

## Op weg naar wereldwijde eliminatie van het mazelenvirus



Een gezondheidsmedewerker vervoert een koelbox met vaccins op de fiets (© UNICEF).

Bachelorscriptie

C.P.M Goedegebure  
Bachelorstudent Biologie,  
Rijksuniversiteit Groningen

Begeleider: prof. dr. J.C. Wilschut  
Moleculaire Virologie

23-08-2011

## Samenvatting

Het mazelenvirus is een zeer besmettelijk virus, dat door de lucht wordt verspreid. Jaarlijks vinden er 30 miljoen infecties plaats voornamelijk bij jonge kinderen. Voor 164.000 patientjes heeft deze infectie een dodelijk afloop. Wat is er nodig om te zorgen dat dit virus wereldwijd wordt geëlimineerd?

Het mazelenvirus is een enkelstrengs negatief RNA virus en behoort tot de Paramyxovirussen. Het virus komt het lichaam binnen door de longen waar het hecht aan de DC-SIGN receptor op dendritische cellen en via deze cellen in het lichaam wordt getransporteerd. Hier kan het virus de lymfocyten benaderen en door middel van CD150 (SLAM) infecteren. Na infectie treden vaak de volgende symptomen op: koorts, hoesten, conjunctivitis en maculopapulaire huiduitslag. Daarnaast zorgt het virus voor immunosuppressie door lymphopenia, verkeerde Th2 balans en onderdrukking van lymfoïde proliferatie. Door de suppressie van het immuunsysteem hebben andere ziekteverwekkers vrij spel om de patiënt te infecteren, wat soms resulteert in een dodelijke afloop.

Een methode om infectie tegen te gaan is door gebruik te maken van vaccinatie. Al in 1957 werd er gewerkt aan een levend verzwakt vaccin. Echter het gebruik van vaccinatie heeft ook nadelen. Gevaccineerde moeders blijken namelijk een lagere hoeveelheid antilichamen door te geven aan hun kind, dan wanneer ze zelf de mazelen gehad hadden. Hierdoor neemt de maternale bescherming van het kind vroegtijdig af waardoor er een periode ontstaat waarin het kind onbeschermd is door de maternale antistoffen en ook nog niet door een vaccinatie is beschermd.

Om eliminatie mogelijk te maken moet immunisatie ook in de derdewereldlanden routine moet worden. Hierbij treden er problemen op om de vaccins bruikbaar naar locaties in het binnenland te krijgen. Dit wordt gedaan door de koudeketen zodat het vaccin werkend naar de kinderen toe komt. Een oplossing om deze distributie eenvoudiger te maken is door een product te ontwikkelen welke dat gekoeld hoeft te worden.

Het virus is wereldwijd te elimineren, maar daarvoor dient de focus te liggen op het ontwikkelen van routine immunisatie in derdewereldlanden, waarbij kinderen zo vroeg mogelijk een eerste dosis van het vaccin ontvangen.

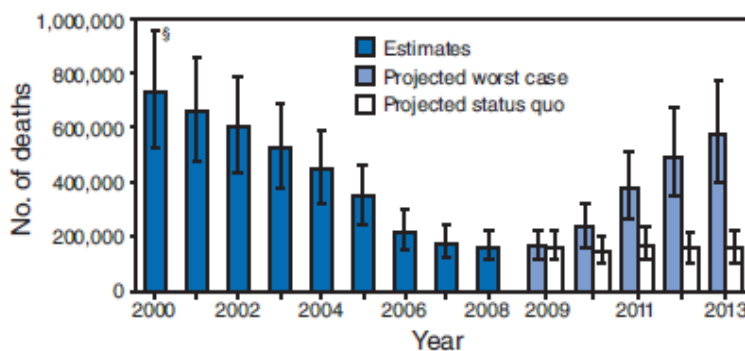
## Inhoudsopgave

Samenvatting .....	1
Inhoudsopgave .....	2
Inleiding .....	3
Celbiologische aspecten .....	4
Structuur .....	4
Transmissie en verspreiding van het virus .....	5
Replicatie .....	7
Virus assemblage en budding .....	7
Immuunrespons .....	8
Cellulaire respons .....	8
Humorale respons .....	9
Pathogenese .....	9
Ziekteverschijnselen .....	9
Immunosuppressie door het virus .....	9
Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) .....	10
Vaccinatie .....	11
Levend verzwakt mazelenvaccin .....	11
Geïnactiveerd mazelenvaccin .....	11
Levend verzwakt- VS geïnactiveerd mazelenvaccin .....	11
Subunit vaccin .....	12
Nieuwe ontwikkelingen.....	12
Vaccinatie en maternale immuniteit .....	12
Kudde-immuniteit .....	14
Risico's van vaccinatie .....	14
Benodigde vaccinatiegraad .....	15
Tekortkomingen van vaccinaties .....	15
Eliminatie van het mazelenvirus .....	16
De basis .....	16
Stand van zaken .....	16
Logistiek van vaccineren in ontwikkelingslanden .....	17
Het effect van vitamine A verstrekking .....	17
Één of twee keer vaccineren .....	18
Samen naar eliminatie .....	18
Discussie .....	19
Conclusie .....	20
Referenties .....	21

## Inleiding

De mazelen, veroorzaakt door het mazelenvirus, is een veel voorkomende infectie bij kinderen. Het virus verspreidt zich door de lucht en komt via de longen het lichaam binnen. De ziekte wordt gekenmerkt door koorts, hoesten, conjunctivitis en huiduitslag. Jaarlijks vinden er 30 miljoen infecties plaats en voor 164.000 personen heeft de mazeleninfectie een dodelijk afloop. Deze sterftcijfers zijn al een hele verbetering in vergelijking met de 454.000 doden in 2004 (Fig. 1). Infecties treden voornamelijk op in derde wereldlanden vanwege het gebrek aan routine immunisatie. Al vanaf 1960 is er een vaccin beschikbaar tegen de mazelen maar het verspreiden van deze vaccins in de warme ontwikkelingslanden is een probleem. Daarnaast komen er, na mate de vaccinatiegraad stijgt ook langzaam de tekortkomingen van het vaccin naar voren (Furuse et al. 2010 en WHO 2009).

Het mazelenvirus behoort tot de Morbillivirussen en is zeer verwant met het runderpestvirus. Men denkt dat het mazelenvirus is geëvolueerd uit het runderpestvirus in een omgeving waarbij vee en mensen dicht bij elkaar leefden. Er is berekend, dat het mazelenvirus hiervoor minimaal een populatie van 250.000-500.000 personen nodig heeft om te blijven bestaan. De eerste wetenschappelijke beschrijving van een mazelenachtige syndroom werd gegeven door Abu Becr in de 9<sup>de</sup> eeuw. Pas in de 11<sup>de</sup> en 12<sup>de</sup> eeuw werd voor het eerst mazelen epidemieën beschreven. Dit kan worden verklaard doordat genetisch het mazelenvirus zoals wij het nu kennen, pas is ontstaan uit het runderpestvirus tussen de 11<sup>de</sup> en 12<sup>de</sup> eeuw. De publicatie van Aby Becr strookt dus niet met de genetische tijdlijn en publicaties over epidemieën wat wordt gezien als het ontstaansmoment van het virus (Furuse et al. 2010).



Figuur 1. In deze grafiek is duidelijk te zien dat het aantal doden wereldwijd in de loop van de jaren afneemt. Er is voor de jaren 2009-2013 een schatting gemaakt hoe het dodental zal veranderen wanneer er in het geval van 'worst case' geen van 47 prioriteitslanden meer zou vaccineren tussen 2010 en 2013. De "status quo" is berekend op het feit dat vaccinatie campagnes plaats blijven vinden in de 47 prioriteitslanden (Morbidity and Mortality Weekly Report. 4 december 2009)

