

Rijksvaccinatieprogramma

Combineren van vaccins: The sky is the limit?

H.J. Boot, G.A. Berbers, J. Whelan, S.J. M. Hahné

Door de ontwikkeling van nieuwe vaccins zijn er in de afgelopen decennia verschillende uitbreidingen geweest van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Werden kinderen in 2000 nog tegen 8 ziekten gevaccineerd (difterie, tetanus, polio, kinkhoest, Haemophilus influenzae B, bof, mazelen en rubella), in 2012 zijn dat er inmiddels 11 voor jongens (+ pneumokokken, meningokokken en hepatitis B) en 12 voor meisjes (+ humaan papillomavirus) geworden. Om te voorkomen dat kinderen meer prikken moeten krijgen, is er een sterke tendens om vaccins, die eenzelfde vaccinatieschema hebben, zoveel mogelijk te combineren in één product.

Het combineren van vaccins heeft geresulteerd in de ontwikkeling van combinatievaccins die tegen 6 verschillende ziekten immuniteit opwekken. Echter, omdat voor een goede bescherming tegen kinkhoest meerdere antigenen nodig zijn (3 tot 5) en bij polio bescherming tegen 3 serotypes nodig is, betekent dit dat een hexavalent vaccin tenminste 10 antigenen bevat. (Tabel 1) Hoe meer componenten een vaccin bevat, hoe moeilijker het is om een constante productkwaliteit te bereiken, immers de verschillende antigeencomponenten moeten apart worden geproduceerd en gezuiverd. Door de combinatie van de vele antigenen wordt

het ook steeds moeilijker om een goede immunerespons op te wekken tegen alle afzonderlijke vaccincomponenten. Een veranderde of verminderde immunerespons tegen een bepaalde vaccincomponent kan verschillende oorzaken hebben. Zo kan de intrinsieke immunogeniciteit van vaccincomponenten aanzienlijk verschillen. Een klassiek voorbeeld van verschil in intrinsieke immunogeniciteit is het geïnactiveerde polio-vaccin (IPV). De 3 verschillende serotypes worden in het IPV-vaccin in sterk wisselende hoeveelheden gecombineerd: 40, 8 en 32 D-eenheden, respectievelijk (zie ook tabel 1), om een

Tabel 1 Overzicht van hexavalente vaccins (DTaP-HepB-IPV-Hib) die op de Europese markt zijn toegelaten (Infanrix hexa, sinds 2000), tijdelijk toegelaten zijn geweest (Hexavax, periode 2000 tot 2005), of in de vorm van een fase 3-studie worden getest in Europa (Hexaxim en PR5I, studieperiode 2011-2013).

Antigenen ¹ (eenheid)	Infanrix hexa (GSK)	Hexavac (SP-MSD)	Hexaxim (SP-MSD)	PR5I (SP-MSD)
Difterie (IE)	>30	>20	>20	>30
Tetanus (IE)	>40	>40	>40	>40
Poliovirus [IPV]				
Type 1 (DE)	40	40	40	29
Type 2 (DE)	8	8	8	7
Type 3 (DE)	32	32	32	26
Pertusis				
PT (µg)	25	25	25	20
FHA (µg)	25	25	25	20
Prn (µg)	8	-	-	3
Fim 2+3 (µg)	-	-	-	5
Hib				
PRP (µg)	10	12	12	3
Hepatitis B				
HBsAg (µg)	10	5	10	10
Adjuvans				
Aluminium (mg)	0,37	0,3	0,6	0,32

1) IE = Internationale Eenheden; IPV = inactivated polio vaccine; DE = D-eenheden; PT = Pertustoxine; FHA = filamentous hemagglutinine; Prn = pertactin; Fim = fimbriae; Hib = Haemophilus influenzae type b; PRP = polyribosyl-ribitol-fosfaat; HBsAg = Hepatitis B surface antigen.

