

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 8, nr 15

6 september 1974

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

## INFLUENZAVIRUSVACCINS / 1974

Het virion, de virus-eenheid van het *influenzavirus*, is omhuld door een lipoid-membraan die is bedekt met hemagglutinine en met het enzym neuraminidase; het inwendige van het virus bevat een uit polynucleotiden opgebouwde helix. Deze bestanddelen van het virion werken alle antigeen, d.w.z. zij geven aanleiding tot de vorming van antistoffen in het bloed en in weefsels zoals de slijmvliezen van de luchtwegen.

De thans gebruikte *influenzavirusvaccins* zijn bereid van op kippe-eieren gekweekt virus dat door verhitting, bestraling of bewerking met chemische stoffen is geïnactiveerd ('dood' vaccin); het virion blijft daarbij intact (intact-virusvaccin=conventioneel vaccin).

Bij andere vaccins is de membraan van het virion door een verdere bewerking ontleed, zijn de bij deze 'splitsing' vrijgekomen hemagglutinine en neuraminidase geïsoleerd en zijn andere bestanddelen verwijderd, bij sommige vaccins ook de DNA-kerneiwitten van het virion (gesplitst-virusvaccin=antigeenvaccin).

Aan sommige vaccins zijn 'adjuvantia' toegevoegd, zoals aluminiumzouten of olie/wateremulsies, die de antigene werkzaamheid doen toenemen; zulke vaccins verwekken, evenals conventionele vaccins met een groot antigeengehalte, hoge antistoftiters.

Ter conservering worden veelal antiseptica zoals thiomersal in kleine hoeveelheden toegevoegd.

Met '*zuiverheid*' van een influenzavaccin wordt bedoeld de verhouding tussen het gehalte van het gerede produkt aan gewenste antigenen en aan ongewenste bestanddelen zoals afbraakprodukten, kippe-eiwitten, afbraakprodukten van vreemde micro-organismen en kerneiwitten van het virion.

Het *antigeengehalte* wordt bepaald aan de hand van verschillende methoden; bijgevolg wordt het gehalte niet alleen uitgedrukt in IE (eenheden volgens internationale standaard) maar b.v. ook wel in - vrijwel

gelijkwaardige - CCAE (chicken cell agglutination'-eenheden).

De *werkzaamheid* van het vaccin moet blijken uit het optreden van een 'omslag' in de bevindingen bij serologisch onderzoek kort vóór en drie weken na de enting; d.w.z. het verschijnen van antistoffen of het toenemen van de antistofconcentratie in het bloed (seroconversie).

Daartoe wordt de titer van de hemagglutinatie remmende antistoffen (HAR-titer, HI-titer) bepaald; de ervaring heeft geleerd dat een HI-titer tussen 100 en 150 waarschijnlijk, maar boven 150 zeker bescherming biedt.

De immuniteit hangt evenwel niet alleen samen met de aanwezigheid in het bloed van hemagglutinatie remmende antistoffen, maar ook met de titer van neuraminidase-antistoffen. Neuraminidase-antistoffen zouden het virus beletten zich te vermenigvuldigen, dus niet de infectie tegengaan maar wel het uitbreken van de ziekte. Dit werd bevestigd bij onderzoeken met een vaccin dat vrijwel alleen neuraminidase-antigeen bevat; het effect bleek van lange duur te zijn en door besmetting met natuurlijk virus nog langer aan te houden. Het 'neuraminidase-vaccin' heeft het stadium van praktische toepassing nog niet bereikt.

Voor de beoordeling van *het effect van vaccinatie in de praktijk* is men aangewezene op onderzoeken tijdens een epidemie. De mate van bescherming wordt aangegeven door het percentage gevallen waarin na contact met het natuurlijke virus influenza bij gevaccineerden niet optreedt. De uitkomsten van deze onderzoeken lopen nogal uiteen (van 40% tot 90%), afhankelijk van het tijdstip van het onderzoek, het toegepaste vaccin en van de bij het onderzoek betrokken populatie. De conclusies zijn niet altijd overtuigend, met name bij vaccins die per neusspray lokaal worden toegediend. Vaccinatie geeft globaal genomen bescherming tegen influenza bij twee derde van het aantal gevaccineerden.