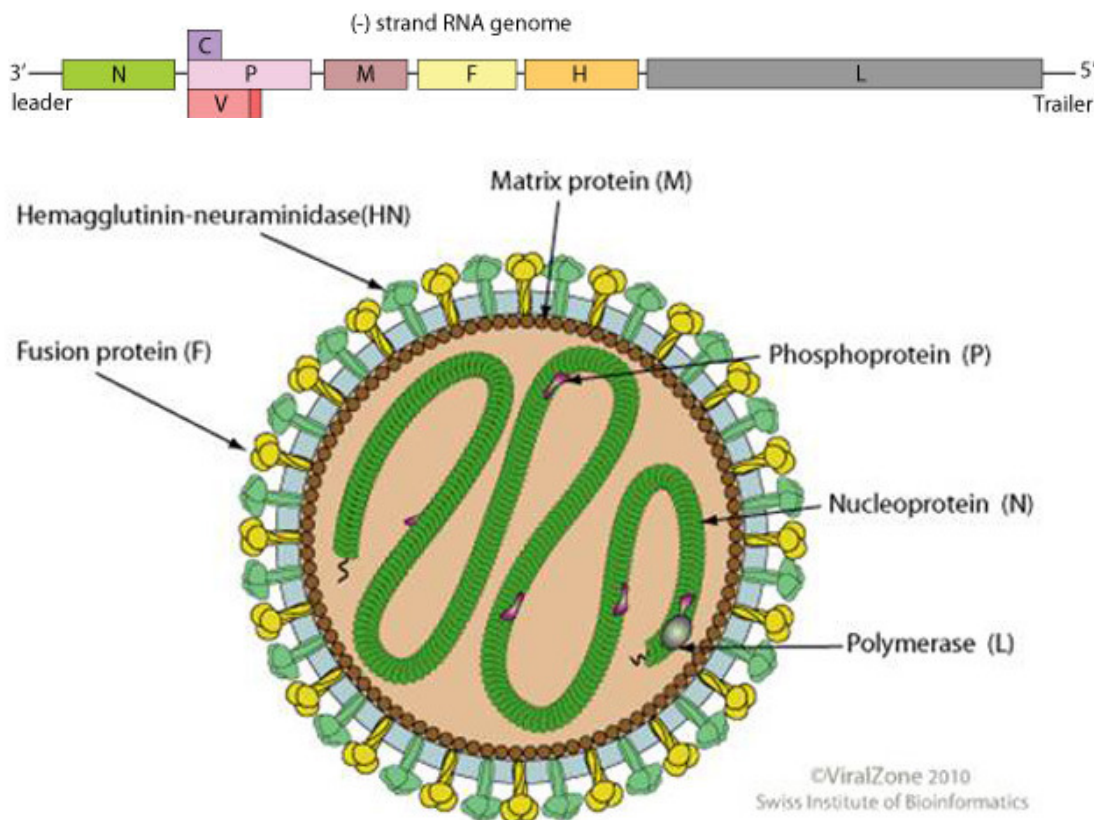
In deze scriptie wordt er gekeken wat er noodzakelijk is om het mazelenvirus te elimineren. Ondanks dat er al vanaf 1960 een vaccin beschikbaar is, zijn er nog vele aspecten van het mazelenvirus die nog niet begrepen worden. In de verschillende hoofdstukken zal de mazelenproblematiek vanaf moleculair niveau tot wereldwijde eliminatie worden toegelicht.

## Celbiologische Aspecten

Het mazelenvirus heeft een enkelstrengs negatief RNA-genoom van 16kb lang en behoort tot de familie van Paramyxovirussen, en het geslacht van de Morbillivirussen. De familie van Paramyxovirussen bevat ook het virus dat de Bof veroorzaakt, het Respiratoir syncytieel virus en de Parainfluenzavirussen (Fontana et al. 2008). Het mazelenvirus is voor het eerst geïsoleerd in 1954 door Enders en Peebles, uit primaire humane niercellen; de Edmonston stam. Nog steeds wordt de Edmonston stam als basis gebruikt in het huidige levend verzwakt vaccin (Yanagi et al. 2006).

### Structuur

Het genoom van het mazelenvirus bestaat uit 6 genen (Fig. 2A), die coderen voor de structurele eiwitten (Fig. 2B): nucleoproteïne (60 kDa), fosfoproteïne (70 kDa), matrixproteïne (37 kDa), fusieproteïne (60 kDa), hemagglutinine-eiwit (80 kDa) en Polymeraseproteïne (250 kDa). Het P domein codeert ook voor de non-structurele eiwitten V (46 kDa) en C (21kDa) (Yanagi et al. 2006 en Escofier et al. 1999).



Figuur 2. **A** Het genoom van het mazelenvirus met de structurele eiwitten; nucleoproteïne (N), fosfoproteïne (P), matrixproteïne (M), fusieproteïne (F), hemagglutinine (H), polymerasproteïne (L) en de non-structurele eiwitten; V-eiwit (V) en C-eiwit (C). **B** Het mazelenvirus met de locatie van de structurele eiwitten (ViralZone - Swiss Institute of Bioinformatics).

Het matrixproteïne (M) is een belangrijke component tussen het nucleocapside en het plasmamembraan. Het matrixproteïne gaat interacties aan met de staarten van

de F en H eiwitten om deze naar het celoppervlakte te krijgen. Daarnaast is het matrixproteïne betrokken bij de regulatie van de transcriptie (Fontana et al. 2008). Fusieproteïne (F) is verantwoordelijk voor de fusie van het virale membraan met die van de gastheer. F-eiwitten zijn (trimere type I) integrale membraaneiwitten en worden gevormd door het splitsen van de niet fusogene  $F_0$  precursor (60 kDa) in de heterodimeren  $F_1$  (40 kDa) en  $F_2$  (20 kDa). Het knippen van de eiwitten zorgt ervoor dat het geconserveerde gedeelte van het fusie-eiwit bij de N-terminus van het net gecreëerde F1 subunit komt te liggen, waardoor het eiwit fusogene eigenschappen krijgt (Smith et al. 2009).

Het hemagglutinine (H) eiwit bindt aan membraanreceptoren (CD46 of SLAM) van de gastheer waarna het virus de cel kan infecteren (Smith et al. 2009).

Nucleoproteïne (N) bestaat grotendeels uit een goed geconserveerd kerndomein en heeft als functie het ondersteunen van RNA-binding (Devaux et al. 2004). Daarnaast zorgt het N-proteïne ervoor dat het genoom van het mazelenvirus stevig ingepakt is. Elk proteïne bedekt precies 6 bp van het genoom en vormt samen met het polymeraseproteïne en fosfoproteïne een nuclease-resistent helical ribonucleocapsid (RNP) (Yanagi et al. 2006 en Devaux et al. 2004).

Polymeraseproteïne (L) wordt gezien als de kern van het polymerase complex (Buchholz et al. 1993).

Het fosfoproteïne (P) is het meest variabele eiwit van de structuureiwitten en is een essentieel onderdeel van het virale polymerase complex. Het fosfoproteïne is als chaperonne-eiwit aanwezig voor het nucleoproteïne tijdens de vorming van het nucleocapside (Fontana et al. 2008). Daarnaast heeft het eiwit een immunosuppressieve werking door de fosforylatie van STAT1 te remmen (Gerlier et al. 2009).

Het V-eiwit kan interacties aangaan met MDA5. MDA5 behoort tot de RIG-like receptoren en detecteert abnormaal RNA in het cytosol. Bij detectie activeert MDA5 een type I IFN respons. Het V eiwit heeft een remmende werking op deze receptor doordat het C-domein van het eiwit een interactie aangaat met het helicase domein van MDA5 waardoor de IFN productie wordt geremd. Het V eiwit kan daarnaast ook remmend werken op STAT1 door te binden aan de kinase domeinen van JH1 of Jak1 (Gerlier et al. 2009).

Het non-structurele C-eiwit kan de interferon- $\alpha/\beta$  receptor (IFNAR) signaalroute remmen. Dit effect is echter zwak en verschilt het per virusstam (Gerlier et al. 2009). Wel wordt er in vitro gezien dat bij deficiëntie van het C eiwit er verminderde virusreproductie is (Escoffier et al. 1999).

## **Transmissie en verspreiding van het virus**

Verspreiding van het virus tussen individuen vindt plaats door aerosolen, die het virus naar de longen of de amandelholtes transporteren, waar het virus de eerste cellen kan infecteren (Yanagi et al. 2006 en Ludlow et al. 2009).

Het mazelenvirus komt een cel binnen doordat het hemagglutinine (H) bindt aan CD46 of SLAM op het celmembraan van de gastheer. Na binding zorgt een pH-onafhankelijke conformatie verandering ervoor dat het fusogene domein van het F-eiwit in het celmembraan komt. Hierdoor wordt de opname van het virale kerncomplex in de gastheer geactiveerd. De activiteit van het FH-eiwitcomplex wordt negatief gereguleerd door het M-eiwit. Het M-eiwit kan interacties aangaan met de cytoplasmatische domeinen van de F- en H-eiwitten (Ludlow et al. 2009).

De aanwezigheid van virale receptoren bepaalt of een specifiek celtype gevoelig is om geïnfecteerd te worden door het mazelenvirus. Daarnaast is voor een succesvol

mazelenvirusinfectie ook noodzakelijk dat virale replicatie mogelijk is na de "post-entry step" (Yanagi et al. 2009). Voor het eerst werd een betrokken receptor van de virale infectie aangetoond door Nanche et al. 1992. De gevonden receptor CD46 is betrokken bij de fusie tussen gastheer en virus en wordt door bijna alle humane cellen tot expressie gebracht, behalve op rode bloedcellen. De fysiologische functie van CD46 is om cellen te beschermen tegen het eigen complement door regulatie van complementactivatie (Yanagi et al. 2009).

Tijdens het kweken van het virus kwamen er eigenaardigheden naar boven. De Edmonston stam kon iedere CD46-positieve cel infecteren. Echter stammen die geïsoleerd werden uit humane B-cellijnen konden slechts enkele B- en T-cellijnen van primaten infecteren. Hieruit werd door Tatsuo et al. geconcludeerd dat er een speciale receptor aanwezig moet zijn op een beperkt aantal lymfoïde cellen waardoor het mazelenvirus kan fuseren met de gastheer. Tatsuo et al. hebben deze receptor geïdentificeerd door het cDNA te sequencen waaruit bleek dat SLAM (signalling lymphocyte-activation molecule ook wel bekend als CDw150) naast CD46 ook betrokken is als receptor bij mazelenvirusinfectie (Tatsuo et al. 2000).

