
Vaccinatie bij een grieppandemie

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk : GZB/GZ-6848
Ons kenmerk : 4986/JS/sg/115-P12
Bijlagen : 1
Datum : 10 april 2000

Op 20 november 1997 verzocht de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om wetenschappelijke informatie over aanbieding advies (brief nr. GZB/GZ-6848).

Het advies 'Vaccinatie bij een grieppandemie' dat de daartoe door mijn voorganger ingestelde commissie heeft opgesteld bied ik u — gehoord de Beraadsgroep Infectie en Immunititeit — hierbij aan.



prof. dr JJ Sixma

Vaccinatie bij een grieppandemie

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/01, Den Haag, 10 april 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie bij een grieppandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000;
publicatienr 2000/01.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Vaccination policies in case of an influenza
pandemic. The Hague: Health council of the Netherlands, 2000; publication no.
2000/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-303-1

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 Achtergrond 17

1.2 De adviesaanvraag 18

1.3 De commissie 19

1.4 Opzet van dit advies 19

2 Voorrang 21

2.1 Uitgangspunten 21

2.2 Urgentieklassen 22

3 Nadere informatie 25

3.1 Vaccintype, dosis, vaccinatiefrequentie en toedieningsroute 25

3.2 Antivirale middelen 26

3.3 Nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot vaccin en vaccinbereiding 28

3.4 Overige aspecten 28

4 Bescherming tegen pneumokokkeninfectie 31

4.1 Eerdere adviezen 31

- 4.2 Werkzaamheid pneumokokkenvaccin 32
- 4.3 Aanbeveling 35

Literatuur 37

Bijlagen 41

- A De adviesaanvraag 43
- B De commissie 45

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Tijdens een influenzapandemie dreigt een ernstige ontregeling van het maatschappelijk verkeer, omdat dan een groot gedeelte van de bevolking een meer of minder ernstige vorm van griep zal doormaken. In alle leeftijdsklassen zal de ziektelast aanzienlijk zijn. Mede door secundaire bacteriële infecties zullen veel mensen voortijdig overlijden. Omdat het ontwikkelen van een specifiek tegen de pandemische virusstam gericht influenza-vaccin tijd vraagt, is het vrijwel onvermijdelijk dat in de beginfase van de pandemie een groot tekort aan vaccin zal heersen. Het stellen van prioriteiten voor vaccinatie is dan onontkoombaar.

In het voorliggende advies omschrijft een commissie van de Gezondheidsraad de groepen van personen die naar haar mening om louter medische redenen bij een influenzapandemie met voorrang in aanmerking komen voor vaccinatie tegen influenza. Zij doet geen uitspraak over voorrang op grond van maatschappelijke of politieke overwegingen.

De commissie wijst de nu volgende vier urgentieklassen aan. Hun volgorde is die van afnemende urgentie. Tussen de per klasse aangeduide groepen heersen geen voorrangverschillen.

Klasse 1

- Patiënten met ernstige afwijkingen en functiestoornissen aan de luchtwegen en de longen die ondanks hun medicatie een grote kans hebben op decompensatie van de longfunctie bij een infectie met het pandemische influenzavirus. Hiertoe behoren patiënten met zeer ernstige astma bronchiale, een zeer ernstige mate van emfyseem,
-

COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), anthracosilicose, longfibrose, mucoviscoïdose en kyfosciose, alsmede patiënten die longresectie hebben ondergaan.

- Patiënten met een ernstige, acute of chronische, stoornis van de hartfunctie die ondanks hun medicatie een grote kans hebben op decompensatie van de hartfunctie bij een infectie met het pandemische influenzavirus.
- Patiënten met furunculosis, hun gezinsleden en daarmee gelijk te stellen contacten.
- Patiënten met een insuline-afhankelijke vorm van suikerziekte (diabetes mellitus type I).

Klasse 2

- Zwangeren die tijdens de pandemie in het derde trimester van de zwangerschap verkeren.

Klasse 3

- Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en de longen bij wie — in tegenstelling tot de in klasse 1 bedoelde mensen — hun medicatie een redelijk stabiele compensatie van de longfunctie garandeert.
- Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie, bij wie — in tegendeel tot de in klasse 1 bedoelden — hun medicatie een redelijke compensatie van de hartfunctie garandeert. Deze groep omvat patiënten met stoornissen van de linker hartkamer, patiënten met aangeboren hartafwijkingen of met klepgebreken, allen voor zover hun medicatie toereikend is voor compensatie.
- Patiënten met een chronische nierinsufficiëntie. Deze groep omvat onder meer patiënten die behandeld worden met hemodialyse en chronische ambulante peritoneale dialyse (CAPD) en mensen die een niertransplantatie hebben ondergaan.
- Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken.
- Patiënten die na een recente beenmerg- of orgaantransplantatie een immunosuppressieve therapie ondergaan.
- Patiënten met een niet insuline-afhankelijke vorm van suikerziekte (diabetes mellitus type II).
- Verstandelijk gehandicapten in intra-murale voorzieningen en verpleeghuisbewoners met een ziektebeeld dat predisponeert voor luchtweginfecties (zoals dat vooral het geval is bij mensen met het syndroom van Down).