## TYPEN INFLUENZAVIRUS

Bij het epidemisch optreden van influenza en de doeltreffendheid van de profylaxe is het vraagstuk van de *virustypen en -varianten* in het geding.

De drie basistypen van het influenzavirus, aangeduid als virus A, B en C (voor het eerst geïsoleerd bij de mens resp. in 1933, 1940 en 1947), hebben verschillende antigenen kenmerken. Bij het virus A kent men varianten (A<sub>0</sub> t/m A<sub>3</sub>) waarvan de antigenen kenmerken wel verwant zijn aan, maar toch afwijken van die van het basistype A. Bij het virus B komen eveneens varianten voor, zij het minder frequent; bij virus C zijn antigenen variaties niet geconstateerd. Variaties van de antigenen eigenschappen betreffen vooral de hemagglutinine-antigenen (H), minder vaak de neuraminidase-antigenen (N); bij influenza A-virus wordt thans ook de aanduiding H en N (met een rangorde) gebruikt; b.v. A/Port Chalmers/1/73(H3N2).

Een influenzapandemie wordt alleen door virus A veroorzaakt, met name wanneer er een nieuw basistype van het A-virus verschijnt (A/Swine-virus in 1918 en A<sub>2</sub>-virus in 1957); het optreden van antigenen varianten van het basistype zou leiden tot de winter-epidemieën. Ook het B-virus kan - onafhankelijk van, soms gelijktijdig met het A-virus - een winter-epidemie veroorzaken; bij het influenzavirus B is, doordat het minder is verbreid, de morbiditeit wel geringer, maar het ziektebeeld is niet minder ernstig dan dat bij het virus A. Het C-virus veroorzaakt lichte luchtweginfecties die veelal niet van een 'verkoudheid' zijn te onderscheiden.

Het optreden van een pandemie en van epidemieën, alsook het verschijnen van varianten van het A-virus, vertoont een zekere *periodiciteit*.

Volgens de meest gangbare hypothese zouden bij het influenzavirus A onder invloed van de door de eigen virus-antigenen opgewekte antistoffen mutanten ontstaan. De antigenen kenmerken van deze mutanten wijken meer of minder af van die van het basistype. Nadat een bepaalde antigenen verschijningsvorm van het A-virus om de 2 of 3 jaar een verschuiving ('drift') in de antigenen kenmerken heeft doorgemaakt zou de antistofbarrière in de wereldbevolking na ongeveer 10 jaren zo hoog zijn geworden, dat het virus niet meer in staat is tot verder muteren. Er treedt dan een ingrijpende verandering ('shift') in de antigenen kenmerken op.

De variatiemogelijkheden bij een basistype zouden na 30-40 jaar zijn uitgeput. Hierop treedt een geheel ander - vermoedelijk uit de dierenwereld afkomstig - influenzavirus A bij de mens aan de dag en daarmee wordt een nieuwe 'era' ingeluid. In 1889/1890 zou aldus de A<sub>2</sub>-era zijn begonnen; deze werd in 1918/1919 gevolgd door de A/Swine-

era, waarop in 1957/1958 - na een mensenleeftijd - opnieuw een A<sub>2</sub>-era is aangebroken. In 1985 zou dan een volgende 'era' beginnen (met het A/Swine-virus?). Het begin van een 'era' werd steeds aangekondigd door een pandemie. Binnen de 30-40 jaar durende periode van een bepaalde era zouden om de 10 jaar bepaalde varianten optreden, zoals recent het A<sub>3</sub>/Hongkong-virus. Ook bij deze varianten zou sprake zijn van een periodiek her-verschijnen; b.v. A<sub>3</sub>/Hongkong 10 jaar na het begin van een A<sub>2</sub>-era, namelijk in 1900 en in 1968.

## SPECIFICITEIT VAN HET VACCIN

De hoogst bereikbare bescherming geeft het vaccin dat is bereid van virus dat identiek is met of nauw verwant is aan het virus dat de epidemie veroorzaakt.

