijke goedkeuring van de ethische commissie. Deze goedkeuring moet verwijzen naar het exacte protocol (titel en nummer), alle besproken documenten vermelden en de dag van goedkeuring vermelden.

In volgende gevallen dient de onderzoeker de ethische commissie in te lichten:

- Bij elke wijziging of amendement aan het protocol, aan het toestemmingsformulier en informatieblad voor deelnemers, of aan een ander document dat door de ethische commissie was goedgekeurd
- Bij een ernstige en/of onverwachte nevenwerking tijdens de studieperiode
- Bij nieuwe informatie met invloed op de veiligheid van de deelnemers of de uitvoering van de studie
- Als de studie beëindigd wordt

Geïnformeerde toestemming

Het bekomen en documenteren van de geïnformeerde toestemming dient te gebeuren in overeenstemming met de regelgeving die hierop van toepassing is en met GCP en ethische principes die omschreven staan in de Verklaring van Helsinki, 1996. Informatie dient zowel schriftelijk als mondeling verstrekt te worden, en dient adequaat bevonden te worden door de ethische commissie. De kandidaat-deelnemers en hun ouders/voogden moeten mondeling verdere informatie kunnen vragen alvorens hun toestemming te geven voor deelname.

Beschrijving van studieprocedures

Tabel: lijst van studieprocedures

Studieprocedure	vooraf	T0	T1	T2=M1	T3	T4=M6	T5=M7
Geïnformeerde toestemming	1+ 2 +3						
Nagaan inclusie- en exclusie-criteria	1+2+3						
randomisatie	1+2						
Studieprocedure	vooraf	T0	T1	T2=M1	T3	T4=M6	T5=M7
Bloedname		1+2+3		1+3	2		1+2+3
Vaccinatie HBV		1+2+3		1+2+3		1+2+3	
Vaccinatie NeisVac		1	2				
Navragen nevenwerkingen				1+3	2		1+2+3
studieconclusie							1+2+3

1= simultane groep, 2 = controlegroep 1, 3= controlegroep 2

M1= maand 1, M6 = maand 6, M7= maand 7

Tabel: intervallen tussen studiebezoeken

tijdperiode	Lengte interval
1 (T0-T1)	T0+14d tot T1-14dagen
2 (T0-T2)	28-42 dagen
3 (T2-T3)	28-42 dagen
4 (T0-T4)	180 ± 21 dagen
5 (T4-T5)	28-42 dagen

Samenwerking met CLB:

- Het CLB verspreidt en collecteert de informatiebrieven en toestemmingsformulieren. De CLB-arts organiseert een informatie-avond voor ouders en geeft bijkomende informatie aan ouders, CEV teamleden werken hieraan mee en zijn standby.
- De CLB-arts vaccineert, het CEV-team doet de bloednames

Bloedafname en analyses

Bij elk subject wordt in totaal 3 keer 5ml bloed afgenomen. Bloedstalen worden getransporteerd naar de UA, gecentrifugeerd en het serum gestockeerd op -20°C tot transport (op droog ijs) naar het labo dat de analyses uitvoert.

Analyses: eerste en derde bloedstaal: Anti-HBs, Anti-HBc, HBsAg

tweede bloedstaal: rSBA MenC*, anti-HBs

*bactericidal assay (dilution for 50% killing), volgens CDC protocol, met baby rabbit complement

Vaccins

De Meningokokken C vaccins en hepatitis B vaccins worden door de Vlaamse Gemeenschap geleverd aan de CLB's in het kader van de vaccinatiecampagnes, en aldaar gestockeerd op $2-8^{\circ}\text{C}$.

Studiecohortes ter evaluatie:

Totale gevaccineerde cohorte = intention tot treat cohort

Alle deelnemers waarvan gegevens beschikbaar zijn worden meegenomen in het onderzoek naar vaccinatiegraad en doeltreffendheid van de hepatitis B campagne.

Volgens Protocol cohorte voor analyse van immunogeniciteit

Enkel deelnemers die op de vooropgestelde momenten gevaccineerd zijn en waarvan tijdig bloedstalen zijn bekomen, worden meegenomen in de analyse van immunogeniciteit.