gelijkwaardige immuniteit te induceren tegen alle 3 serotypes. Verder kan een verminderde immunogeniciteit ook ontstaan door fysieke interactie tussen verschillende vaccincomponenten. Ook het gebruik van hetzelfde dragereiwit bij geconjugeerde vaccincomponenten kan een invloed hebben. Zo is bekend dat door een hoge concentratie van difterietoxine (CRM197), wat als conjugaat gebruikt wordt in pneumococcenvaccins, de respons op de Hib-component van het DaKTP-Hib(-HepB) combinatievaccin gereduceerd wordt door het zogenoemde bystanderinterferentiemechanisme. (1) Aan de andere kant is, na de invoering van het MenC-vaccin, waarbij het tetanustoxoid als dragereiwit dienst doet voor geconjugeerde MenC-polysachariden, aangetoond dat er een duidelijke toename is van tetanusantistoftiterniveau's. (2) Voor DKTP-Hib-combinatievaccins speelt al geruime tijd een discussie dat het gebruik van afgedode kinkhoestbacterien (helecelvaccin pertusis) juist een stimulerende factor zou zijn voor de respons op de andere vaccincomponenten en dat de vervanging door een acellulair kinkhoestvaccin een verminderde Hib-immunrespons zou opleveren. (3) Ook vermindering van immunresponsen zonder een verklaarbare oorzaak zijn beschreven. (4,5,6)

Wereldwijd zijn er maar 2 fabrikanten die hexavalente combinatievaccins produceren: GSK met Infanrix hexa, onderdeel van het huidige RVP, en Sanofi Pasteur-MSD (SP-MSD) met Hexavac. (Tabel 1) Dat het gebruik van deze complexe combinatievaccins niet onomstreden is, blijkt wel uit het feit dat deze vaccins niet toegelaten zijn op de Amerikaanse markt. In Europa hebben beide hexavalente vaccins in 2000 wel een marktlicentie gekregen. Echter, vanwege een niet constante immunrespons tegen de hepatitis B-component was SP-MSD in 2005 gedwongen Hexavac terug te trekken van de Europese markt. (7) SP-MSD heeft inmiddels nieuwe hexavalente vaccins ontwikkeld met een verhoogde HBV-component (Hexaxim (8) en PR5), zie tabel 1), waarmee op het ogenblik in Europa effectiviteitsstudies worden uitgevoerd. (SP-MSD, persoonlijke communicatie) Het grote voordeel van het gebruik van hexavalente vaccins is dat er een hoge vaccinatiegraad behaald kan worden tegen de 6 verschillende infectieziekten met een minimale belasting voor de kinderen. In Nederland is door het gebruik van een hexavalent vaccin het mogelijk geweest om universele HBV-vaccinatie in te voeren in ons RVP, zonder dat dit gepaard ging met een extra vaccinatie en/of extra bezoeken aan het consultatiebureau.

Onderzoek in de RVP-praktijk: de Pi-studie

Omdat bekend is dat het pneumokokkenvaccin (Prevenar, 7-valent: PCV7) een negatieve invloed kan hebben op gelijktijdig toegediende vaccins (5, 9, 10) en dat met name de HBV-component gevoelig is voor deze interactie, hebben we in de Nederlandse praktijk situatie (RVP) de HBV-respons bepaald bij kinderen die gelijktijdig gevaccineerd werden met Infanrix hexa (DaKTP-Hib-HepB) en Prevenar (de Pi-studie). (11) De resultaten van deze studie hebben we vergeleken met resultaten uit andere Nederlandse en internationale studies waarin deze vaccins alleen werden gegeven (dus niet tegelijkertijd met een ander vaccin),

of waarbij beide vaccins op verschillende tijdstippen (dus niet tijdens hetzelfde consultatiebureaubezoek) werden gegeven. Uit de analyse van de Pi-studie blijkt dat het aantal kinderen dat een voldoende immunrespons (anti-HBs concentratie >10 mIU/ml) heeft tegen de HBV-component hoog is: maar 1 van de 164 deelnemende kinderen (< 1%) in de Pi-studie bleek een te lage anti-HBs-waarde te hebben. Echter, het niveau van de immunrespons tegen de HBV-component was wel aanzienlijk lager dan verwacht werd (geometrisch gemiddelde anti-HBs = 2264 mIU/ml) op grond van andere studies (anti-HBs > 4000 mIU/ml). (11) Wat op de langere termijn het effect is van een lagere anti-HBV-immunrespons is lastig in te schatten. Het algemeen aanvaarde uitgangspunt is dat als een kind of volwassene, vlak na vaccinatie, een anti-HBs-niveau heeft bereikt 10 mIU/ml, hij/zij beschermd is (12), terwijl men er vanuit gaat dat pas bij een niveau van anti-HBs ≥ 100 mIU/ml een (levens)lange bescherming tegen HBV-infecties wordt bereikt. Echter, omdat het vaccin nog maar relatief kort op de markt is (recombinant HBsAg-vaccins zijn pas vanaf 1986 beschikbaar) is de kennis over de relatie tussen het niveau van anti-HBs na vaccinatie op de duur en de kwaliteit van bescherming bij zuigelingen nog beperkt. Uit een recente Amerikaanse studie blijkt dat transiënte, occulte HBV-infecties (HBsAg-negatief, maar wel HBV-DNA-positief, en dus potentieel besmettelijk) onverwacht vaker gevonden werden bij gevaccineerde bloeddonoren dan bij ongevaccineerde bloeddonoren. (13) Tevens blijkt uit deze studie dat de gevaccineerde bloeddonoren significant vaker met non-vaccin HBV-types geïnfecteerd waren. Beide fenomenen duiden erop dat ook na HBV-vaccinatie er sprake kan zijn van onvolledige immuniteit. Onduidelijk is nog of een andere afkapwaarde voor seroconversie bij volwassenen- en/of zuigelingenvaccinatie (bijvoorbeeld 100 in plaats van 10 mIU/ml) een meer geschikte maat is voor langdurige bescherming. (14)

Zijn aanpassingen in de huidige vaccins wenselijk?

Een mooi voorbeeld van succesvolle aanpassing van een multicomponentvaccin om de effectiviteit te verhogen, is het recente gebruik van monovalent (serotype 1 of 3) en bivalent (serotype 1 & 3) oraal poliovaccin (OPV) in India. Na jaren van vergeefse pogingen om de circulatie van wildtypepoliovirus terug te dringen door intensieve vaccinatie met trivalent OPV, is de eradicatie van het poliovirus uit India pas succesvol geworden bij grootschalig gebruik van OPV-varianten waarin het immunologisch dominante serotype 2 niet langer meer voorkomt. (15)

Duidelijk is dat verdere uitbreiding van de complexe multicomponentvaccins steeds lastiger wordt. Naast immunogeniciteitsstudies zijn ook effectiviteitsstudies nodig om de geïnduceerde immuniteit in de praktijk te kunnen beoordelen. Tevens zal ook de evaluatie van nieuwe multicomponentvaccins aan moeten sluiten bij de dagelijkse vaccinatiepraktijk, waarbij de multicomponentvaccins gelijktijdig toegediend worden met andere (multicomponente) vaccins. Gezien de complexiteit van een immunrespons na vaccinatie en de moeilijkheid om te bepalen of een bepaald niveau van immunrespons levenslange bescherming zal bieden, is het

belangrijk om een nauwkeurige analyse uit te voeren van een (veranderde) immuunrespons bij het gebruik van nieuwe combinatievaccins. Het samenvoegen van de immunologische en serologische kennis over vaccinrespons van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM (CIb/RIVM) en het Nederlandse Vaccin Instituut (NVI) in de nieuw te vormen eenheid Immunologie van Infectieziekten en Vaccins van het CIb/RIVM is hiervoor een positieve ontwikkeling. Hierdoor zullen we beter inzicht kunnen krijgen in de individuele en populatie-effecten van het gebruik van de huidige en toekomstige multicomponentvaccins.