SLAM is onderdeel van de SLAM receptorfamilie, die belangrijke signalen reguleert in immuuncellen (Yanagi et al. 2009). Het is een geglycosyleerd transmembraaneiwit dat continue tot expressie wordt gebracht op thymocyten, geheugen-T-lymfocyten en dendritische cellen, macrofagen (Yanagi et al. 2009) en op enkele B-lymfocyten en komt na activatie snel tot expressie op T- en B-lymfocyten (Tatsuo et al. 2000). Activatie van de SLAM receptor zorgt voor een opregulatie van de GATA-3 transcriptiefactor en productie van T helper 2 cytokines zoals IL-4 en IL-13. (Yanagi et al. 2009).

De SLAM-receptor in muizen vertoont slechts ~60% gelijkheid op aminozuurniveau met humaan SLAM en kan niet functioneren als receptor voor het mazelenvirus. Dit verklaart waarom muizen ongevoelig zijn voor het mazelenvirus. De ongevoeligheid komt doordat het V- domein, wat is noodzakelijk voor het mazelenvirus om aan SLAM te binden, ontbreekt bij muizen. Wanneer dit domein bij muizen wordt ingebracht blijken ze wel gevoelig te zijn voor een mazeleninfectie (Yanagi et al. 2009).

Wanneer Toll-like receptor 2,4 en 5 worden geactiveerd, resulteert dit in SLAM expressie op monocytten. Het hemagglutinine van het mazelenvirus zorgt dus voor SLAM expressie door binding aan te gaan met TLR2. Het virus kan dus zijn eigen toegangsmechanisme activeren op TLR2+ cellen zoals monocytten en dendritische cellen (Yanagi et al. 2009).

De gebieden in het lichaam waar voornamelijk het mazelenvirus gevonden wordt zijn de lymfoïde organen (thymus, milt en lymfeknopen). De pathologie van een mazeleninfectie laat zien dat het mazelenvirus een voorkeur heeft voor SLAM-positieve cellen die zich vooral in de lymfoïde organen bevinden in tegenstelling tot CD46-positieve cellen die door het hele lichaam tot expressie worden gebracht (Tatsuo et al. 2000).

In verschillende studies is recent aangetoond dat het mazelenvirus niet via het epitheel zijn gastheer infecteert, zoals eerder wel werd aangenomen. Dit is te verklaren doordat het apicale membraan van de epitheelcellen resistent is tegen een infectie van het mazelenvirus. Een verklaring hoe het virus toch via aerosolen de gastheer kan infecteren is, dat dendritische cellen een rol spelen. Dendritische cellen hebben de DC-SIGN receptor waaraan het virus kan binden maar niet de cel

infecteren. De dendritische cel zich kan zich verplaatsen door het epitheel heen. Zo brengt hij het virus het lichaam binnen waarna het virus SLAM+ cellen kan infecteren (Ludlow et al. 2009).

## **Replicatie**

Het RNP complex is als template nauw betrokken bij de transcriptie en replicatie. Het complex bevat een RNA genoom of antigenoom en 2649 kopieën van het nucleoproteïne, dat zes nucleotides per eiwit beschermt. Daarnaast bevat dit complex ongeveer 265 keer het fosfoproteïne en 20-30 kopieën van het polymeraseproteïne. Het RNP complex verspreidt zich niet in de cel van de gastheer maar bevindt zich voornamelijk in de ruimte tussen de membranen van de kernvelop (Rima et al. 2009).

Het RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) complex bestaat uit het L en P-eiwit en is als complex betrokken bij de virale transcriptase en replicase. Het L-eiwit zorgt voor de enzymatische activiteit van het RdRp complex. Het RdRp complex kan alleen het RNA wat gebonden is aan het RNP complex gebruiken als template. Tijdens de transcriptie bindt het RdRp complex aan de 3' kant van het genoom. Hierna wordt de template nogmaals getranscribeerd waarbij het gesynthetiseerde RNA-molecuul meteen wordt ingekapseld door het N-eiwit (Rima et al. 2009).

## **Virus assemblage en budding**

Assemblage van het mazelenvirus vindt plaats op het plasmamembraan, waar de membrane rafts zich bevinden. Membrane rafts worden gevormd doordat cholesterol en (glyco)sphingolipids zich in het membraam afscheiden in microdomeinen, de membrane raft. Membrane rafts spelen een rol bij vele processen zoals bij de signaaltransductie en de virus assemblage (Gerlier et al. 2009).

De H- en F-eiwitten zijn gevormd in het ER en gaan naar het trans-golgi netwerk waar het F-eiwit wordt omgezet naar F<sub>1</sub> en F<sub>2</sub>. Het trans-golgi netwerk is het celorganel waar de membraan rafts worden gevormd. Hierbij speelt het F-eiwit een grote rol aangezien zonder dit eiwit het H-eiwit niet tot expressie kan worden gebracht op de membrane raft (Gerlier et al. 2009).

Onafhankelijk van de F- en H-eiwitten zorgt het RNP complex in het cytosol voor de scaffolding van het M-eiwit, die het RNP complex omhult, waardoor het M-RNP complex ontstaat. Het RNP complex is nu gelabeld door het M-eiwit om naar de membrane rafts te gaan (Runkler et al. 2007).

Zodra het M-RNP complex de membrane rafts heeft genaderd gaat dit meteen een binding aan met de aanwezige eiwitten H en F. Dit komt door de hoge affiniteit van het M-eiwit met de cytoplasmatische staarten van de F- en H-eiwitten en lipid rafts (Chazal et al. 2003).

Nadat het virus geassembleerd is op de membrane rafts is het envelop RNP complex klaar voor budding. Budding is het uitscheiden van het virus door knopvorming van het celmembraan waar de virale receptoren tot expressie zijn gekomen. Aangezien het virus niet efficiënt is qua budding bevatten de vrijgekomen virusdeeltjes verschillende hoeveelheden RNPs per virusdeeltje (Rager et al. 2002).



# Immuunrespons

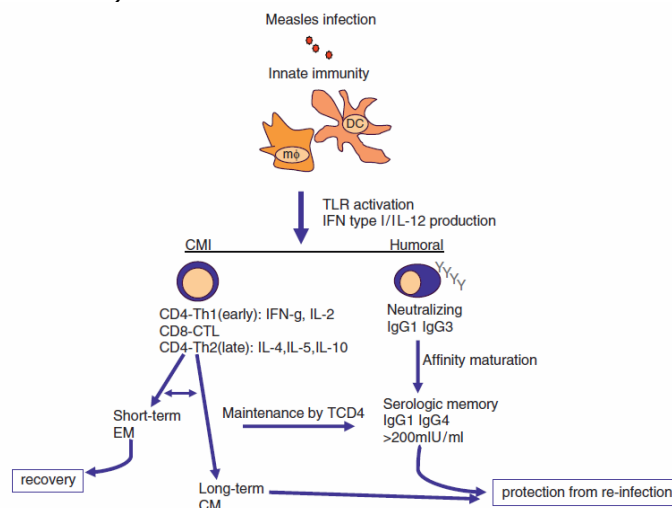
Bij gezonde personen zorgt een mazeleninfectie voor een sterke specifieke immuunrespons die uiteindelijk de infectie klaart. Het aangeboren immuunsysteem is de eerstelijns afweer, die reageert op een virusinfectie. Het mazelenvirus wordt door de Toll-like receptoren (TLRs) opgemerkt (Fig 3.). Hierbij worden cytokines en type 1 interferons (IFN) opgereguleerd om het immuunsysteem te activeren. Het wildtype mazelenvirus activeert de TLR2, wat resulteert in activatie van macrofagen (IL-1, IL-6 en IL-12p40), die uiteindelijk het adaptieve immuunsysteem activeren (Naniche 2009).

Het blijkt echter dat tijdens een infectie met het mazelenvirus de waarde van type 1 IFN laag blijft. Samen met de TLR4-gemedieerde IL-12 productie, die het virus kan opwekken, kan het virus bijdragen aan onderdrukking van het immuunsysteem (Naniche 2009). De door het virus opgewekte immunosuppressie wordt behandeld in de paragraaf Pathogenese.

## Cellulaire respons

Men denkt dat de huiduitslag wordt veroorzaakt door de T-cel respons op MV-geïnfecteerde cellen in de haarvaten. Dit wordt aangenomen aangezien kinderen met een T-cell immunodeficientie geen huiduitslag krijgen. Bij apen waarbij CD8+ T-cellen zijn uitgeschakeld laten duidelijk een huiduitslag zien waardoor de conclusie getrokken kan worden dat CD4+ T-cellen betrokken zijn bij de huiduitslag, welke kenmerkend is voor de mazeleninfectie (Yanagi et al. 2006).