Statistische verwerking:

Voor immunogeniciteit:

Het verschil in % seroprotectie wordt berekend tussen beide groepen, met zijn asymptotisch 95% CI interval.. Als het betrouwbaarheidsinterval nul bevat en de bovenlimiet lager is dan 10%, wordt aangenomen dat het simultane schema niet minderwaardig is aan het niet-simultane schema.

Voor vergelijking van bereikte vaccinatiegraad voor beide vaccins:

In elke groep wordt de vaccinatiegraad voor elk vaccin berekend. Via chi kwadraat test wordt geëvalueerd of het verschil significant is.

Voor evaluatie Hepatitis B campagne:

berekening van 95% CI interval op de bekomen coverage en op het percentage doorbraakinfecties.

▪ **Referenties**

1. CDC, Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 6th ed, jan 2000, p11
2. NeisVac-C™ , wetenschappelijke bijsluiter versie 2.0
3. Group C Meningococcal TT Conjugate vaccine (Neisvac-C™) – absence of immunological interference with hepatitis B, IPV and acellular pertussis. ESPID 2003, abstract book
4. Standaard vaccinaties, Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg, in voorbereiding
5. CDC, Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 6th ed, jan 2000, p10
6. Adkins JC and Wagstaff A. Recombinant hepatitis B vaccine. *Biodrugs* 1998; 10: 137-158
7. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *JID* 2001; 183:160-3
8. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18:641-646
9. European consensus group on hepatitis B immunity: are booster immunisations needed for lifelong hepatitis V immunity? *Lancet* 2000; 355:561-565
10. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunisation campaign against meningococcal group C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002; 20: S58-S67

Bijlage 2: Deelnemersinformatie en toestemmingsformulier

ONDERZOEK NAAR DE GELIJKTIJDIGE TOEDIENING VAN HEPATITIS B VACCIN EN MENINGOKOKKEN C VACCIN

INFORMATIEBLAD EN SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING VOOR DEELNEMERS

Titel van het onderzoek

Gecontroleerd onderzoek naar de invloed van simultane toediening van NeisVac-C™ en HBvax-pro™ (5µg/0.5ml) op de immunogeniciteit van deze vaccins, bij adolescenten (11-14j).

Onderzoekers:

Prof Dr P Van Damme, Dr H Theeten, Dr M Van der Wielen, Dr K Van Herck
Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV)
Universitaire Instelling Antwerpen, Epidemiologie en Sociale Geneeskunde
Universiteitsplein, 1, B-2610 Wilrijk

In samenwerking met het Centrum voor Leerlingenbegeleiding:

VCLB4: dr De Cock, dr Van Alsenoy, dr Ghewy, dr Karagula
Leysensstraat 36, 2600 Berchem

VCLB1: dr Moeremans
Boomssteenweg 265, 2020 Antwerpen

Inleiding

Dit document is bedoeld om de kandidaat-deelnemer aan de studie en zijn ouder(s)/voogd(en) de nodige informatie te geven om te kunnen beslissen om al dan niet deel te nemen aan dit onderzoek rond simultane toediening van NeisVac-C™ en Hbvaxpro™. Het geeft inzicht in de wetenschappelijke redenen van het onderzoek en in de rechten, voordelen, risico's en verantwoordelijkheden die verband houden met de deelname. Dit document moet volledig aan de deelnemer en zijn ouder(s)/voogd(en) worden voorgelegd; er mag geen enkele pagina of hoofdstuk ontbreken. De inhoud moet mondeling worden uitgelegd aan de deelnemer en/of zijn ouder(s)/voogd(en).

De ziektekiemen

Neisseria meningitidis (meningokok) veroorzaakt zowel hersenvliesontsteking (meningitis) als bloedvergiftiging. Deze ziekten kunnen blijvende schade of zelfs de dood tot gevolg hebben, ook al worden ze tijdig vastgesteld en behandeld. Er bestaan verschillende families van deze kiem: serogroepen B en C zijn de meest frequente in Europa en ook in België. Enkel tegen meningokokken C zijn sinds kort doelmatige vaccins ontwikkeld.