De auteurs zijn de consultatiebureau medewerkers in Noord-Brabant zeer erkentelijk voor de werving van de deelnemers en mevrouw Vesseur van RIVM RCP-Zuid voor de administratieve ondersteuning in de uitvoering van de Pi-studie.

Auteurs:

H. J. Boot¹, G. A. Berbers¹, J. Whelan², S. J. M. Hahné¹

Correspondentie:

H.J. Boot | Hein.Boot@rivm.nl

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
2. GGD Amsterdam, Amsterdam.

Literatuur

1. Borrow, R., Dagan, R., Zepp, F., Hallander, H., and Poolman, J. (2011) Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules, *Expert Rev Vaccines* 10, 1621-1631.
2. Steens, A., Mollema, L., Berbers, G. A., van Gageldonk, P. G., van der Klis, F. R., and de Melker, H. E. (2010) High tetanus antitoxin antibody concentrations in the Netherlands: a seroepidemiological study, *Vaccine* 28, 7803-7809.
3. Slack, M. H., Schapira, D., Thwaites, R. J., Burrage, M., Southern, J., Goldblatt, D., and Miller, E. (2004) Responses to a fourth dose of

Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in early life, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89, F269-271.

4. Kitchin, N. R., Southern, J., Morris, R., Hemme, F., Thomas, S., Watson, M. W., Cartwright, K., and Miller, E. (2007) Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age, *Arch Dis Child* 92, 11-16.
5. Buttery, J. P., Riddell, A., McVernon, J., Chantler, T., Lane, L., Bowen-Morris, J., Diggle, L., Morris, R., Harnden, A., Lockhart, S., Pollard, A. J., Cartwright, K., and Moxon, E. R. (2005) Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial, *JAMA* 293, 1751-1758.
6. Eskola, J., Ward, J., Dagan, R., Goldblatt, D., Zepp, F., and Siegrist, C. A. (1999) Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis, *Lancet* 354, 2063-2068.
7. Agency, E. M. (2005) EMEA recommends suspension of Hexavac, Doc. Ref. EMEA/297369/2005.
8. Kosalaraksa, P., Thisyakorn, U., Benjaponpitak, S., Chokeyphaibulkit, K., and Santos-Lima, E. (2011) Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants, *Int J Infect Dis* 15, e249-256.
9. Tozzi, A. E., Azzari, C., Bartolozzi, G., Esposito, S., Fara, G. M., and Giudice, M. L. (2007) Can Hexavalent Vaccines Be Simultaneously Administered with Pneumococcal or Meningococcal Conjugate Vaccines?, *Hum Vaccin* 3.
10. Boot, H. J., and Schipper, C. M. (2009) Simultaneous vaccination with Prevenir and multicomponent vaccines for children: interference or no interference?, *Hum Vaccin* 5, 15-17.
11. Whelan, J., Hahné, S., Berbers, G., Klis, F. v. d., Wijnands, Y., and Boot, H. J. (2012) Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in the Netherlands. , *Human Vaccines* 8, In Press.
12. WHO. (2009) Hepatitis B vaccines, *Wkly Epidemiol Rec* 84, 405-419.
13. Stramer, S. L., Wend, U., Candotti, D., Foster, G. A., Hollinger, F. B., Dodd, R. Y., Allain, J. P., and Gerlich, W. (2011) Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors, *N Engl J Med* 364, 236-247.
14. RIVM. (2007) Landelijke richtlijn: Preventie iatrogene Hepatitis B, www.rivm.nl/infectieziekten.
15. Cochi, S. L., and Linkins, R. W. (2012) The final phase of polio eradication: new vaccines and complex choices, *J Infect Dis* 205, 169-171.