Tijdens het begin van de infectie produceren CD4+ T-cellen IFN- $\gamma$  en IL-2. Dit is kenmerkend voor een type 1 respons. Dit in tegenstelling tot de latere fase wanneer de respons meer de kant van een Th-2 respons opgaat, gekenmerkt door verhoogde concentraties IL-4, IL-5, aanwezigheid van IL-10 met daarnaast verlaagde IFN- $\gamma$  waarden. Wat deze switch kan veroorzaken wordt in de paragraaf pathogenese behandeld (Naniche 2009).



Figuur 3. Schematische weergave van de immuunrespons op de infectie van het mazelenvirus. Het mazelen virus is in staat om via cell-mediated immunity (CMI) en de humorale route te zorgen voor protectie. Hierbij is het effector geheugen (EM) en centraal geheugen (CM) bij betrokken (Naniche 2009).

## **Humorale respons**

Tijdens een mazeleninfectie treedt er naast een cellulaire respons ook een humorale respons op. Vanaf het moment dat er een zichtbare huiduitslag is, kan er ook mazelenspecifieke IgM bij patiënten worden gemeten. Antilichamen worden gevormd tegen bijna alle eiwitten van het virus, echter worden de meeste antilichamen gevormd tegen het N-eiwit gevolgd door het H- en F-eiwit. Er worden nagenoeg geen antilichamen gevormd tegen het M-eiwit. Bij 77% van de personen waren er binnen 72 uur na de uitslag IgM waarden te detecteren. 11 dagen na de uitslag had 100% detecteerbare waarden. Meer dan 90% had na 28 dagen nog steeds mazelenspecifieke IgM. IgG waarden hadden de piek meestal 3-4 weken na de uitslag maar zijn blijvend aanwezig. Om bij een volgende infectie beschermd te zijn moet er minimaal een titer van 200 mIU/ml worden gehaald volgens de WHO (Fig. 3). Daarbij is de kwaliteit van het antilichaam erg belangrijk. Hierbij moet gedacht worden aan de factoren zoals IgG subclass, complement-fixing capacity en antibody avidity. Echter is het nog onbekend welke rol specifieke mazelenantilichamen spelen bij het klaren van het virus. In apenstudies is gebleken dat humorale respons een minimale rol speelt in het klaren van replicerend MV. Het idee is, dat het klaren meer cellulair gereguleerd is, waarbij antilichamen aan het proces bijdragen en/of versnellen (Naniche 2009).

## **Pathogenese**

### **Ziekteverschijnselen**

Het mazelenvirus veroorzaakt een acute infectieziekte, die gekenmerkt wordt door koorts, hoesten, conjunctivitis en maculopapulaire huiduitslag (zie subparagraaf cellulaire respons). Monocyten en lymfocyten zijn de cellen in het bloed, die voornamelijk geïnfecteerd worden door het virus. Deze cellen zorgen ervoor dat het virus zich verspreidt over de organen in het lichaam. Hoewel de lymfoïde weefsels en organen de belangrijkste locaties zijn voor virusrepletie worden ook andere organen zoals de huid, conjunctiva, longen, spijsverteringskanaal, lever, nieren en het genitale slijmvlies geïnfecteerd door het virus. Na een incubatieperiode van 10-14 dagen ontwikkelen de klinische symptomen. Deze gaan samen met de viraalgeïnduceerde immunosuppressie die vaak leidt tot secundaire bacteriële infecties. Mede hierdoor is het mazelenvirus in staat om neurologische aandoeningen te veroorzaken (Yanagi et al. 2006).

### **Immunosuppressie door het virus**

Het mazelenvirus zelf is meestal niet de infectie waar kinderen aan overlijden, het zijn secundaire infecties zoals een longontsteking, uitdroging of hersenontsteking (encephalitis) die de problemen veroorzaken. Dit komt door de immunosuppressie die het virus veroorzaakt. Deze secundaire infecties komen vaak voor bij baby's, die onbeschermd zijn. Dit komt doordat de maternale immuniteit niet meer afdoende terwijl ze nog geen vaccin hebben ontvangen. Verder verergert ondervoeding ook nog eens de gesteldheid van het kind waardoor een secundaire infectie makkelijk vat kan krijgen op de patiënt (Avota et al. 2010). Er zijn een aantal verschillende mechanismen aan te merken, die direct of indirect bijdragen aan het feit dat het mazelenvirus immunosuppressie kan bewerkstelligen. Dit zijn de volgende

mechanismen: lymphopenia, verkeerde Th2 balans en onderdrukking van lymfoïde proliferatie (Griffin 2010).

#### *Lymphopenia*

Door het virus veroorzaakte Lymphopenia zorgt ervoor dat tijdens de huiduitslag er verlaagde aantallen T- en B-cellen in het bloed zitten. Het aantal T-cellen wordt weer normaal binnen enkele dagen in tegenstelling tot het aantal B-cellen, wat laag blijft voor weken. De waarschijnlijke onderliggende reden voor lymphopenia zijn veranderde triggers en een verhoogde gevoeligheid voor celdood (Griffin 2010).

#### *Th2 balans*

Tijdens de mazelen, ook nadat de huiduitslag is verdwenen, is er suppressie van de IL-12 productie, lymfocyt expressie van CD30 en verhoging van IL-4, IL-10 en IL-13. De IL-12 productie door APC's is belangrijk voor de T-cel productie van type 1 cytokines, voornamelijk INF- $\gamma$ .

Door het aangrijpen van het virus op de CD46 receptor kan het virus een th2 respons opwekken. Door de interactie met CD46 op APC's wordt de productie van IL-12 door macrofagen en dendritische cellen verlaagd. Daarnaast zorgt CD46 crosslinking op T-cellen ervoor dat proliferatie van regulatory CD4+ T-cellen en IL-10 secretie worden opgereguleerd. Hierdoor wordt de th2 respons gestimuleerd door het virus. Deze respons zorgt ervoor, dat na het verdwijnen van de uitslag, dat de B-cellen rijpen waardoor er een levenslange bescherming kan ontstaan tegen het virus. Bij een type 1 respons zou dit niet zo sterk plaatsvinden (Griffin 2010).

#### *Onderdrukte lymfocytproliferatie*

De proliferatie van PBMC's is onderdrukt tot enkele weken na de infectie. De oorzaak van de problemen met de proliferatie zou onder andere komen door IL-2 inhibitie.

De receptor CD150 is belangrijk voor het virus om de cel binnen te komen maar heeft ook een dubbele functie. Deze receptor is namelijk ook betrokken als co-factor bij lymfocyt activatie. De normale functie van de receptor is T-cel proliferatie en cytokine (INF- $\gamma$ ) productie. Maar door interactie met het mazelenvirus wordt de receptor gehinderd in de expressie (Griffin 2010).

Suppressie van T-cel proliferatie is ook mogelijk zonder infectie doordat het virale eiwitcomplex (H-eiwit en F<sub>1</sub>- en F<sub>2</sub>-eiwit) zorgt voor inhibitie, door in het membraan te gaan zitten. Dit signaal zorgt ervoor dat de celcyclus bij de S-fase wordt geblokkeerd. Antilichamen tegen het H- of F-eiwit kan zorgen dat deze inhibitie wordt opgeheven. Hoe dit mechanisme exact werkt wordt op dit moment onderzocht (Griffin 2010).

### **Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)**

Een van de zeldzame aandoeningen veroorzaakt door het MV is Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Slechts 1 op de 10000-25000 kinderen laat deze aandoening zien. Het is niet bekend door welke factoren na vele jaren er alsnog een acute infectie optreedt. Het krijgen van een acute MV infectie onder de leeftijd van 2 is een risicofactor voor het krijgen van SSPE. Het duurt ongeveer 8 jaar na een acute infectie voordat er symptomen tot uiting komen van SSPE. De ziekte openbaart zich voornamelijk door infectie van neuronen en in latere fasen ook oligo-dendrieten, astrocyten en endotheelcellen. In het vroegste stadium, is vooral te zien dat de spanningsboog van kinderen afneemt. Later komen zwaardere symptomen opzetten zoals een disfunctie in hersengebied, wat verantwoordelijk is voor beweging. Daarna

laat de ziekte in alle gevallen zien dat het kind langzaam naar een vegetatief stadium gaat en overlijdt aan de ziekte (Rima et al. 2006).

## **Vaccinatie**

Sinds de ontdekking van de vaccinatie tegen pokken in 1796 door Edward Jenner zijn er tegen vele virale en bacteriële infectieziekten werkende vaccins gevonden. Nadat in 1954 de Edmonston stam van het mazelenvirus was geïsoleerd, door Enders en Peebles, werd er in 1957 al door deze heren gewerkt aan het eerste levend verzwakte mazelenvaccin (Peebles et al. 1957).