Besmetting met het **hepatitis B virus** leidt tot leverontsteking (hepatitis). Het virus wordt hoofdzakelijk verspreid via besmet bloed en seksueel contact. Het kan 6 weken tot 6 maanden duren vooraleer de ziekte uitbreekt. Klachten kunnen zijn: lichte koorts, vermoeidheid, slapeloosheid, gebrek aan eetlust, hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikpijn en geelzucht. Ongeveer 90% van de patiënten herstelt volledig van de ziekte, maar dat kan tot 6 maanden duren. Ongeveer 10% is niet in staat om het virus uit de lever te klaren en wordt drager van het virus. Deze dragers lopen een reëel risico op levercirrose of leverkanker.

Preventie van deze ziekten door vaccinatiecampagnes en aanleiding tot dit onderzoek

Sinds 2002 is in Vlaanderen een veralgemeende gratis vaccinatiecampagne gestart tegen meningokokken C, die tegen eind 2004 alle jongeren tussen 1 en 19 jaar zal bereikt hebben. Jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs zijn in het schooljaar 2003-2004 aan de beurt. Zij worden éénmaal door de schoolarts gevaccineerd met NeisVac-C™ en zijn dan vermoedelijk levenslang beschermd tegen meningokokken C.

De gratis vaccinatiecampagne tegen hepatitis B loopt al sinds 1999. Ze richt zich naar baby's en naar jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs (11-12 jaar). Deze worden door de schoolarts driemaal gevaccineerd met HBvaxpro™, en zijn dan ook levenslang beschermd tegen hepatitis B.

De eenvoudigste manier om beide campagnes te combineren zou zijn om het vaccin tegen meningokokken C op hetzelfde moment als de eerste vaccinatie tegen hepatitis B toe te dienen, in de andere arm. Echter de bijsluiter van NeisVac-C™ raadt aan om beide vaccins niet gelijktijdig toe te dienen, omdat dit nog niet is onderzocht. Er zijn nochtans geen redenen om te vermoeden dat dit een nadelig effect zou hebben. Beide vaccins bevatten geen levende kiemen, maar enkel onderdeeljes ervan die voldoende zijn om een immuun-antwoord op te wekken. Bij dergelijke vaccins zag men tot nu toe geen problemen als men ze gelijktijdig toediende, op voorwaarde dat dit op een verschillende plaats (bv. in de andere arm) gebeurt. Intussen loopt ook een studie bij baby's over de gelijktijdige toediening van NeisVac-C™ met een gecombineerd vaccin dat ook tegen hepatitis B beschermt, de voorlopige resultaten tonen dat beide vaccins goed werkzaam zijn.

Op dit moment dient de schoolarts het advies van de bijsluiter te volgen, en beide vaccins op een verschillend moment toe te dienen. Er wordt verondersteld dat een tussenperiode van 2 weken voldoende is. Dit betekent dat alle jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs die tegen beide ziekten willen gevaccineerd worden in totaal 4 keer bij de schoolarts zullen moeten komen voor een vaccinatie.

Deze situatie is een mooie gelegenheid om te onderzoeken of NeisVac-C™ bij deze jongeren ook tegelijk met HBvaxpro™ kan worden toegediend. We mogen immers de resultaten van de studie bij baby's niet zomaar veralgemenen naar jongeren, omdat hun afweersysteem anders reageert.

Doel van dit onderzoek

Evalueren of een schema waarbij NeisVac-C™ gelijktijdig wordt toegediend met HBvaxpro™ een even goed immuun-antwoord geeft als wanneer deze vaccins worden toegediend met een tussenperiode van 2 weken. Zowel de bescherming tegen meningokokken C als tegen hepatitis B worden vergeleken.

Dit onderzoeksprotocol werd onderzocht en goedgekeurd door de onafhankelijke ethische commissie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

Deelname aan het onderzoek

In totaal zullen 400 gezonde jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs deelnemen aan dit onderzoek, waaraan verschillende scholen meewerken.