Klasse 4

- Personen van 65 jaar en ouder voorzover zij niet behoren tot een al genoemde urgentieklasse.

- Personen tot 65 jaar met verminderde weerstand tegen infecties, waaronder gerekend worden degenen die met HIV geïnfecteerd zijn.

Voorzover onvoldoende influenzavaccin beschikbaar is, verdient het aanbeveling de hierboven bedoelde personen pneumokokkenvaccin aan te bieden. De beschermende werking van dit vaccin vergroot de kans op overleven bij co-infectie van het pandemische influenzavirus en de (vaak) secundair optredende pneumokok.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination policies in case of an influenza pandemic. The Hague: Health council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/01.

An influenza pandemic could cause substantial social disruption, insofar as it would involve a large proportion of the population contracting a serious or less serious form of the illness. The level of infection would be high in all age groups. A large number of premature deaths could be expected, partly as a result of secondary bacterial infections. The development of an influenza vaccine potent against a particular pandemic virus strain is time-consuming, so it is almost inevitable that there would be a major vaccine shortage in the early stages of a pandemic. The formulation of vaccination priorities is therefore essential.

In this report, a Health Council Committee defines the four groups of people that, on medical grounds, are most in need of vaccination. The Committee makes no attempt to suggest which sections of the population, if any, should be prioritized for social or political reasons.

The four groups are defined below in descending order of priority. The subgroups within each group have equal priority.

Group 1

- Patients with serious abnormalities or functional disorders affecting the airways or lungs, who, despite receiving medication, would be at increased risk of lung function decompensation if they were to be infected by the pandemic influenza virus. This subgroup includes patients with very serious bronchial asthma, very serious emphysema, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), anthracosilicosis, lung fibro-

sis, mucoviscidosis and kyphoscoliosis, and people who have undergone lung resection.

- Patients with serious, acute or chronic functional heart disorders, who, despite receiving medication, would be at increased risk of heart function decompensation if they were to be infected by the pandemic influenza virus.
- Patients with furunculosis, members of their immediate family and comparable contacts.
- Patients with an insulin dependent form of diabetes mellitus (diabetes mellitus type I).

Group 2

- Pregnant women in the third trimester of the pregnancy during the pandemic.

Group 3

- Patients with abnormalities or functional disorders affecting the airways or lungs, who, in contrast to the patients in group 1, would be afforded relatively stable lung-function compensation by their medication.
- Patients with chronic functional heart disorders, who, in contrast to the patients in group 1, would be afforded relatively stable heart-function compensation by their medication. This subgroup includes patients with disorders of the left ventricle, patients with congenital heart abnormalities and patients with valve abnormalities, insofar as their medication affords compensation.
- Patients with chronic renal insufficiency. This subgroup includes patients receiving haemodialysis or chronic ambulant peritoneal dialysis (CAPD) and people who have undergone kidney transplants
- Children and adolescents aged between six months and eighteen years, who are long-term salicylate users.
- Patients undergoing immunosuppressive therapy following a recent bone marrow or organ transplant operation.
- Patients with a non-insulin dependent form of diabetes mellitus (diabetes mellitus type II).
- People with mental disabilities in intramural care and nursing home residents whose medical condition predisposes them to airway infections (as in the case of people with Down's syndrome).

Group 4

- People aged sixty-five or older not included in classes 1 to 3.
 - People aged less than sixty-five with reduced resistance to infection, such as people who are HIV-positive.
-

If insufficient influenza vaccine were available for people in the four groups, the Committee believes that pneumococcal vaccines should be made available. By offering protection against (secondary) pneumococcal infections, which often accompany pandemic influenza, such vaccines could improve the recipients' survival chances.

Inleiding

1.1 Achtergrond

De prevalentie en de ernst van bij de mens voorkomende influenzavirusinfecties worden voornamelijk bepaald door het ziekmakend vermogen van de betreffende virusstam en de tegen deze stam eventueel nog bestaande immuniteit. Deze restimmuniteit is te danken aan antistoffen die tijdens een eerdere besmetting met een verwante influenzavirusstam werden gevormd. Naarmate de nieuwe stam immunologisch meer of minder verwant is met een virusstam waarmee iemand eerder in contact is geweest, zal er meer of minder restimmuniteit zijn.