Als regel geeft een vaccin dat bereid is van de laatst verschenen influenzavirusvariant mede bescherming tegen infecties door de virusvariant(en) die kort daarvoor in omloop zijn geweest. Enige zekerheid dat het vaccin eveneens bescherming zal geven tegen een later verschijnende variant is er echter niet; hoogstens wordt dit waarschijnlijker indien door de vaccinatie hoge antistofspiegels werden verkregen. Tijdens een epidemie gaat de voorkeur dan ook uit naar een vaccin dat is bereid van het virus dat de heersende epidemie veroorzaakt, maar niet altijd staan toereikende hoeveelheden ter beschikking ten tijde dat vaccinatie urgent is.

Deze onbevredigende gang van zaken zou kunnen worden vermeden door bij de samenstelling van het vaccin uit te gaan van voorspellingen op grond van periodiciteit in het verschijnen van virus A-varianten. Enkele onderzoekers hebben in het laboratorium het natuurlijke proces nagebootst door influenzavirus te kweken in aanwezigheid van hun 'eigen' specifieke antilichamen. Hierbij werden in opeenvolging een groot aantal mutanten verkregen; in 1971 werd een variant gekweekt die identiek bleek te zijn met het virus van de 1972/1973 epidemie, nl. virus A<sub>3</sub>/England/72. Een uit deze kunstmatige 'toekomstige' varianten bereid vaccin zou in principe bescherming geven tegen de in de eerstkomende jaren te verwachten epidemische influenzavirusinfecties.

In 1973 werd een influenzavirusvaccin geïntroduceerd dat is bereid van een uit het A/Hongkong/68-virus kunstmatig verkregen variant (de 'Pasteur/30c'-stam). Dit vaccin bleek antistoffen op te wekken tegen alle tot dusver opgetreden natuurlijke varianten van het subtype A/Hongkong/68, inclusief de recente A<sub>3</sub>/England/72-variant en de thans predominerende A/Port Chalmers/73-variant, en zou ook tegen toekomstige varianten tot ongeveer 1980 bescherming bieden, mits het vaccin ieder jaar opnieuw wordt toegediend.

Afgezien van het feit dat uiteraard nog niet is (of kon worden) aangetoond dat dit 'anticiperende' vaccin in de praktijk bij natuurlijke infecties voldoende bescherming biedt, blijft het de vraag of de natuurlijke A-stam zich in de veronderstelde richting zal ontwikkelen, hoewel dit tot nog toe wel het geval was.

#### KEUZE VAN HET VACCIN

De *samenstelling* van influenzavirusvaccins wordt geadviseerd door de Wereldgezondheidsorganisatie op basis van de op het noordelijk halfrond predominerende varianten van het A-virus en het B-virus, en de gevoeligheid (serologische status) van de bevolking in dit gebied. Voor het winterseizoen 1974/75 dient een influenzavaccin virus A/Port Chalmers/1/73(H3N2) te bevatten en waar het een bivalent vaccin betreft bovendien virus B/Hongkong/5/72, of stammen die antigeen identiek zijn aan de genoemde A- en B-virusstammen.

*Concentratie:* een bivalent 'waterig' vaccin dient volgens de Europese Farmacopee 1971 ten minste totaal 600 IE per dosis te bevatten in de verhouding A-stammen:B-stammen = 2:1; de Amerikaanse FDA eist totaal 1200 CCA = ong. 1270 IE.

De *antistoftiter in het bloed* die met een 'waterig' vaccin wordt bereikt is waarschijnlijk na zes tot twaalf maanden nog wel voldoende. Sterk geconcentreerde waterige vaccins leveren weliswaar hogere maximale antistoftiters, maar deze dalen vrij snel.

Adjuvantia-vaccins verwekken hoge maximale titers die - doordat hier de geleidelijke daling bij iedere titer op dezelfde wijze verloopt - vrijwel een jaar boven het vereiste niveau blijven; bij de olie/wateremulsie-vaccins zelfs langer dan een jaar.