De helft van de deelnemers krijgt bij het eerste bezoek aan de schoolarts beide vaccins (tegen meningokokken C en tegen hepatitis B) toegediend, de andere helft krijgt bij dit eerste bezoek enkel het vaccin tegen hepatitis B en moet 2 weken later terugkomen om tegen meningokokken C gevaccineerd te worden. De toewijzing gebeurt willekeurig per klas: deelnemers uit dezelfde klas worden volgens hetzelfde schema gevaccineerd. Het vaccinatieschema tegen hepatitis B is voor alle deelnemers hetzelfde: tijdens het eerste bezoek,

1 maand later en 6 maand na het eerste bezoek wordt telkens het hepatitis B vaccin toegediend, in de bovenarmspier. Bij alle deelnemers wordt driemaal een bloedstaal (5ml) afgenomen uit een ader in de arm, om de werking van de vaccins te evalueren. Hierop wordt ook nagekeken of er in het verleden een infectie met hepatitis B is opgetreden. De totale duur van de deelname bedraagt ongeveer 7 maanden.

Het onderzoek omvat in totaal 4 tot 6 bezoeken bij de dokter. Vaccinaties worden toegediend door de schoolarts, bloedafnames (3 in totaal) worden uitgevoerd door een medewerker van het Centrum voor Evaluatie van Vaccinaties (CEV). Eventuele nevenwerkingen na vaccinatie worden bij het eerstvolgende bezoek nagevraagd. Er wordt gebruik gemaakt van de vaccins die de Vlaamse Gemeenschap voor de vaccinatiecampagnes heeft aangekocht; deze vaccins zijn ook in de apotheek verkrijgbaar.

	Bezoek 1	2 weken na bezoek 1	Maand 1	1,5 maand na bezoek 1	Maand 6	Maand 7
Simultane groep	HBvaxpro 1 + NeisVac-C <i>bloedname</i>		HBvaxpro 2 <i>bloedname</i>		HBvaxpro 3	<i>bloedname</i>
Controle groep	HBvaxpro 1 <i>bloedname</i>	NeisVac-C	HBvaxpro 2	<i>bloedname</i>	HBvaxpro 3	<i>bloedname</i>

Mogelijke nadelen van deelname

Na toediening van een vaccin zijn in zeldzame gevallen nevenwerkingen mogelijk als koorts, maag-darmklachten, hoofdpijn, spierpijn, moeheid.

Bloedafnames kunnen tijdelijke ongemakken veroorzaken, bijvoorbeeld een blauwe plek. De hoeveelheid afgenomen bloed is klein en zal geen klachten of bloedarmoede veroorzaken.

Als deelnemers niet voldoende beschermd zijn na afwerken van het volledige schema van een vaccin, krijgen ze gratis een bijkomende dosis vaccin toegediend.

Voordelen van de studie

U/Uw kind en anderen kunnen in de toekomst gebaat zijn bij deze studie. U heeft het voordeel dat uw/het immuun-antwoord (van uw kind) op de vaccinatie grondig wordt onderzocht aan de hand van de analyses op de bloedstalen. U wordt persoonlijk van deze resultaten op de hoogte gebracht.

Vrijwillige deelname

U/Uw kind neemt deel op vrijwillige basis. Een weigering om deel te nemen of om verder deel te nemen aan deze studie leidt niet tot nadelen, verlies aan voordelen, noch tot het wegvallen van verzorging waarop uw kind normaal recht heeft bij uw schoolarts. U heeft recht op een ondertekend exemplaar van uw toestemmingsformulier.

Alternatieve preventie maatregelen

Alle jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs krijgen zowiezo via de schoolarts het aanbod om gratis gevaccineerd te worden tegen hepatitis B en meningokokken C. U kan deze vaccins ook via de apotheek bekomen en door uw huisarts laten toedienen.

Vertrouwelijkheid en toegang tot de gegevens

U begrijpt en stemt in met hetgeen hieronder volgt:

Uw/de deelname aan de studie (van uw kind) zal vertrouwelijk worden behandeld. Dat betekent dat alle persoonlijke, identificeerbare informatie in veilige omstandigheden zal worden bewaard en verwerkt en dat enkel personeel van het CLB en het CEV, waarvan geëist wordt dat ze de informatie vertrouwelijk houden, toegang krijgen tot de informatie. U/ uw kind zal nooit met naam worden vermeld in een studieverslag. Uw/zijn/haar identiteit zal aan niemand worden bekendgemaakt, behalve voor de hierboven beschreven doeleinden en in het geval van een medische urgentie of indien wettelijk vereist.