De genetische constitutie van het influenzavirus ondergaat in de loop van de tijd zekere veranderingen. Hierdoor ontstaan nieuwe genetische varianten waartegen de mens minder beschermd is naarmate de opgetreden genetische verandering groter is. Als regel zijn van jaar op jaar de genetische veranderingen gering. Men spreekt hier van *antigene drift*. De aanvalskracht van de nieuwe variant blijft dan beperkt en het nieuwe influenzaseizoen — dat loopt van oktober tot maart — kent een navenant beperkt aantal geïnfecteerden, bij wie het ziektebeeld afhankelijk van de individuele influenza-voorgeschiedenis varieert tussen matig en ernstig. Zolang er sprake is van een proces van antigene drift, is het doorgaans goed mogelijk om op basis van wereldwijde surveillance te voorspellen in welke richting de overheersende subtypes van het influenza A-virus (op dit moment de subtypes H3N2 en H1N1) en van het circulerende influenza B-virus bij het aanbreken van een nieuw influenzaseizoen genetisch zullen zijn veranderd. Op basis van die voorspelling worden stammen geselecteerd voor de samenstelling van het vaccin voor

dat seizoen. Is inderdaad de opgetreden *drift* niet groter dan verwacht, dan zal het vaccin in 60 tot 70 procent van de gevallen een goede bescherming geven tegen de circulerende stammen.

Een geheel andere situatie ontstaat echter als het virus sprongsgewijs substantiële veranderingen heeft ondergaan. Het optreden van zo'n plotselinge, en dus onvoorziene, grote verandering noemt men een antigene *shift*. Het immunologische verschil tussen vroegere stammen en nieuwe stammen kan dan dermate groot zijn dat restimmunitet hoegenaamd geen rol meer kan spelen. In zo'n geval is de aanvalskracht van het nieuwe virus bijzonder sterk en zal het zich in korte tijd in een grote populatie kunnen verspreiden. Een dergelijke wereldwijde verspreiding wordt pandemie genoemd. De morbiditeit en de mortaliteit door influenzavirusinfecties zijn bij een pandemie duidelijk hoger dan tijdens een 'gewoon' interpandemisch influenzaseizoen. Zo eiste de A/H1N1-pandemie van 1918-1920 meer dodelijke slachtoffers dan de Eerste Wereldoorlog. Terwijl de sterfte tijdens een normaal influenzaseizoen vooral geconcentreerd is in de oudere leeftijdsgroepen (GR97), blijkt ze tijdens een pandemie ook in andere leeftijdsgroepen significant verhoogd te zijn (Sim98).

De behoefte aan een adequaat influenzavaccin is tijdens een pandemie dus extra groot. Omdat het ontwikkelen van het vaccin tijd vraagt, zal dus zeker in de beginfase van een pandemie een groot tekort aan vaccin heersen. Het stellen van prioriteiten voor de vaccinatie is dan onontkoombaar.

Een pandemie houdt zich niet aan de regelmaat van de 'gewone' influenzaseizoenen. Vermoedelijk zal ze in golven over ons land komen. Over de tijdsduur tussen de eerste en de tweede golf valt niets met zekerheid te zeggen. Tijdens de eerste golf kan vermoedelijk geen en tijdens de tweede golf slechts een beperkte hoeveelheid vaccin beschikbaar zijn. Het is aannemelijk dat tijdens een pandemie 10 tot 30% van de bevolking een infectie zal doormaken. Dit betekent dat de pandemie al vrij snel een sterke ontregeling van het sociale leven kan geven. Daarom is het van groot belang dat men beschikt over een zorgvuldig en nauwgezet uitgewerkt draaiboek waarin de noodzakelijke beslissingen en acties precies zijn vastgelegd.

1.2 De adviesaanvraag

In het kader van de opstelling van een draaiboek zoals zojuist bedoeld, heeft de Minister van VWS de Gezondheidsraad om advies gevraagd over het stellen van prioriteiten bij de vaccinatie tegen influenza in geval van een griep pandemie. De tekst van de adviesaanvraag is weergegeven in bijlage A.

1.3 De commissie

De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft de opstelling van het gevraagde advies opgedragen aan de Commissie ‘Vaccinatie tegen Influenza’, hierna te noemen ‘de commissie’. In bijlage B is de samenstelling van de commissie vermeld.

1.4 Opzet van dit advies

In het nu volgende hoofdstuk omschrijft de commissie de risicogroepen waarvoor zij in geval van een (komende) grieppandemie vaccinatie tegen influenza met voorrang medisch geïndiceerd acht. In het derde hoofdstuk geeft zij aanvullende informatie. De vraag van de minister over vaccinatie tegen pneumokokken komt in het vierde, tevens laatste, hoofdstuk aan de orde.

Voorrang

2.1 Uitgangspunten

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat bepaalde groepen van personen in geval van influenzavirusinfectie een verhoogde kans op ernstige ziekte en zelfs overlijden hebben (Ano99, Bar86, Bou89, Die89, Lui87, Spr90). In het algemeen wordt voor deze patiënten jaarlijkse vaccinatie tegen influenza aanbevolen. In de afgelopen jaren heeft de commissie in haar adviezen over influenzavaccinatie deze groepen personen nader omschreven (GR97, GR98).