'Waterige' vaccins dienen in de herfst ten minste éénmaal te worden ingespoten, soms tweemaal. Kinderen jonger dan tien jaar moeten steeds tweemaal worden gevaccineerd, omdat wordt aangenomen dat de 'basisimmunitet' door het beperkte contact met natuurlijk influenzavirus doorgaans nog gering is. Bij adjuvantia-vaccins is één jaarlijkse inspuiting voldoende. Seroconversie treedt meestal op binnen twee weken, maar de maximale titer wordt pas na gemiddeld drie weken bereikt; vaccinatie dient dus bij voorkeur in de periode oktober-half november te worden uitgevoerd.

*Ter profylaxe van influenza is ieder vaccin voor parenterale toepassing dat de aanbevolen samenstelling en concentratie heeft, geschikt. Voor profylaxe bij patiënten (de 'high risk' groep) gaat de voorkeur uit naar vaccins die als regel een hoge antistoftiter opwekken zoals de*

*adjuvantia-vaccins en de hoog-geconcentreerde 'waterige' vaccins. Olie/wateremulsie-vaccins zijn niet geschikt voor toepassing bij kinderen.*

De doelmatigheid van een sprayvaccin staat niet vast; die van een 'anticiperend' vaccin valt nog niet goed te beoordelen.

#### BIJWERKINGEN

Behoudens sensibilisering en overgevoelighedsreacties door de aanwezigheid van kippe-proteïnen in het vaccin, blijven de bijwerkingen meestal beperkt tot temperatuursverhoging, hoofdpijn, maagdarmlahten, en lokale roodheid en zwelling. Bij vaccins met minerale olie als adjuvans zijn in de spieren op de injectieplaats cysten ontstaan, mogelijk als gevolg van een onjuiste techniek bij het inspuiten (b.v. onvoldoende diep); deze complicatie is tot nog toe niet beschreven bij vaccins met een plantaardige olie-emulsie. Toediening van het vaccin als spray kan bij astmapatiënten een astma-aanval uitlokken.

#### TOEDIENINGSWEG

De 'waterige' influenzavirusvaccins worden als regel subcutaan, maar ook wel intramusculair toegediend. Adjuvantia-vaccins worden intramusculair gegeven; de olie/wateremulsie-vaccins mogen uitsluitend diep intramusculair worden ingespoten. Intracutane toediening van een geringe dosis (0,1 ml) van een 'waterig' vaccin kan eveneens het gewenste effect hebben mits op de juiste wijze uitgevoerd. 'Waterige' vaccins kunnen (na droogvriezen) als poederaerosol door middel van een spray in de luchtwegen worden geblazen.

#### INDICATIES

*Individuele vaccinatie* is geïndiceerd bij patiënten voor wie een influenza-infectie extra risico inhoudt ('high risk' groep); hiertoe worden gerekend patiënten met -longaandoeningen: zoals bronchitis, bronchiëctasieën, emfyseem, longtuberculose, astma bronchiale; -verminderde longfunctie: chronische longstuwung, antracosilicose, na longresectie; -bemoelijkte expectoratie; -cardiovasculaire aandoeningen; -chronische stoornissen: diabetes mellitus, mucoviscidosis (pancreasfibrose); -recidiverende stafylokokkeninfecties (b.v. furunculose), én gezinsleden van deze patiënten; vaccinatie is eveneens geïndiceerd bij patiënten die in het winterseizoen een chirurgische ingreep moeten ondergaan (vaccinatie twee tot drie weken voor de operatie).

Voorts is vaccinatie gewenst bij gravidæ (vermijden van geneesmiddelengebruik i.v.m. een influenza-infectie) en bij gezonde bejaarden (verhoogd risico bij influenza).

Vaccineren van groepen vindt meestal plaats op grond van sociaal-medische overwegingen; b.v. bij mensen die op het gebied van de gezondheidszorg werkzaam zijn, in grote werk- of woongemeenschappen leven, dan wel zijn opgenomen in verzorgingshuizen of revalidatiecentra.