Uw/de gegevens (van uw kind) zullen elektronisch worden verwerkt om het resultaat van deze studie te bepalen en om ze door te geven aan gezondheidsoverheden. Indien ze nog voor andere medische onderzoeksdoeleinden zouden worden gebruikt, zal elke identificatiecode verwijderd worden.

U bent bij wet gemachtigd om toegang te krijgen tot uw/de persoonlijke gegevens (van uw kind) en om verdedigbare correcties aan te brengen. Indien u dit wenst te doen, vraag dit dan aan de arts die de studie leidt.

Recht om vragen te stellen en/of om zich uit het onderzoek terug te trekken

U mag vragen stellen over de studie. Hoewel een volgehouden deelname wordt gewaardeerd, heeft u het recht om u/uw kind op elk tijdstip terug te trekken uit het onderzoek en zal u verder niet verplicht zijn om bloedstalen te laten afnemen (bij uw kind) of om u/het te laten vaccineren.

Als u vragen heeft, neem dan contact op met:

- Uw CLB-arts:

Telefoon:

Adres:

- De CEV-verantwoordelijke: Dr Heidi Theeten

Telefoon: 03/ 820 25 38 of 820 26 07

Fax: 03/ 820 26 07

Adres: Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties
Epidemiologie en sociale geneeskunde
Universitaire Instelling Antwerpen
Universiteitsplein, 1, B-2610 Wilrijk

Vergoeding

Wanneer u/uw kind ziek zou worden of enige schade zou oplopen als gevolg van deelname aan deze klinische studie, dan worden u alle kosten terugbetaald, voor zover deze niet worden gedekt door een medische verzekering, een hospitalisatieverzekering of door een verzekering via derden of de overheid .

Toestemming van de geïnformeerde deelnemer
Adolescent: < 18 jaar

De klinische vaccinstudie werd me duidelijk uitgelegd en ik heb de verstrekte informatie gelezen en begrepen. Ik stem ermee in dat mijn kind/voogdijkind wordt opgenomen in de studie. Ik begrijp dat mijn kind/voogdijkind het recht heeft om te weigeren aan de studie deel te nemen en om zich op elk ogenblik en om welke reden ook terug te trekken uit de studie, zonder dat dit gevolgen heeft voor zijn/haar huidige of toekomstige verzorging en de aandacht die mijn kind/voogdijkind van mijn gezondheidsverstreker ontvangt. Ik werd ingelicht over mijn recht toegang te krijgen tot de persoonlijke gegevens van mijn kind/voogdijkind om correcties te laten aanbrengen. Ik verklaar dat ik een kopie van dit formulier heb ontvangen.

Ik verleen hierbij vrijwillig mijn toestemming om mijn kind/voogdijkind te laten deelnemen aan deze klinische vaccinstudie.

OUDER/VOOGD

Naam _____
 (voor- en familienaam van ouder of wettelijke voogd van deelnemer)

Verwantschap met deelnemer: _____ Handtekening _____

DEELNEMER

Naam _____
 (Voor- en familienaam deelnemer)

Adres _____ Handtekening _____
 _____ Telefoon _____

Datum _____ Uur _____
 (DD-MM-JJJJ)

Getuige: _____

Verklaring door arts of verpleegkundige die het gesprek voerde met het oog op het bekomen van de toestemming van de geïnformeerde patiënt

Ik heb de aard, de vereisten, de voorziene risico's en voordelen van deze vaccinatiestudie zorgvuldig uitgelegd aan de hierboven vermelde persoon en was getuige van het invullen van het schriftelijke toestemmingsformulier.

Naam: _____

Handtekening: _____

Aanstelling: _____

Datum _____ Uur: _____
 (DD-MM-JJ)

**ONDERZOEK NAAR DE GELIJKTIJDIGE TOEDIENING VAN HEPATITIS B VACCIN EN
MENINGOKOKKEN C VACCIN**

**INFORMATIEBLAD EN SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING VOOR DEELNEMERS EN HUN
OUDERS**

**BIJLAGE VOOR DEELNEMERS DIE ENKEL HEPATITIS B VACCINATIE KRIJGEN IN 2002-
2003**

Titel van het onderzoek

Gecontroleerd onderzoek naar de invloed van simultane toediening van NeisVac-C™ en HBvax-pro™ (5µg/0.5ml) op de immunogeniciteit van deze vaccins, bij adolescenten (11-14j).

Doel van dit onderzoek

Evalueren of een schema waarbij NeisVac-C™ gelijktijdig wordt toegediend met HBvaxpro™ een even goed antwoord van het afweersysteem geeft als wanneer deze vaccins worden toegediend met een tussenperiode van 2 weken. Zowel de bescherming tegen meningokokken C als tegen hepatitis B wordt vergeleken.

Dit onderzoeksprotocol werd onderzocht en goedgekeurd door de onafhankelijke ethische commissie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA). Voor volledige informatie verwijzen we naar het informatieblad dat u vroeger dit schooljaar via de school werd bezorgd.

Reden van deze bijlage

Om met zekerheid te kunnen aantonen dat de werking van het vaccin tegen hepatitis B (geelzucht) niet wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening van NeisVac-C™ (vaccin tegen hersenvliesontsteking), moet ook worden vergeleken met een groep die enkel hepatitis B vaccin krijgt toegediend. Vermits u aan het CLB liet weten dat u/uw kind dit jaar enkel wenst gevaccineerd te worden tegen hepatitis B, komt u/uw kind in aanmerking voor deze studiegroep.

Deelname aan het onderzoek in de groep die enkel tegen hepatitis B gevaccineerd wordt

In totaal zullen 600 gezonde jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs deelnemen aan dit onderzoek, waarvan 200 in de groep die enkel tegen hepatitis B gevaccineerd wordt.

Vaccinatie tegen hepatitis B gebeurt volgens het standaardschema: tijdens een eerste bezoek, 1 maand later en 6 maand na het eerste bezoek, in de bovenarmspier. Bij alle deelnemers wordt driemaal een bloedstaal (5ml) afgenomen, om de werking van het vaccin te evalueren. Hierop wordt ook nagekeken of er in het verleden een infectie met hepatitis B is opgetreden. De totale duur van de deelname bedraagt ongeveer 7 maanden.

Het onderzoek omvat in totaal 4 contacten met de dokter. Vaccinaties worden toegediend door de schoolarts, bloedafnames worden uitgevoerd door een medewerker van het Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV). Eventuele nevenwerkingen na vaccinatie worden bij het eerstvolgende bezoek nagevraagd. Er wordt gebruik gemaakt van het vaccin dat de Vlaamse Gemeenschap voor de vaccinatie-campagne heeft aangekocht; dit vaccin (HBvaxpro™) is ook in de apotheek verkrijgbaar.

Bezoek 1= maand 0	Maand 1	Maand 6	Maand 7
HBvaxpro 1 <i>bloedname</i>	HBvaxpro 2 <i>bloedname</i>	HBvaxpro 3	<i>bloedname</i>

Mogelijke nadelen van deelname

Bloedafnames kunnen tijdelijke ongemakken veroorzaken, bijvoorbeeld een blauwe plek. De hoeveelheid afgenomen bloed is klein en zal geen klachten of bloedarmoede veroorzaken.

Voordelen van de studie

U/Uw kind en anderen kunnen in de toekomst gebaat zijn bij deze studie. U/uw kind heeft het voordeel dat het immuun-antwoord op de vaccinatie grondig wordt onderzocht aan de hand van de analyses op de bloedstalen. U wordt persoonlijk van deze resultaten op de hoogte gebracht.

Vrijwillige deelname

U/Uw kind neemt deel op vrijwillige basis. U heeft recht op een ondertekend exemplaar van uw toestemmingsformulier.

Recht om vragen te stellen en/of om zich uit het onderzoek terug te trekken

Hoewel een volgehouden deelname wordt gewaardeerd, heeft u het recht om u/uw kind op elk tijdstip terug te trekken uit het onderzoek en zal u verder niet verplicht zijn om bloedstalen te laten afnemen of om u/uw kind te laten vaccineren.

Als u vragen heeft, neem dan contact op met:


- Uw CLB-arts:




Adres:

- De CEV-verantwoordelijke:

Dr Heidi Theeten

 03-820 25 38 of 03-820 26 07

 03-820 26 40

Adres:

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties
Epidemiologie en sociale geneeskunde
Universitaire Instelling Antwerpen
Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk

**Toestemming van de geïnformeerde deelnemer
(voor deelnemers die enkel tegen hepatitis B gevaccineerd worden)
Adolescent: < 18 jaar**

De bloedname bij toediening van gecommmercialiseerd hepatitis B vaccin werd me duidelijk uitgelegd en ik heb de verstrekte informatie gelezen en begrepen. Ik stem ermee in dat mijn kind/voogdijkind meedoet aan de bloedname. Ik begrijp dat mijn kind/voogdijkind het recht heeft om te weigeren om deel te nemen en om zich op elk ogenblik en om welke reden ook terug te trekken uit de bloedname, zonder dat dit gevolgen heeft voor zijn/haar huidige of toekomstige verzorging en de aandacht die mijn kind/voogdijkind van mijn gezondheidsverstrekker ontvangt. Ik werd ingelicht over mijn recht toegang te krijgen tot de persoonlijke gegevens van mijn kind/voogdijkind om correcties te laten aanbrengen. Ik ontvang een kopie van dit formulier.

Ik verleen hierbij vrijwillig mijn toestemming om mijn kind/voogdijkind te laten deelnemen aan de bloednames bij toediening van hepatitis B vaccin.

OUDER/VOOGD

Naam _____
(voor- en familienaam van een ouder of wettelijke voogd van de deelnemer)

Verwantschap met deelnemer: _____ Handtekening _____

DEELNEMER

Naam _____
(voor- en familienaam deelnemer)

Adres _____ Handtekening _____
_____ Telefoon _____

Datum _____ Uur _____
(DD-MM-JJJJ)

Verklaring door de arts of verpleegkundige die het gesprek voerde met het oog op het bekomen van de toestemming van de geïnformeerde deelnemer:

Ik heb de aard, de vereisten, de voorziene risico's en voordelen van deze vaccinatiestudie zorgvuldig uitgelegd aan de hierboven vermelde persoon.

Naam _____

Handtekening _____

Aanstelling _____

Datum _____ Uur _____
(DD-MM-JJ)

Bijlage 3: Overzicht van deelnemende scholen

Deelnemende scholen met hun aantal leerlingen in het eerste jaar secundair onderwijs en het aantal deelnemers bij start van de studie

School	type	Gemeente	Leerlingen in 1 SO	Deelnemers
Sint Lievenscollege	ASO	Antwerpen	194	43 (1fout)
Instituut Dames van het Christelijk Onderwijs	ASO	Antwerpen	61	18 (2fout)
Sint- Jan Berchmanscollege	ASO	Antwerpen	69	11
Sint Ludgardisinstituut	ASO	Antwerpen	118	29
Sint Annacollege	ASO	Antwerpen Linkeroever	103	42
Don Bosco TI	TSO	Hoboken	164	21 (1fout)
Sint Ritacollege	ASO	Kontich	298	50
Annuntia Instituut	ASO	Wijnegem	138	44
Onze-Lieve-Vrouw van Lourdes- instituut	ASO	Ekeren	170	29
Sint Lambertusinstituut	ASO	Ekeren	170	32
KA Pitzemburg	ASO	Mechelen	145	32
Xaveriuscollege	ASO	Borgerhout	207	20
Onze-Lieve-Vrouwstituut	ASO	Boom	267	68 (1fout)

**Bijlage 4: Voorbeeld van vragenlijst en toestemmingsformulier
gebruikt door het CLB ter voorbereiding van vaccinatie**

Bijlage 5: Overzicht van de uitgevoerde labo-analyses

Op het eerste bloedstaal (screeningsbloedstaal):

Serologie van hepatitis B: eerst werd de aanwezigheid van HBsAg nagegaan. Bij alle seronegatieven werden titers van antiHBs en aanwezigheid van antiHBc bepaald.

Serologie van meningokokken C: hiertoe werd de rSBA Men C titer en de titer van serogroep C specifiek IgG bepaald.

Op het tweede bloedstaal:

Serologie van hepatitis B: titer antiHBs

Serologie van meningokokken C: rSBA MenC-titer, titer serogroep C specifiek IgG

Op het derde bloedstaal:

Serologie van hepatitis B: titer antiHBs

Gebruikte testen:

Voor hepatitis B serologie:

Laboratorium virologie van het WIV (Brussel): ELISA

Testkits: HBsAg: ETI-MAK-4 (Diasorin)-kwalitatief

AntiHBc: ETI-AB-COREK-plus (Diasorin) –kwalitatief

AntiHBs: ETI-AB-AUK3 (Diasorin)- kwantitatief, detectielimiet=0

Laboratorium Aventis-Pasteur-MSD (West Point, USA): RIA

Voor meningokokken C serologie:

NW Regional HPA Laboratory, Manchester Medical Microbiology Partnership,
Manchester, UK

ELISA: meet concentratie van antistoffen tegen het kapselpolysaccharide van groep C meningokokken in het serum. Er is geen protectieve titer bekend; seroconversie wordt arbitrair gedefinieerd als een concentratie van meer dan 2µg/ml of een viervoudige titerstijging.

rSBA = gestandaardiseerde complementgemedieerde Serum Bactericide Assay, volgens CDC protocol, met baby rabbit complement

Deze test meet de interactie van antistoffen en complement op het bacterieel oppervlak, wat leidt tot sterfte van de bacteriën. Dit mechanisme is zeer belangrijk in de beschermende werking van antistoffen tegen meningokokken, deze test meet dus eigenlijk de functionele activiteit van antistoffen in het serum. Met humaan complement wordt een bactericide titer (van 1/4 als protectief beschouwd, met baby konijnecomplement (nu meest gebruikt en gestandaardiseerd) is een bactericide titer van 1/8 protectief gebleken. Deze titers slaan op de serum dilutie die minstens 50% bacteriën doodt op 60 minuten tijd.

Ref: Maslanka SE, Gheesling LL, Libuti DE et al. Standardisation and a multilaboratory comparison of Neisseria meningitidis serogroup A and C serum bactericidal assays. Clin Diagn Lab Immunol 1997;4:156-67

Bijlage 6: resultaten van deelnemers die geëxcludeerd werden uit de immunogeniciteitsanalyse

De resultaten van de vijf deelnemers die tijdens of na het eerste contact lieten weten dat zij in het verleden reeds tegen hepatitis B waren ingeënt, en dus uit de ATP cohorte werden geëxcludeerd, zijn samengevat in volgende tabel:

	AntiHBs bij start	AntiHBs bij bloedname 2
Deelnemer 8 (groep 1)	0	0
Deelnemer 156 (groep 2)	9890,500	Geen tweede bloedname
Deelnemer 157 (groep 2)	0	30,374
Deelnemer 193 (groep 1)	38,127	Geen tweede bloedname
Deelnemer 435 (groep 1)	0	Geen tweede bloedname

Drie van deze deelnemers wensten geen verdere bloednames te ondergaan.

Twee deelnemers hadden inderdaad reeds een seroprotectieve antiHBs titer bij aanvang en een derde vertoont een boosterreactie en was dus ook reeds beschermd. Voor deelnemer 8 is de serologie tegenstrijdig aan de gegevens over vroegere vaccinatie: ofwel zijn de gegevens niet juist, ofwel is hij een non-responder. Voor deelnemer 435 kan geen uitsluitel gegeven worden omdat er geen tweede bloedname beschikbaar is.

Tenslotte werd ook de deelnemer uit groep 3 die verkeerdelijk een dosis NeisVac-C™ kreeg simultaan met zijn eerste dosis HBvaxpro™ verder opgevolgd: zijn eerste en tweede bloedname waren negatief voor anti HBs.