### **Levend verzwakt mazelenvaccin**

De eerste experimenten met een levend verzwakt mazelenvaccin werden uitgevoerd met in menselijke niercellen gekweekt virus (Peebles et al. 1957). Later werden als gastheer kippenembryo's gebruikt, een techniek die nu nog steeds wordt toegepast. Het kweken van de Edmonston stam op deze manier resulteerde in een virus wat mazelenspecifieke immuniteit opwekt met geen of milde klinische symptomen. De kosten van het vaccin zijn laag en één injectie zorgt al voor langdurige bescherming zonder ernstige bijwerkingen (Pütz et al. 2003).

Ondanks het succes en de kosteneffectiviteit van een levend verzwakt vaccin zitten hier nog wel nadelen aan. Gevaccineerden kunnen het virus verder verspreiden en zijn daardoor een gevaar voor personen met een verzwakte immuniteit die geen mazelenvaccin hebben ontvangen (Lauring et al. 2010). Hierdoor moet de nadruk voor nieuwe generatie vaccins meer komen te liggen op een vaccinatie die geen virusverspreiding kan veroorzaken. Voorbeelden van de nieuwe generatie vaccins zijn de subunits vaccins maar ook nieuwe technieken voor geïnactiveerde virussen. Een ander probleem is dat de algemene aanname dat vaccinatie geïnduceerde natuurlijke immuniteit een personen levenslang beschermt niet opgaat. Er is tegenwoordig veel bewijs dat immuniteit opgewekt door een vaccin, minder "robuust" is dan natuurlijke immuniteit en in de loop van de jaren afneemt (Pütz et al. 2003).

### **Geïnactiveerd mazelenvaccin**

In de jaren 60 werd een formalin geïnactiveerd mazelenvaccin ontwikkeld met een alum adjuvant. Dit resulteerde in de aanmaak van specifieke antilichamen maar de aanwezigheid van de antilichamen daalden snel. Gevaccineerde personen werden dus in de tijd onbeschermd. Deze afname van immuniteit vertoont erg veel overeenkomst met het respiratoir syncytieel virus (Swart 2008).

### **Levend verzwakt- VS geïnactiveerd mazelenvaccin**

Doordat er bij de eerste onderzoeken met een geïnactiveerd mazelenvaccin een onvoldoende bescherming werd opgebouwd werd er snel gekeken naar het op dat moment wel werkende levend verzwakt mazelenvaccin. Dit vaccin voldoet volledig aan de vraag om een werkende bescherming te bieden na één dosis en is goed te produceren en met de beperking van de koude keten, ook te vervoeren. Er komt steeds meer vraag naar een effectiever vaccin welke gebruikt kan worden zonder koude keten transport. De oplossing hierop kan niet gevonden worden in de levend

verzwakte vaccins maar zal gezocht moeten worden in een geïnactiveerde vaccin of subunit vaccin (Pütz et al. 2003).

### **Subunit vaccin**

Subunit vaccins gebruiken virale eiwitten als immunogenen om een respons op te wekken. Doordat alleen eiwitten worden gepresenteerd en niet gehele virusdeeltjes is er geen mogelijkheid van een virusuitbraak door vaccinatie. Deze vaccins zijn voor vele groepen een hot onderzoeksgebied in de vaccinontwikkeling. Zo zijn er al verschillende subunitvaccins op de markt gekomen: hepatitis B, influenza en papillomavirussen. Het voordeel van subunitvaccins is dat de productie beter gecontroleerd en efficiënter kan plaatsvinden, dan bij levend verzwakt vaccins of geïnactiveerde vaccins. Niet overal is deze strategie even succesvol aangezien vele subunit vaccins niet in staat zijn om een afdoende beschermende immuunrespons op te wekken. Adjuvanten hebben de immunogeniciteit van vaccins verhoogd maar nog steeds is de respons niet optimaal. Hierdoor zijn er nieuwe methodes bedacht om virusdeeltjes aan te bieden om zo een natuurlijk mogelijke immuunrespons op te wekken. Deze natuurlijker respons kan worden bewerkstelligd door liposomen bevattende antigenen, virusachtige deeltjes of virosomen (Lauring et al. 2010).

### **Nieuwe ontwikkelingen**

Nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire virologie en de komst van recombinante-virus systemen hebben er toe geleid tot de identificatie van vele virale genen welke in relatie gebracht worden met virulentie en immunogeniciteit. Door deze vernieuwde kennis zijn onderzoekers op dit moment bezig om het virus te inactiveren door middel van miRNA's.

Het idee achter miRNA is, dat in het virus een target site voor miRNA wordt ingebouwd. In een cel waarin deze miRNA tot expressie wordt gebracht, zorgt de binding van het miRNA met het virale RNA ervoor dat het virale RNA wordt verknipt. Hierdoor is het mogelijk om te voorkomen dat het virus tot expressie wordt gebracht in hersencellen of andere organen welke gevoelig zijn voor het virus. In cellen waarin het virus geen kwaad kan en het miRNA niet tot expressie wordt gebracht kan het virus zich vermenigvuldigen en zo een immuun respons opwekken want moet resulteren in een blijvende bescherming tegen de mazelen (Lauring et al. 2010).

### **Vaccinatie en maternale immuniteit**

Pasgeborenen worden beschermd door maternale antilichamen (IgG). Deze antilichamen worden vanaf de derde maand van de zwangerschap actief door de moeder doorgegeven via de placenta. Dit systeem functioneert niet naar behoren als de moeder last heeft van hypergammaglobulinemia, waarbij er een overmaat van immunoglobuline in het bloedserum is.

Uit een studie bleek dat tussen moeders uit Nigeria en Duitsland bij de Nigeriaanse vrouwen de totale IgG waarden tweemaal zo hoog waren dan bij de Duitse groep. De hoeveelheid mazelenspecifieke antilichamen bij de Nigerianen was maar een derde van wat er bij de Duitse moeders gevonden werd. Kortom de vrouwen uit Nigeria missen het essentiële vermogen om hun kind voldoende te beschermen door maternale antilichamen (Pütz et al. 2003).

Vanwege dit soort aanwijzingen is er onderzoek gedaan om te kijken vanaf welke leeftijd kinderen niet meer voldoende beschermd zijn door de maternale immuniteit.

Het aantal seronegatieve kinderen op de leeftijd van 4 maanden: in Kenia 54%, Brazzaville (Congo) 52%, Libreville (Gabon) 90%. Op de leeftijd van 5 maanden in Bangladesh 88% en op de leeftijd van 6-7 maanden in Zuid-Afrika 88% en Ilorin (Nigeria) 93%. In Nigeria hadden maar 32% van de 3 maanden oude kinderen een beschermende titer. Op de leeftijd van 6-9 maanden had nog maar 2% van deze kinderen een bescherming door maternale antilichamen (Pütz et al. 2003).

De afname van de beschermingsduur kan worden verklaard doordat er steeds minder mazelen antilichaam wordt doorgegeven. Dit komt doordat vaccinatie een lagere hoeveelheid antilichamen opwekt dan een infectie van het virus. Wanneer alle moeders gevaccineerd zijn zal dit zorgen dat de kinderen een nog lagere dosis maternale antilichamen krijgen. Ze zijn daardoor minder lang beschermd in vergelijking met een kind van een moeder die beschermd is door een respons op een mazelen infectie (Pütz et al. 2003).

De leeftijd waarop standaard gevaccineerd wordt in ontwikkelingslanden is 9 maanden en in de westerse wereld is dit zelfs 15 maanden. Doordat kinderen later worden gevaccineerd dan dat ze de maternale immuniteit verliezen, ontstaat er een periode van rond de 2-3 maanden waarop de pasgeborene vatbaar is voor het virus. De enige bescherming in deze periode die het kind heeft is kudde-immuniteit. Het probleem bij de meeste derdewereldlanden is de lage vaccinatiegraad, die geen bescherming aan de kinderen biedt. Wanneer hierbij de relatie wordt meegenomen, dat naarmate de vaccinatiegraad van de bevolking toeneemt de maternale bescherming van de bevolking afneemt, hebben we te maken met een groot probleem (Pütz et al. 2003).

De competitie tussen maternale antilichamen en het mazelenvaccin is al bekend sinds het vaccin in 1960 werd geïntroduceerd. Bij de inhibitie van het vaccin spelen B-cellen een belangrijke rol maar de competitie hangt voornamelijk af van de ratio tussen de antilichaam titers en de gegeven vaccindosis. Opmerkelijk hierbij is dat de T-cel respons niet wordt aangedaan door deze competitie (Siegrist 2003). De maternale bescherming van kinderen neemt af en het is daardoor mogelijk om op een eerdere leeftijd te kunnen vaccineren doordat de ratio verschuift. Om de kinderen toch continue te beschermen tegen mazelen is het dus noodzakelijk om te kijken of er niet eerder gevaccineerd kan worden (Gans et al. 2010). Zo heeft Martins onderzoek gedaan naar het effect van vaccinatie op de leeftijd van 4,5 maand. Slechts 28% van de kinderen had een beschermende hoeveelheid antilichamen op de leeftijd van 4,5 maand. Werden deze kinderen gevaccineerd met het Edminston-Zagreb vaccin, dan bleek dat 92% van de kinderen op de leeftijd van 9 maanden antilichamen te hebben ontwikkeld tegen de mazelen. Tijdens het onderzoek brak de mazelen uit in het onderzoeksgebied. Tijdens de uitbraak hebben de op 4,5 maand gevaccineerde kinderen geen zware mazeleninfectie opgelopen ondanks de 8 besmettingen van de 441 kinderen. Dit in tegenstelling tot de groep kinderen, die op de leeftijd van 9 maanden de vaccinatie ontvingen. Van de groep van 892 kinderen waren 77 kinderen geïnfecteerd, waarvan 21 een zware infectie hadden, van die groep hebben 7 kinderen het niet overleefd (Martins et al. 2008).

Kortom een vaccin dat al gegeven kan worden meteen na de geboorte zonder interactie met de maternale antilichamen, zou een uitkomst zijn om te zorgen dat er geen tijd zit tussen de maternale bescherming en bescherming door een vaccin. Hierdoor is er geen kans voor het mazelenvirus om kinderen te infecteren (Pütz et al. 2003).

## Kudde-immuniteit

Kudde-immuniteit wordt omschreven als de indirecte bescherming op de niet gevaccineerde bevolking door personen die gevaccineerd zijn (Kim et al. 2011). Kudde-immuniteit is een aspect waar arme landen zich op zouden moeten focussen. Meer op bescherming van de populatie, dan op individueel niveau. Hierdoor wordt geld bespaard. Door middel van rekenmodellen kunnen er verschillende strategieën worden doorgerekend, van 'het op het beloop laten van het virus' tot 'zoveel mogelijk personen vaccineren'. Er is ook een tussenoptie, namelijk een bepaald aantal personen vaccineren, zodat er een beschermende kudde-immuniteit ontstaat. Hiermee wordt een zo hoog mogelijke kosteneffectiviteit gehaald (Georgette et al. 2009).

Het is belangrijk om in het achterhoofd te houden, dat kudde-immuniteit na massa vaccinatie zou kunnen afnemen in de tijd. De oorzaak hiervan is dat de individuele bescherming in de loop van jaren afneemt doordat een vaccin niet een levenslange bescherming kan bewerkstelligen (Kim et al. 2011).

## Risico's van vaccinatie

### *Bijwerkingen van het mazelenvaccin*

<b>Bijwerking</b>	<b>Tijd tot optreden vd bijwerking</b>	<b>Aantal vaccinaties per bijwerking.</b>
Koortsstuipen	6-12 dagen	1 in 3000
Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)	15-35 dagen	1 in 30 000
Anafylactische (ernstige allergische reactie)	0-2 uren	~1 in 100 000
Anafylaxie	0-1 uur	~1 in 1 000 000
encefalopathie	6-12 dagen	<1 in 1 000 000

Tabel 1: Bijwerkingen welke kunnen optreden na vaccinatie met het mazelen/MMR of MR vaccin (WHO 1999).

### *Vaccinatie bij een onderdrukt immuunsysteem.*

Er zijn verschillende studies gedaan om te kijken of het vaccineren van een immuunonderdrukte persoon gevaarlijk zou zijn. Zo is er onderzoek gedaan wat voor invloed vaccinatie heeft op kinderen die gevaccineerd werden na een orgaantransplantatie. Milde bijwerkingen van het mazelen- en pokkenvaccin werden gevonden bij 286/726 (39%) van de gevaccineerden. Dit in vergelijking met een gezonde populatie waar na vaccinatie tegen de mazelen slechts bij 5-15% milde bijwerkingen werden gevonden. Gevaarlijke bijwerkingen komen in de gezonde populatie bij minder dan 1% van de gevaccineerden voor, terwijl dat bij immuungecomprimeerde kinderen bij 11% van de gevallen een ernstige bijwerking optrad. Deze mazelenvaccinatie en de kudde-immuniteit in de westerse wereld zorgde ervoor dat er slechts 1 persoon in dit onderzoek alsnog geïnfecteerd raakte met het mazelenvirus. Desondanks komen Luthy et al. toch met de aanbeveling om immuungecomprimeerden niet te vaccineren met het mazelenvaccin vanwege de bijwerkingen en de bescherming die ze ontvangen vanuit de kudde-immuniteit (Luthy et al. 2006).

## Benodigde vaccinatiegraad

Om te bepalen wat voor vaccinatiegraad er noodzakelijk is in een gebied kan er gebruikt worden gemaakt van rekenmoddellen. Uit deze modellen komt de  $R_0$  waarde, wat staat voor basale reproductieratio. Dit is de mate waarin transmissie in een populatie plaatsvindt. Kortom als één persoon in Kinshasa besmet is, dan kan deze persoon ongeveer 20 andere personen infecteren (Tabel 2). Wanneer je de  $R_0$  weet kan er ook worden uitgerekend wat de vaccinatiegraad moet zijn om te voorkomen dat een persoon andere personen kan infecteren ( $R_0 < 1$ ). De vergelijking die hiervoor wordt gebruikt is als volgt:  $1 - 1/R_0$ . Hieruit is op te maken dat bij een hogere  $R_0$  waarde ook een hoge vaccinatiegraad noodzakelijk is om transmissie te voorkomen (Szusz et al. 2010).

**Table 3 Summary of key values needed to determine  $R_0$  values for Africa**

City/Country	Birth Rate	$p$	$A'$	$A$	$N$	$R_0$
Niamey/Niger [74]	n/a*	n/a	n/a	n/a	750000	9.5641
Niakher/Senegal [73]	n/a*	n/a	n/a	n/a	23413	4.9194
Machakos/Kenya [17]	43/1000 [77]	0.2784	2.9070	2.0977	84320 [78]	12.7587
Moshi/Tanzania [17]	50.5/1000 [79]	0.0000	3.1153	3.1153	96838 [78]	6.9719
Kinshasa/Zaire [46]	49/1000 [80]	0.2040	1.6078	1.2798	3000000	20.3101
Kampala/Uganda [40]	50.1/1000 [79]	0.4080	2.5355	1.5010	800000	16.2804
Yaounde/Cameroon 1971 [44]	45/1000	0.6053	0.9736	0.3843	166000	203.3308
Yaounde/Cameroon 1975 [44]	45/1000	0.4316	1.0522	0.5981	260000	68.7812
Lusaka/Zambia [75]	40/1000	0.7395	5.0000	1.3025	1240000	24.3309

\*n/a = not applicable since authors report  $A$  or  $R_0$  directly

Tabel 2: Overzicht van door Szusz et al. verzamelde gegevens van verschillende gebieden in Afrika, om  $R_0$  waarden te berekenen (Szusz et al. 2010).

## Tekortkomingen van vaccinaties.

Wanneer je kijkt naar de vaccinatiegraad van 80-99% (Tabel 2) die nodig is om uitbraken te voorkomen, is er twijfel of de geïnduceerde immuniteit door huidige vaccins wel "robuust" genoeg zijn om deze uitbraken te voorkomen. Er zal eventueel moeten worden gekeken of volwassenen zich opnieuw moeten laten vaccineren zodat het verlies van bescherming door het tijdsverloop tegen gegaan kan worden en het mazelenvirus uiteindelijk geëlimineerd kan worden (Pütz et al. 2003).



# Eliminatie van mazelen

## De basis

De definitie van mazelen eliminatie is gegeven in de Weekly Epidemiological Record van 3 december 2010: "*Mazelen eliminatie: de afwezigheid van een endemische mazelen transmissie in een gedefinieerd gebied (regio) voor  $\geq 12$  maanden in de aanwezigheid van een goed werkend bewakingssysteem.*"

Vanaf 2002 is de Amerikaanse WHO regio de eerste regio waarbij de mazelen geëlimineerd zijn. Dit is een mooi gegeven als je bedenkt dat bij het starten van de vaccinatiecampagnes elk jaar 4 miljoen mensen in de USA geïnfecteerd werden door het mazelenvirus. Hierop werden er door Sencer actiepunten bedacht: hoge vaccinatiegraad, nauwkeurig toezicht en een harde aanpak tijdens een uitbraak. Haziandreu heeft berekend dat in 1994 de gemiddelde kosten van een mazelenbesmetting 1000 dollar bedroegen. Ook voorspelde hij dat de jaarlijkse kosten aan het mazelenvirus wanneer er geen vaccinatieprogramma zou zijn in de USA 3,8 miljard dollar zou zijn. Dit terwijl de kosten van de MMR vaccinaties ongeveer 45 miljoen dollar is (Orenstein et al. 2004).

Kortom de noodzaak om het virus te elimineren is hoog. Het middel om dit te bereiken is door wereldwijd zo veel mogelijk personen te vaccineren. In deze paragraaf worden problemen en oplossingen die een rol spelen bij de wereldwijde eliminatie van het mazelenvirus behandeld.

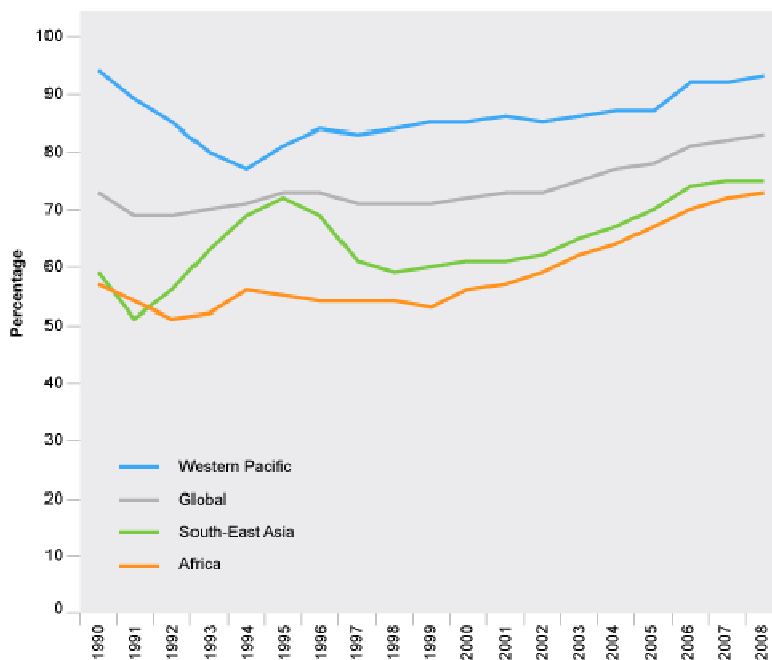
## Stand van zaken

In 2005 heeft de WHO een visie ontwikkeld hoe in de jaren 2006-2015 wereldwijde vaccinatie zou moeten worden georganiseerd. Hierbij zijn ook voor de mazelen targets opgesteld. In deze visie is wereldwijde eliminatie van de mazelen nog niet als einddoel aangedragen, de nadruk is meer komen te liggen op het verhogen van de vaccinatiedekking. De uiteindelijk gestelde doelstelling is om in 2010 wereldwijd 90% minder mazelendoden te hebben dan in 2000 (WHO 2005). In 2000 zijn er naar schatting 733.000 personen overleden door een mazeleninfectie. In 2008 was de mortaliteit al teruggebracht naar 164.000, een verlaging van 78% (WHO 2009).

Deze mortaliteitsverlaging is het resultaat van de verhoging van de vaccinatiegraad. Was de globale vaccinatiegraad in de jaren negentig nog rond de 71%, na 2000 is de dekkingsgraad flink gestegen, zodat in 2008 83% van de wereldbevolking een vaccinatie heeft ontvangen (Fig. 4). Deze stijging is tot stand gekomen doordat de WHO/UNICEF zich gefocust heeft op 47 landen, die samen goed zijn voor 98% van de door mazelen veroorzaakte mortaliteit (WHO/UNICEF 2006).

De huidige strategie (WHO/UNICEF 2006) is opgebouwd uit vier punten:

- Ieder kind vaccineren op de leeftijd van 1 jaar.
- Geef alle kinderen tot 15 jaar een tweede mogelijkheid om een vaccin te ontvangen.
- Zorg voor nauwkeurig toezicht op de infecties.
- En zorg voor klinieken waarin de zieken behandeld kunnen worden, en voor verstrekking van vitamine A supplementen.



Figuur 4. Mazelen vaccinatiengrad van 1-jarigen in de loop van de tijd (1990-2008) (WHO/UNICEF december 2009).

### Logistiek van vaccineren in ontwikkelingslanden

De problematiek van de logistiek ligt bij het mazelen vaccin vooral in het transport en omgaan van de vaccins in het laatste stadium. De vaccins worden gevriesdroogd aangeleverd waardoor ze extremere temperaturen aankunnen dan wanneer het als vloeistof zou worden getransporteerd. De grenzen qua temperatuur voor het gevriesdroogde vaccin is dat maximaal 48 uur de vaccins bewaard kunnen worden bij temperaturen wisselend van  $-5^{\circ}\text{C}$  tot  $30^{\circ}\text{C}$  of in een constante omgevingstemperatuur van  $43^{\circ}\text{C}$ . Vaccins die bewaard worden bij de juiste temperatuur ( $+2^{\circ}\text{C}$  -  $+8^{\circ}\text{C}$ ) zijn 2 jaar houdbaar. Zodra de gevriesdroogde vaccins zijn opgelost, zijn de vaccins erg temperatuurgevoelig. Op kamertemperatuur is 50-100% van het vaccin onwerkzaam binnen het uur, daarnaast is het vaccin erg lichtgevoeligheid. Om te voorkomen dat een steeds te hoge temperatuur een cumulatief significant effect oplevert, vindt het transport plaats in een zogenaamde koudeketen. Om deze keten te bewaken zijn er speciale koudeketen monitor kaarten die aangeven of een zending op de juiste temperatuur is verzonden. Dit betekent dat, ondanks dat het mazelen virus in gevriesdroogde toestand erg stabiel is, het toch met een moeizame en dure koudeketen naar de ontvanger moet worden getransporteerd (WHO 2003).

### Het effect van vitamine A verstrekking.

Vitamine A deficiëntie wordt gezien als een risicofactor voor een ernstiger verloop van een mazeleninfectie. Hierdoor beveelt de WHO al sinds 1987 aan om vitamine A supplementen te verstrekken als behandeling tegen een mazeleninfectie (WHO 1988). Vitamine A dient tweemaal gegeven te worden in een dosis van 50.000 IU voor kinderen onder de 6 maanden, 100.000 IU voor kinderen van 6 maanden tot één jaar en 200.000 IU voor personen ouder dan een jaar (WHO 1997).

In de loop van de jaren zijn er meerdere onderzoeken geweest naar de effectiviteit van vitamine A op door het mazelenvirus veroorzaakte mortaliteit. Sudfield, Navar en Halsey hebben in 2010 zes studies onderzocht of vitamine A gebruik werkelijk voor een mortaliteitsdaling zorgt. Een meta-analyse van deze artikelen resulteerde in de conclusie dat er geen significant effect op de mortaliteit te vinden was wanneer er één dosis vitamine A werd gegeven. Echter wanneer er werd gekeken naar groepen die minimaal tweemaal een dosis hebben ontvangen van 200.000 IU >1 jaar en 100.000 IU voor <1 jaar werd er een significante daling van 62% gevonden in de mortaliteit. Deze conclusie laat zien dat het beleid van het WHO om tweemaal vitamine A te verstrekken significant effectiever is dan geen of slechts één dosis (Sudfield et al. 2010).

### **Één of twee keer vaccineren**

Meteen na het opstarten van de vaccinatieprogramma's bleek dat het geven van een dosis niet genoeg bescherming bood aan de gevaccineerden. Daarom is vanaf 2000 het advies van de WHO om alle kinderen een 2<sup>de</sup> mogelijkheid te bieden voor vaccinatie (Sudfield et al. 2010).

### **Samen naar eliminatie**

Een probleem waarop Heymann et al. wijzen is dat eliminatie van het mazelenvirus vooral gebeurt door massale vaccinatie campagnes. Deze campagnes zijn alleen gericht om zo snel en veel mogelijk kinderen te vaccineren tegen de mazelen. Hierdoor wordt er meer geïnvesteerd in het inhalen van het vaccineren dan het opbouwen van een solide routine immunisatie. Deze routine immunisatie is noodzakelijk om te zorgen dat de vaccinatiegraad op niveau blijft zodat uiteindelijk de mazelen kunnen worden geëlimineerd. Naast de eliminatie van mazelen heeft het opzetten van routine immunisatie ook effect op het bestrijden van andere infectieziekten (Heymann et al. 2010).

## Discussie

Het doel van alle instanties die zich met gezondheid bezig houden is om zoveel mogelijk infecties van het mazelenvirus te voorkomen. Met het uiteindelijke doel de wereldwijde eliminatie van het mazelenvirus. Al sinds 1957, toen Enders en Peebles bezig waren met het eerste vaccin, is men al bezig om dit doel na te streven (Peebles et al. 1957). Alleen Noord- en Zuid-Amerika hebben het virus weten te elimineren in 2002 (Orenstein et al. 2004). Maar van een wereldwijde eliminatie is er nog steeds geen sprake (WHO 2009). In de ontwikkelingslanden blijven de mazelen nog steeds een groot probleem doordat kinderen nog steeds geen vaccinatie of geen tweede dosis van het vaccin ontvangen en omdat de medische zorg tekort schiet. Waardoor kinderen overlijden door secundaire infecties (WHO/UNICEF 2006).

Voor wereldwijde eliminatie van het mazelenvirus is het belangrijkste om zo veel mogelijk personen tegen het mazelenvirus te vaccineren. Vaccinatie is effectief omdat het mazelenvirus tussen 250.000 en 500.000 personen nodig heeft om te infecteren zodat het virus blijft bestaan (Furuse et al. 2010). De routine immunisatie is al jaren de methode waarop het mazelenvirus wordt aangepakt in de westerse wereld, bijvoorbeeld door het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Maar in veel derdewereldlanden is het moeizaam om de bevolking routinematig te vaccineren.

Één van de problemen van vaccinatie in derdewereldlanden is het handhaven van de koudeketen om te zorgen dat het vaccin na de vele transporten nog steeds werkzaam is (WHO/V&B/03.16). Een oplossing zou zijn om de gevoeligste stap, het oplossen van het gevriesdroogde vaccin, te veranderen door het vaccin niet op te lossen maar via de luchtweg toe te dienen (Lin et al. 2011).

Vaccinatie veroorzaakt ook nieuwe problemen bij baby's. Door vaccinatie zijn er minder antilichamen die de moeder kan doorgeven aan het kind. Hierdoor ontstaat er een periode waarbij de maternale antilichamen niet meer genoeg beschermen en kind nog te jong is om te worden gevaccineerd (Pütz et al. 2003). Er zijn al verscheidende onderzoeken geweest om te kijken op welke leeftijd en met welk vaccin, er op z'n jong mogelijke leeftijd een afdoende bescherming optreedt. Zo hebben Martins et al. gekeken naar de effectiviteit van de Edmonston-Zagreb vaccin. Dit vaccin kan al worden gebruikt vanaf een leeftijd van 4,5 maand zonder in conflict te komen met de maternale antilichamen (Martins et al. 2008).

Kortom voor wereldwijde eliminatie is noodzakelijk dat de routine immunisatie wereldwijd plaats vindt op een dusdanige leeftijd dat kinderen zo kort mogelijk onbeschermd zijn. Hiervoor zijn vooral in derde wereld landen grote aanpassingen op medisch gebied noodzakelijk. Hieraan kan worden bijgedragen door een vaccin dat ongevoelig is voor de hoge temperatuur en temperatuur schommelingen.

Als de mazelen zijn geëlimineerd en vaccinatie zou worden gestopt, heeft de wereld bevolking snel een lage of geen immuniteit tegen de mazelen. Het meest besmettelijke virus zou dan een eenvoudig maar gevaarlijk wapen zijn voor bioterrorisme. Het is dus belangrijk dat vaccinatie niet al te snel wordt afgebouwd zodra eliminatie is bereikt (Garly 2003).

## **Conclusie**

Het virus is wereldwijd te elimineren maar daarvoor dienen nog vele hindernissen te worden genomen. De focus moet voornamelijk liggen op het ontwikkelen van routine immunisatie in derde wereld landen waarbij kinderen zo vroeg mogelijk een eerste dosis van het vaccin ontvangen.

## Referenties

- Avota E, Gassert E, Schneider-Schaulies S (2010) Measles virus-induced immunosuppression: from effectors to mechanisms. *Med Microbiol Immunol* 199:227-237
- Buchholz CJ, Spehner D, Drillien R, Neubert WJ, Homann HE (1993) The Conserved N-terminal Region of Sendai Virus Nucleocapsid Protein NP Is Required for Nucleocapsid Assembly. *Journal of Virology* 67:5803-5812
- Chazal N, Gerlier D (2003) Virus entry, assembly, budding, and membran rafts. *Microbiol Mol Biol Rev* 67:226-237
- Deveaux P, Cattaneo R. (2004) Measles Virus Phosphoprotein Gene Products: Conformational Flexibility of the P/V Protein Amino-Terminal Domain and C Protein Infectivity Factor Function. *Journal of Virology* 78 11632-11640
- Escoffier C, Manie S, Vincent S, Muller CP, Billeter M, Gerlier D (1999) Nonstructural C protein is required for efficient measles virus replication in human peripheral blood cells. *J Virol* 73:1695-1698
- Fontana JM, Bankamp B, Rota PA (2008) Inhibition of interferon induction and signaling by paramyxoviruses. *Immunological Reviews* 225:46-67
- Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. (2010) Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> centuries. *Virology Journal* 7:52
- Gans HA et al. (1998) Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine infants immunized at Age 6 Monts. *JAMA* vol 280 no 6:527-532
- Garly ML, Aaby P (2003) The challenge of improving the efficacy of measles vaccine. *Acta Tropica* 85:1-17
- Georgette NT (2009) Predicting the Herd Immunity Threshold during an Outbreak: A Recursive Approach. *PLoS ONE* 4(1): e4168.
- Gerlier D, Valentin H. (2009) Measles Virus Interaction with Host Cells and Impact on Innate Immunity. *Measles – History and Basic Biology (Current Topics in Microbiology and Immunology)*
- Griffin DE (2010) Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunological Reviews* 236:176-189
- Heymann DL, Fine PE, Griffiths UK, Hall AJ, Mounier-Jack S. (2010) Measles eradication: past is prologue *The Lancet* 376:1719-1720
- Kim T.H., Johnston J. Loeb M. (2011) Vaccine herd effect. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011; Early Online, 1-7
- Klein NP et al. (2010) Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures. *Pediatrics* 2010;126
- Lauring AS, Jones JO, Andino R (2010) Rationalizing the development of live attenuated virus vaccines. *Nature biotechnology* volume 28 number 6:573-579
- Lin WH et al. (2011) Successful respiratory immunization with dry powder live-attenuated measles virus vaccine in rhesus macaques. *PNAS Early Edition*

- Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, Mills DA (2006) Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. *JAANP* 18:494-503
- Manie SN, Debreyne S, Vincent S, Gerlier D (2000) Measles virus structural components are enriched into lipid raft microdomains: a potential cellular location for virus assembly. *J Virol* 74:305-311
- Martins CL, Garly ML, Balé C, Rodrigues A, Ravn H, Whittle HC, Lisse ID, Aaby P (2008) Protective efficacy of standard Edmonston-Zagreb measles vaccination in infants aged 4.5 months: interim analysis of a randomised clinical trial. *BMJ* 337:a661
- Naniche D, Wild TF, Rabourdin-Combe C, Gerlier D (1992) A monoclonal antibody recognizes a human cell surface glycoprotein involved in measles virus binding. *J Gen Virol* 73:2617-2624
- Naniche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C, Gerlier D (1993) Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67:6025-6032
- Naniche D (2009) Human Immunology of Measles Virus Infection. *Measles – Pathogenesis and Control*
- Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME (2004) Measles Elimination in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 189(Suppl 1):S1-3
- Peebles TC, McCarthy K, Enders JF, Holloway A (1957) Behavior of monkeys after inoculation of virus derived from patients with measles and propagated in tissue culture together with observations on spontaneous infections of these animals by an agent exhibiting similar antigenic properties. *J. Immunol.* 78, 63-74.
- Pütz MM, Bouche FB, de Swart RL, Muller CP (2003) Experimental vaccines against measles in a World of changing epidemiology. *International Journal for Parasitology* 33:525-545
- Rima BK, Duprex WP (2006) Morbilliviruses and human disease. *Journal of Pathology* 208:199-214
- Rima BK, Duprex WP (2009) The Measles Virus Replication Cycle. *Measles – History and Basic Biology.*
- Rager M, Vongpunsawad S, Duprex WP, Cattaneo R (2002) Plyploid measles virus with hexameric genome length. *EMBO J* 21:2364-2372
- Runkler N, Pohl C, Schneider-Schaulies S, Klenk HD, Maisner A (2007) Measles virus nucleocapsid transport to the plasma membrane requires stable expression and surface accumulation of the viral matrix protein. *Cell Microbiol* 9:1203-1214
- Siegrist CA (2003) Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 21 (2003) 3406-3412
- Smith EC, Popa A, Chang A, Masante C, Dutch RE (2009) Viral entry mechanisms: the increasing diversity of paramyxovirus entry. *FEBS Journal.* 276:7217-7227
- Speilhofer P, Bachi T, Fehr T, Christiansen G, Cattaneo R, Kaelin K, Billeter MA, Naim HY (1998) Chimeric measles viruses with a foreign envelope. *J Virol* 72:2150-21593
- Swart de RK (2008) The Pathogenesis of Measles Revisited. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 10:S84-S88

Sudfield CR, Navar AM, Haisey NA (2010) Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *International Journal of Epidemiology* 39:i48-i55

Szusz EK, Garrison LP, Bauch CT (2010) A review of data needed to parameterize a dynamic model of measles in developing Countries. *BMC Research Notes*. 3:75

Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y (2000) SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406:893–897

WHO (1988) Joint WHO/UNICEF statement on vitamin A for measles. *Int Nurs Rev* 35:21.

WHO/UNICEF/IVAGG Task Force (1997) *Vitamin A Supplements – A Guide to Their Use in The Treatment and Prevention of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia*. Geneva: WHO

WHO (1999) *Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization* WPRO/EPI/99.01

WHO (2003) *Procurement of vaccines for public sector programmes. A reference manual*. WHO/V&B/03.16

WHO (2005) *GIVS Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015*.

WHO (2009) *Weekly epidemiological record*, No. 49, 4 december 2009

WHO/UNICEF (2006) *Global plan for reducing measles mortality 2006-2010*. WHO/IVB/05.11

Yanagi Y, Takeda M, Ohno S en Hashiguchi T. (2009) *Measles Virus Receptors. Measles – History and Basic Biology*.