#### CONTRA-INDICATIES

Influenzavaccins niet toepassen bij mensen die overgevoelig zijn voor proteïnen afkomstig van de kweekmedia, i.c. overgevoeligheid voor kippe-eiwit, kippeveren of kippe-eieren. Een vaccinspray dient niet te worden toegepast bij astmatici. Niet vaccineren tijdens acute infecties, of bij chronische purulente ontstekingen.

INFLUENZAVIRUSVACCINS / 1974								
®	samenstelling			toed. weg	dosering		effect	
	virusstammen antigenengehalte per dosis		adjuvantia		volwassenen	kinderen	maxim. titer na:	toereikende antistof titer gedurende:
FLUAX	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/5/72	700 CCA 500 CCA		s.c. of i.m.	0,5 ml	> 10 jaar: 0,5 ml 6 - 10 jaar: 0,25 ml 3 mnd. - 6 jaar: 0,05-0,1 ml	14-30 dagen	6-12 maanden
FLUOGEN gesplitst-virusvaccin	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/5/72	700 CCA 500 CCA		i.m.	0,5 ml	> 10 jaar: 0,5 ml 6 - 10 jaar: 2 x 0,25 ml (interval 8 weken) 3 mnd. - 6 jaar: 2 x 0,05 - 0,1 ml (interval 2 weken)+ 1 x 0,05 ml na 8 weken	60-90 dagen	6-12 maanden
INFLUVAC-PLAIN	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/8/73	400 IE 240 IE		s.c. of i.m.	0,5 ml	> 10 jaar: 0,5 ml 1 - 10 jaar: 2 x 0,25 ml (interval 4 weken)	12 dagen	6-12 maanden
INFLUVAC SPRAY	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/8/73	400 IE 240 IE		in neus	2 verstui- vingen per neusgat	één verstui- ving per neusgat	12 dagen	6-12 maanden
MUTAGRIP	A/Pasteur/30 c = A/Australia/NT 60/30 c 68 (H3N2)	900 IE		s.c.	0,5 ml	0,25 ml	15 dagen	6-12 maanden
ALORBAT	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) A/England/42/72 (H3N2) B/Iowa/1/69 B/Hongkong/8/73	400 IE 200 IE 200 IE 200 IE	aluminium- oxyde	i.m.	0,5 ml	0,5 ml	20-30 dagen	12 maanden
BEGRIVAC'S' gesplitst- virusvaccin	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) A/England/42/72 (H3N2) B/Hongkong/8/73	400 IE 200 IE 200 IE	aluminium- hydroxyde	i.m. of s.c.	0,5 ml	> 10 jaar: 0,5 ml 1 - 10 jaar: 2 x 0,5 ml (interval 4-6 weken)	14-30 dagen	12 maanden
ADJU-FLUAX	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/5/72	400 IE 200 IE	50% 'Adjuvant 65-4' = 45% aardnootolie, 3% isomannide- mono-oleaat, 2% aluminium monostearaat	diep i.m.	0,5 ml	niet voor kinderen	30 dagen	langer dan 12 maanden
In Nederland nog niet in de handel								
INFLUVAC-DEPOT	A/Port Chalmers/1/73(H3N2) B/Hongkong/8/73	60 IE 40 IE	minerale olie/ water emulsie	diep i.m.	0,25 ml	niet voor kinderen	90 dagen	langer dan 12 maanden

gebu®64 '74

#### Geneesmiddelenbulletin

##### Redactieraad:

Dr. J. Bijlmer, Deventer  
R. Drion, Leidschendam  
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht  
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen  
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)  
Dr. K.F. Kerrebijn, Rotterdam  
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht

L. Kuenen, Leiden  
J.B. Lenstra, Rotterdam  
Prof. Dr. E. Mandema, Groningen  
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam  
Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage  
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden  
Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht

Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen  
J.H. Pannekoek, Gorinchem  
Dr. J. Roos, 's-Gravenhage  
Dr. P. Siderius, Leidschendam  
Dr. L.I. Swaab, Amsterdam  
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam  
Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,  
N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen