

# Rijksvaccinatieprogramma

## Minder prikken voor pneumokokkenconjugaatvaccinatie

E.J.M. van Gils

Een schema met 2 of 3 in plaats van 4 vaccinaties met het pneumokokkenconjugaatvaccin Prevenar-7R leidt tot een goede afname van dragerschap in de neuskeelholte van pneumokokkentypen die zijn opgenomen in het vaccin. Dus ook met minder injecties met Prevenar-7R blijven preventie van infecties en groepsimmunitet gewaarborgd. Het voorkomt echter niet dat er vervanging door andere pneumokokkentypen optreedt. Dit blijkt uit het proefschrift *Reduced-dose schedules with pneumococcal conjugate vaccine: impact on nasopharyngeal carriage and herd immunity*.

Wereldwijd zijn acute luchtweginfecties een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen en volwassenen. In 2005 schatte de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dat circa 1 miljoen kinderen jaarlijks overlijden aan een longontsteking door pneumokokken, met name jonge kinderen in ontwikkelingslanden. *Streptococcus pneumoniae*, ofwel pneumokokken, zijn commensalen van de neuskeelholte bij de mens en vaak betrokken bij luchtweginfecties als longontsteking en middenoorontsteking bij kinderen. Daarnaast is de pneumokok een belangrijke verwekker van weliswaar minder vaak voorkomende, maar ernstige ziektebeelden als hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging. Pneumokokkenziekte wordt altijd voorafgegaan door kolonisatie van de neuskeelholte (nasopharynx). Maar meestal verloopt kolonisatie asymptomatisch, het wordt ook wel dragerschap genoemd. Op basis van structurele verschillen in het polysaccharide kapsel, kunnen meer dan 90 verschillende serotypen pneumokokken worden onderscheiden. Voorafgaand aan invoering van de pneumokokkenvaccinatie waren zo'n 20 serotypen verantwoordelijk voor het merendeel van pneumokokkenziekten wereldwijd.

### Pneumokokkenvaccinatie: directe en indirecte bescherming

In 2000 kwam het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar®) beschikbaar, dat wel geschikt was voor gebruik bij jonge kinderen in tegenstelling tot de al langer bestaande pneumokokkenpolysaccharidevaccins. Het succes van deze conjugaatvaccinatie rust op 2 pijlers: in de eerste plaats op de directe bescherming tegen pneumokokkenziekten door het induceren van beschermende antistoffen tegen de 7 vaccintypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F) bij gevaccineerde kinderen. In de tweede plaats op de indirecte bescherming van ongevaccineerde groepen in de samenleving door vermindering van nasopharynge-

aal dragerschap en verspreiding van pneumokokkentypen waartegen gevaccineerd wordt. Deze indirecte groepsbescherming heeft in belangrijke mate bijgedragen aan gunstigere kosteneffectiviteitsschattingen voor dit vaccin. Dit maakte in 2006 invoering van pneumokokkenvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in het door de fabrikant aanbevolen 3+1-schema in Nederland mogelijk. Desondanks blijven de kosten voor dit vaccin door de complexe conjugatietechniek van meerdere serotypen relatief hoog, wat wereldwijde invoering in de weg staat. Een vaccinatieschema met minder dan de 4 aanbevolen vaccinaties zou aanzienlijk schelen in de kosten. Daarnaast vermindert het uiteraard de prikbelasting voor de kinderen en zou het de inpasbaarheid van pneumokokkenvaccinatie in de uiteenlopende vaccinatieschema's van de landen in Europa vergemakkelijken. Bij aanvang van het onderzoek in 2005 was het, op basis van eerste resultaten uit klinisch en immunogeniciteitsonderzoek, aannemelijk dat minder prikken zouden beschermen tegen invasieve pneumokokkenziekten zoals meningitis en bloedvergiftiging. Het effect van minder prikken op pneumokokkendragerschap en daarmee ook oorontsteking en longontsteking was onbekend, maar wel belangrijk met het oog op het behoud van bescherming tegen luchtweginfecties en ook de grote indirecte groepsbescherming.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (MINOES) is het effect van 2 of 3 pneumokokkenvaccinaties op nasopharyngeaal dragerschap onderzocht bij 1005 kinderen gedurende de eerste 2 levensjaren en bij hun ouders. Uit het onderzoek blijkt dat een 2+1-schema (vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden) of zelfs 2 doses (2 en 4 maanden) het dragerschap van vaccintypen met zo'n 60% verlaagde in vergelijking met ongevaccineerde kinderen. Dit komt overeen met diverse onderzoeken met het 4-prikken schema. In het beschreven onderzoek nam ook bij ouders het dragerschap van vaccintypen pneumokokken af. Op basis van deze uitkomsten kan verwacht worden dat groepsbe-

scherming behouden blijft bij een minder-prikken-schema met Prevenar-7.

## Typevervanging

Wel bleek in het onderzoek dat er net als na het 4-prikken-schema, typevervanging optrad door serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen. Deze typevervanging was niet alleen zichtbaar bij de kinderen maar ook bij de ouders, in het bijzonder van serotype 19A. De laatste jaren is er in diverse landen sprake van een snelle stijging van pneumokokkenziekten veroorzaakt door serotype 19A. Omdat het vooral een toename van antibioticaresistente stammen betreft, werd dit toegeschreven aan selectiedruk door antibioticagebruik. Onderzoek naar de precieze rol van Prevenar-7 werd bemoeilijkt omdat het vooral gegevens uit observationeel onderzoek betrof. Het in het proefschrift beschreven gerandomiseerde onderzoek, uitgevoerd in een land met restrictief antibioticabeleid en laag antibioticaresistentie niveau, laat zien dat het Prevenar-7-vaccin acquisitie van 19A in de nasopharynx bevordert. Het vaccin speelt dus een rol in de snelle opkomst van 19A. De pneumokok maakt deel uit van een dynamische microflora in de nasopharynx. Omdat verschuivingen in de aanwezigheid van pneumokokken(typen) mogelijk ook gevolgen kan hebben voor de aanwezigheid van andere micro-organismen, werd ook het effect op de aanwezigheid van andere respiratoire pathogenen onderzocht. Met het gereduceerde schema van 2 of 2+1 prikken was geen verschil aantoonbaar in de aanwezigheid van *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*. Wel was er sprake van een tijdelijke verdubbeling van *Staphylococcus aureus* bij gevaccineerde

kinderen rond het eerste levensjaar, wat weer verdween op de leeftijd twee jaar. De klinische consequenties hiervan zijn nog onbekend. Een eerder gerandomiseerd onderzoek naar het effect van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 7 jaar met herhaalde oorontstekingen liet een toename van *S. aureus* in middenoorvloeistof tijdens oorontsteking zien na vaccinatie met pneumokokkenvaccins.

## Aanbevelingen

Bij de besluitvorming rondom vaccinatie staat men vaak voor het dilemma van maximale individuele bescherming en optimaal gebruik van beschikbare middelen voor de bescherming van de samenleving. De huidige pneumokokkenconjugaatvaccins beschermen tegen pneumokokkenziekte en redden levens, maar de kosten zijn vooralsnog hoog. Op grond van de bevindingen in dit onderzoek wordt aanbevolen in Nederland over te gaan op een 2+1-schema. Landen waar pneumokokkenvaccinatie nog niet is ingevoerd, wordt aanbevolen te starten met een 2+1-schema vergezeld van een inhaalcampagne voor kinderen tot ten minste 2 jaar. Een dergelijk schema waarborgt zowel goede directe als indirecte bescherming tegen pneumokokkenziekten. Onlangs zijn 2 uitgebreidere vaccins op de markt beschikbaar gekomen: een 10-valent (plus serotypen 1, 5 en 7F; Synflorix®) en een 13-valent vaccin (plus serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F, en 19A; Prevenar13®). In Nederland is met ingang van maart 2011 het 7-valente vaccin vervangen door het nieuwe 10-valente vaccin. Aanbevolen wordt in de nabije toekomst over te gaan op een vaccin dat ook bescherming biedt tegen serotype 19A, zoals het 13-valente vaccin. Vanwege het sterk aanpassende karakter van de pneumokok en mogelijke gevolgen voor de aanwezigheid van andere bacteriën, is langdurig monitoren van dragerschap en ziekte door pneumokokken maar ook van andere bacteriën als *S. aureus* noodzakelijk.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met het UMC Utrecht, het Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp en het RIVM.

## Auteur

E.J.M. van Gils, UMC Utrecht

Correspondentie | e.j.m.vangils@umcutrecht.nl

Reduced schedules with pneumococcal conjugate vaccine: impact on nasopharyngeal carriage and herd immunity

Dr. E.J.M. van Gils

ISBN: 978-90-3935-609-8

<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-0906-200639/UUindex.html>