Tijdens een pandemie zal voor sommige mensen met risicofactoren infectie met het nieuwe virus een zeer ernstig risico inhouden terwijl dit voor andere personen met risicofactoren minder sterk het geval is. Concrete voorspellingen zijn hier niet te maken, maar wel is duidelijk dat naarmate het tekortschieten van lichaamsfuncties door medicamenteuze therapie kan worden opgevangen, de kans op balansverstoring tijdens een ernstige infectie kleiner is. Naarmate compensatie van het preëxistente lijden in mindere mate mogelijk is, zal tijdens een influenzavirusinfectie een sterkere ontregeling van de betreffende lichaamsfuncties kunnen optreden. Een patiënt bij wie dit het geval is, zal dus meer baat hebben van vaccinatie tegen influenza. Zo zal naar verwachting de suikerstofwisseling van een diabetespatiënt die behandeld wordt met orale antidiabetica, door een ernstige infectie minder snel worden ontregeld dan bij een patiënt die zichzelf meermalen per dag een insuline-injectie toedient. De urgentie om voor influenzavaccinatie in aanmerking te komen, is bij deze laatste patiënt dus groter dan bij de eerstgenoemde. In andere gevallen is een duidelijke prioritering echter minder gemakkelijk aan te geven, zeker

als individuele gegevens van de patiënten, vooral over de ziektegeschiedenis en de respons op medicatie, niet of onvoldoende beschikbaar zijn.

2.2 Urgentieklassen

Op basis van het zojuist in algemene termen geschetste, strikt medische uitgangspunt heeft de commissie de prioriteitenvolgorde opgesteld die is weergegeven in de samenvatting voorin dit advies. Met nadruk voorziet zij die presentatie van twee opmerkingen, te weten:

- De commissie richt zich, zoals gezegd en conform de aan haar voorgelegde adviesaanvraag, uitsluitend op medische indicaties. Zij onthoudt zich van uitspraken over het vaccineren van personen ten behoeve van de instandhouding van maatschappelijke of economische functies en voorzieningen tijdens een griep пандemie (waaronder begrepen de medische en verpleegkundige zorg voor influenzapatiënten).
- De commissie gaat ervan uit dat de vaccinatie van personen die tot een risicogroep behoren — zoals bedoeld in de adviesaanvraag — uitsluitend dient ter bescherming van individuen tegen het ziekmakende effect van besmetting met het pandemische virus. Zou niet deze persoonsgerichte doelstelling prevaleren maar veeleer de nadruk liggen op beperking van de verspreiding van het virus in de bevolking, dan zou het wellicht overweging verdienen om vooral jonge kinderen met voorrang te vaccineren. Gebleken is namelijk dat in een populatie vooral de jonge kinderen, veel meer dan oudere mensen, belangrijke besmettingsbronnen zijn (Fra81, Lee98). Overigens is het zeer onwaarschijnlijk dat bij een antigene *shift* van het influenzavirus tijdig voldoende vaccin voor de vaccinatie van de jonge kinderen beschikbaar zal zijn.

Drie van de vier urgentieklassen omvatten twee of meer subgroepen. De commissie ziet geen redenen om, per klasse, aan verschillende subgroepen verschillende prioriteiten toe te kennen. Zij ziet het als de verantwoordelijkheid van de behandelend arts om, bij vacsinschaarste, per klasse patiënten te vaccineren in een volgorde die is afgestemd op diens professionele oordeel over individuele ziektegevallen. Ter toelichting diene nog het volgende:

Patiënten met furunculosis, hun gezinsleden en daarmee gelijk te stellen contacten (klasse 1)

Zowel patiënten met furunculose door *Staphylococcus aureus* als personen uit gezinnen waarin deze ziekte voorkomt, hebben een verhoogde kans op een stafylokokken-pneumonie in geval van een influenzavirusinfectie (Ano58, Mul72, Stu85).

Zwangeren die tijdens de pandemie in het derde trimester van de zwangerschap verkeren (klasse 2)

In het verleden heeft de commissie zich op het standpunt gesteld dat zwangeren in aanmerking komen voor vaccinatie tegen influenza wanneer zich een duidelijke antigene shift heeft voorgedaan (GR85). Dit impliceert dat het in een pandemische situatie in principe aanbeveling verdient om zwangeren te vaccineren. Niettemin meent de commissie dat dan geen bijzondere prioriteit toekomt aan de groep van zwangeren als geheel, zolang er sprake is van vaccinschaarste. Voor de deelgroep van zwangeren in het derde zwangerschapstrimester acht zij echter wel prioriteit geboden, omdat bij deze vrouwen diafragma-hoogstand het functioneren van de ademhalingsorganen kan belemmeren.

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken

Deze personen hebben een verhoogde kans op het ontstaan van het syndroom van Reye na een influenzavirusinfectie (Ano87). Voorzover voor hen geen influenzavaccin beschikbaar is, adviseert de commissie om zorgvuldig te bezien of het medisch verantwoord is het salicylaatgebruik tijdelijk te verminderen.

Nadere informatie

3.1 Vaccintype, dosis, vaccinatiefrequentie en toedieningsroute

In haar eerdere adviezen heeft de commissie steeds gezegd dat het bij een belangrijke shift van het influenzavirus aanbeveling kan verdienen om het zogeheten *whole-virus-vaccin* toe te passen aangezien de immuniteitsrespons op dit vaccin bij een *unprimed* populatie (dat wil zeggen bij mensen die nooit eerder met dit, of een daaraan nauw verwant, virus in aanraking zijn geweest) breder is dan na vaccinatie met *subunit-* of *splitvaccin* (GR97). In een *primed* populatie, waarvan sprake is bij de gewone elkaar jaarlijks opvolgende epidemische griepseizoenen, valt dit verschil weg. De commissie heeft in het verleden ook steeds gesteld dat het van belang is dat de productiemethode voor dit vaccintype beschikbaar blijft. Juist omdat men in geval van een pandemie vooral op de binnenlandse vaccinproductie zal zijn aangewezen, is het een gunstige bijkomstigheid dat productie van *whole-virus-vaccin* in ons land mogelijk is.

Indien *whole-virus-vaccin* niet beschikbaar is, valt *splitvaccin* te prefereren boven *subunit-vaccin*. *Splitvaccin* bestaat uit gefragmenteerde virusdeeltjes en bevat nog de belangrijkste antigene bouwstenen van het vaccinvirus. Daardoor benadert de werkzaamheid ervan die van het *whole-virus-vaccin*. Een *subunit-vaccin* bevat sommige fragmenten wel en andere niet. Het *subunit-vaccin* bestaat uit gezuiverde oppervlakte-eiwitten, de meest immunogene eiwitten van het influenzavirus. De interne eiwitten van het virus zijn echter grotendeels verwijderd. Het vaccin is daardoor bij een pandemie mogelijk iets minder werkzaam maar geeft ook minder bijwerkingen.

Voor wat betreft de tijd die met de productie van vaccin gemoeid is, verschillen de drie genoemde vaccintypes niet noemenswaardig. De keuze van het vaccintype (voor zover mogelijk) hoeft dus geen invloed te hebben op het moment van het beschikbaar komen van het vaccin. Het belang van de vermelde kwalitatieve verschillen tussen de drie vaccintypes zal tijdens een pandemie vermoedelijk wegvallen tegen de wenselijkheid van vaccinatie tegen het pandemische virus.

Wanneer zich een antigene shift heeft voorgedaan, is de immuunrespons na een éémalige vaccinatie in het algemeen iets geringer dan bij jaarlijkse herhaalde vaccinaties in een driftperiode (Pa191). Daarom is het na een shift over het algemeen aan te bevelen om een tweede dosis van het vaccin toe te dienen, ten minste twee weken na de eerste. De commissie realiseert zich echter dat, juist door de te verwachten vaccinschaarste, dit immunologische ideaal niet te verwezenlijken zal zijn.

Met betrekking tot de sterkte van het vaccin beveelt de commissie aan om, bij de gebruikelijke intramusculaire toediening, een dosis van minimaal 15 microgram haemagglutinine aan te houden, tenzij voldoende is aangetoond dat een lagere dosis toereikend is. Het is echter niet te verwachten dat gegevens hierover nog tijdens de pandemie beschikbaar zullen zijn.

Toediening van het influenzavaccin geschiedt — zoals gezegd — als regel door intramusculaire injectie van de voorgeschreven dosis. In geval van vaccinschaarste zal men willen uitzien naar mogelijkheden om met kleinere hoeveelheden vaccin eenzelfde immuunrespons te verkrijgen. Het is bekend dat bij de vaccinatie tegen hepatitis B bij intracutane injectie — mits zorgvuldig verricht — met een geringere hoeveelheid antigeen kan worden volstaan dan bij intramusculaire toediening. Voor de influenzavaccinatie zijn op dit moment nauwelijks gegevens beschikbaar die deze intracutane injectieroute rechtvaardigen (Bey99, Hab97). De techniek van de intracutane enting stelt extra eisen aan de bekwaamheid van de vaccineur. Bovendien is de huidige wijze van confectionering van het vaccin niet toegesneden op intracutane toediening van bijvoorbeeld 3 microgram in 0,1 milliliter of 6 microgram in 0,2 milliliter. De commissie acht het om deze redenen nog te vroeg om met het oog op vaccinschaarste te pleiten voor intracutane toediening. Zij vindt dat de effectiviteit van in-cutane toediening van influenzavaccin nader moet worden onderzocht.

3.2 Antivirale middelen

Amantadine

In eerdere adviezen — onder meer het advies ‘Vaccinatie tegen influenza, seizoen 1998/1999’ (GR98) — heeft de commissie gewezen op de mogelijkheid om, wanneer tijdige vaccinatie achterwege bleef, onmiddellijk bescherming te bieden bij een (dreigende)

epidemie. Toediening van amantadine geeft bescherming tegen een infectie met influenza A-virus subtype H1N1, H2N2, H3N2 en H5N1 (MMWR98). Amantadine is niet werkzaam tegen influenza B-virus. Ook bij een plotselinge shift van het influenza A-virus is er in theorie de mogelijkheid om door profylactisch gebruik van amantadine beschermd te zijn. Amantadine wordt in West-Europa slechts door één fabrikant op de markt gebracht en het geneesmiddel vindt op dit moment praktisch alleen toepassing bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson. Het is dus niet waarschijnlijk dat er bij een influenzapandemie in Nederland een grote hoeveelheid amantadine beschikbaar zal zijn. De commissie vindt het raadzaam de beschikbare hoeveelheid amantadine te reserveren voor zeer specifieke situaties, bijvoorbeeld de profylactische toediening aan kleine groepen personen, zoals de medische en verpleegkundige staf van ziekenhuizen en verpleeghuizen. Voor therapeutisch gebruik van amantadine ziet de commissie in een pandemische situatie geen plaats, vanwege de daarvoor te geringe beschikbaarheid.

Rimantadine is qua werkzaamheid vergelijkbaar met amantadine en geeft minder bijwerkingen. (Als bijwerkingen van amantadine — en in mindere mate van rimantadine — gelden maagklachten en sufheid (GR98)). Het product rimantadine is echter tot op heden niet geregistreerd in Nederland.

Neuraminidase-remmers

Voor zowel het ontstaan van infecties na besmetting als dat van besmettelijkheid na infectie is een proces van vermeerdering van het influenzavirus noodzakelijk. Tegenwoordig zijn stoffen in ontwikkeling die zo'n vermeerdering tegengaan of afremmen. Het gaat hier vooral om stoffen die de werking van het virale enzym neuraminidase verhinderen. Neuraminidase, één van de belangrijke oppervlakteglycoproteïnen van zowel influenza A- als influenza B-virus, is noodzakelijk voor de replicatie van influenzavirus A en B in het oppervlakte epitheel van de luchtwegen. Neuraminidase-remmers kunnen daarom zowel een profylactische werking hebben (minder personen worden ziek na blootstelling aan het virus) als een therapeutische (vermindering van ziektesymptomen en bekorting van de ziekteduur) (Hay96, Hay97, MIST98).

Op dit moment is in ons land één neuraminidase-remmer geregistreerd, in casu de neusspray zanamivir (Relenza). Voor een oraal toe te dienen product (oseltamivir) is een registratieprocedure gaande. Voor beide producten is er nog onvoldoende informatie over de werkzaamheid of de schadelijkheid bij oudere personen (>65 jaar) en bij patiënten met respiratoire of cardiovasculaire aandoeningen. Het is daarom nog te vroeg voor het doen van uitspraken over het effect en veiligheid bij deze risicogroepen. Te verwachten is dat hierover op korte termijn onderzoeksgegevens beschikbaar zullen komen.

Onderzoek naar de werkzaamheid van neuraminidase-remmers is tot op heden beperkt gebleven tot gezonde volwassenen zonder enige onderliggende risicofactor. In dat

onderzoek is de werkzaamheid gedefinieerd als het verminderen van influenzasymptomen (hoofdpijn, myalgie, zere keel en hoest). Behandeling met neuraminidase-remmers bleek te leiden tot een verkorting van de duur van de symptomen met ongeveer 1,5 dag ten opzichte van placebo, mits toegediend binnen 36 uur na aanvang van de symptomen. Er zijn nog geen publicaties verschenen over gericht onderzoek naar de mate waarin neuraminidase-remmers de kans op secundaire complicaties en mortaliteit kunnen verminderen. Ook is uit het verrichte patiëntgebonden onderzoek tot op dit moment niet gebleken dat het gebruik van neuraminidase-remmers de respiratoire uitscheiding van influenzavirus bekort. Resultaten van nog lopend onderzoek zullen van groot belang zijn voor een goed inzicht in de waarde van de neuraminidase-remmers.

De commissie concludeert dat de toepassing van neuraminidase-remmers bij een grieppandemie een zorgvuldige afweging vereist. Daarbij zullen vooral de ernst van de situatie en de stand van de wetenschap in aanmerking moeten worden meegenomen. Bij ontbreken van andere mogelijkheden (vaccinschaarste) zal het gebruik van neuraminidase-remmers in zeer ernstige gevallen wellicht het voordeel van de twijfel moeten krijgen.

3.3 Nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot vaccin en vaccinbereiding

Naast het via injecties toe te dienen geïnactiveerde influenzavaccin wordt op dit moment een neusspray-vaccin ontwikkeld. Dit is een levend, zogenoemd *cold-adapted*, vaccin. Het is nog onduidelijk in hoeverre deze ontwikkeling van belang kan zijn voor de bestrijding van een influenzapandemie.

Een andere nieuwe ontwikkeling betreft de bereidingswijze van het geïnactiveerde influenzavaccin. Een belangrijke en opbrengstbeperkende stap in de huidige vaccinbereiding is nog steeds de viruskweek in bebroede kippeneieren. De techniek om het influenzavaccinavirus in fermentoren te vermeerderen, analoog aan andere vaccinviruskweken zoals bij de bereiding van poliovaccin, is in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Daarbij wordt wellicht ook een betere standaardisatie mogelijk.

3.4 Overige aspecten

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport legt op dit moment de laatste hand aan een draaiboek 'Noodscenario bij een grieppandemie'. De commissie acht het van belang dat een dergelijk noodscenario beschikbaar is en op uitvoerbaarheid wordt getoetst. Het welslagen van de acties die in het noodscenario worden gepreciseerd, is sterk afhankelijk van de acceptatie in het veld en daarmee van de medewerking van de betreffende actoren.

In 1998 heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg in een circulaire de ziekenhuizen gevraagd na te gaan of er al een noodscenario is voor een grieppandemie. Zo'n scenario

moet inhouden dat het ziekenhuis op een zo kort mogelijke termijn ingericht wordt voor de opvang van een zo groot mogelijk aantal patiënten met ernstige influenza, al dan niet gepaard gaande met secundaire complicaties. Er dient voldoende voorraad te zijn van antibiotica en — voor zover beschikbaar — ook van antivirale middelen. Er zal grote behoefte zijn aan beademingsapparatuur. Ondanks een vermoedelijk hoog ziekteverzuim zal het beschikbare ziekenhuispersoneel maximaal moeten worden ingezet. Door andere niet strikt noodzakelijke opnamen zoveel mogelijk uit te stellen, kan bovendien het risico van influenzavirusverspreiding verder beperkt worden.

De commissie adviseert dat tussen ziekenhuizen en verpleeghuizen afspraken worden gemaakt over een taakverdeling met betrekking tot opname van patiënten. Vooral tijdens een griepandemie zal onder de bewoners van verpleeghuizen een omvangrijke en ernstige morbiditeit kunnen optreden. Gezien de ziektebeelden die bij verpleeghuisbewoners voorkomen, moet tijdens een griepandemie met een aanzienlijke oversterfte rekening gehouden worden. De daardoor beschikbaar komende opnamecapaciteit zou tijdens een pandemie niet ter beschikking mogen komen voor de reeds aanwezige wachtlijst maar voor patiënten met ernstige griep. Het ligt voor de hand vooral alleenstaande ouderen met een influenzavirusinfectie, die bij gebrek aan thuisverpleging op een ziekenhuis zijn aangewezen, in een verpleeghuis op te nemen en de opnamecapaciteit van ziekenhuizen zoveel mogelijk te reserveren voor patiënten met gecompliceerde influenza. Bij het hiervoor noodzakelijk samenspel tussen ziekenhuizen en verpleeghuizen in een bepaald gebied komt aan de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst een belangrijke coördinerende en superviserende rol toe.

Secundaire bacteriële infecties na influenzavirusinfecties.

Infectie met het influenzavirus leidt tot ernstige beschadiging van het trilhaarepitheel van de luchtwegen. Als gevolg daarvan kunnen bacteriën makkelijk de onderliggende weefsels binnendringen. Naast de primaire influenzavirus-pneumonie, die het gevolg is van het afdalen van het virus langs de bovenste luchtwegen naar de longen, geven vooral de secundair optredende bacteriële pneumonieën gevreesde complicaties bij influenza. Behalve de pneumokok (zie hoofdstuk 4) is *Staphylococcus aureus* een belangrijke secundaire verwekker. Minder vaak voorkomend maar toch ernstig is pneumonie door de bèta-hemolytische streptokok. *Haemophilus influenzae* is als verwekker zeldzaam gebleven. Welke bacterie tijdens een nieuwe influenzapandemie de belangrijkste verwekker van secundaire infecties zal zijn, is moeilijk te voorspellen. Zodra een bacteriële pneumonie wordt vermoed, dient de patiënt zo snel mogelijk in een ziekenhuis te worden opgenomen, waarbij zo mogelijk reeds vooraf door de huisarts een antibacteriële therapie is ingesteld. Zonodig zal de huisarts antibiotica intraveneus moeten toedienen.

Bij een ernstige virale pneumonie, maar ook bij patiënten met een bacteriële superinfectie, kan door vochtophoping in de luchtwegen ernstige kortademigheid ontstaan, met een grote kans op overlijden. Deze hypoxemische personen zullen vaak op de intensive-care afdeling worden opgenomen.

De commissie acht het wenselijk dat zodra een pandemie zich voordoet aan de handelaren een handreiking gegeven wordt met betrekking tot de medicamenteuze behandeling van hun patiënten. Hierbij ware met name ook de antibiotische behandeling van secundaire infecties te betrekken. Voorzover hierover iets wordt opgenomen in het 'scenario griepandemie', zal dit voorafgaande aan het in werking treden tijdens een pandemie op actualiteit moeten worden gezien.

Het aandeel van pneumokokken binnen de bacteriële verwekkers van een secundaire pneumonie is niet vooraf bekend maar mag tijdens een griepandemie zeker op enkele tientallen procenten geschat worden. Gezien de beschikbaarheid van een pneumokokkenvaccin heeft de minister de Gezondheidsraad gevraagd te bezien of het wenselijk is om, vooruitlopend op het gereedkomen van een influenzavaccin, ten tijde van een epidemie aan enkele risicogroepen pneumokokkenvaccin aan te bieden om deze tegen co-infectie met pneumokokken te beschermen. Op dit onderdeel van de adviesaanvraag gaat de commissie in het volgende hoofdstuk in.

Bescherming tegen pneumokokkeninfectie

In dit hoofdstuk gaat de commissie na of het wenselijk is om bij gebrek aan voldoende influenzavaccin in geval van een (dreigende) grieppandemie pneumokokkenvaccin aan te bieden aan bepaalde risicogroepen.

4.1 Eerdere adviezen

In 1982 bracht de Gezondheidsraad een advies uit over de vraag bij welke groepen personen een pneumokokkeninfectie een zodanig verhoogd risico met zich meebrengt dat toediening van een pneumokokkenvaccin bijzondere aanbeveling zou verdienen (GR82). Het advies bevatte een dringend pleidooi voor vaccinatie van personen van twee jaar of ouder met een functionele of anatomische asplenie of hyposplenie (vooral bij sikkelcelanaemie en na splenectomie). Verder werden vier groepen van personen genoemd waarvoor de behandelende arts — steeds van geval tot geval oordelend — vaccinatie zou kunnen overwegen, te weten

- mensen met een marginale longfunctie door welke oorzaak dan ook
- patiënten met de ziekte van Hodgkin die op korte termijn een behandeling met cytostatica zullen ondergaan, ook als geen splenectomie plaatsvindt
- patiënten met levercirrose ten gevolge van alcoholgebruik
- patiënten met een recidiverende pneumokokkenmeningitis na schedeltrauma, al dan niet met liquorlekkage.

In 1990 boog de Gezondheidsraad zich over vraag of het wenselijk is om HIV-positieven en aidspatiënten te vaccineren tegen pneumokokkeninfecties (GR90). De Raad vond, gezien de zeldzaamheid van pneumokokkenpneumonie onder Nederlandse aidspatiënten en gezien de matige effectiviteit van het op dat moment beschikbare vaccin, die vaccinatie nog niet aangewezen. Een uitzondering gold HIV-positieven die intraveneus drugs gebruiken, omdat deze mensen extra gevoelig zijn voor pneumokokken. Voor hen viel, volgens het advies, éénmalige vaccinatie te overwegen.

Op dit moment bereidt de Gezondheidsraad een advies voor over de nieuwste wetenschappelijke inzichten ten aanzien van pneumokokkenvaccinatie. De Minister van VWS heeft hierom verzocht en daarbij bijzondere aandacht gevraagd voor de eventuele wenselijkheid het aanbod van vaccinatie tegen pneumokokken uit te breiden tot andere dan de hierboven genoemde groepen. Achtergrond is de aanbeveling van Wereldgezondheidsorganisatie om naast de bekende risicogroepen ook alle personen ouder dan 65 jaar te vaccineren tegen pneumokokken. Deze aanbeveling is echter — aldus de minister — niet onomstreden en wordt in nog geen enkel Europees land op grote schaal opgevolgd.

4.2 Werkzaamheid pneumokokkenvaccin

De sinds de jaren zeventig beschikbare pneumokokkenvaccins zijn samengesteld uit kapselpolysacchariden van een groot aantal serotypes van de pneumokok. Er zijn negentig serotypes bekend. Door zo veel mogelijk de meest prevalentie serotypes in het vaccin te betrekken, kan een zo breed mogelijke antistofrespons na vaccinatie verkregen worden. Na de aanvankelijke ontwikkelde 6-, 12- en 14-valente vaccins is in 1983 in ons land een 23-valent pneumokokkenvaccin geregistreerd. Op dit moment zijn er twee 23-valente vaccins op de markt. De 23 daarin betrokken serotypes zijn verantwoordelijk voor meer dan 95% van alle invasieve pneumokokkeninfecties (Pee96). De vaccins beschermen niet tegen serotypes die er niet in zijn opgenomen (Sha91). Ze worden als veilig beschouwd: ongeveer de helft van de gevaccineerden heeft milde lokale bijwerkingen die maximaal 48 uur aanhouden. De kapselpolysacchariden induceren na twee tot drie weken een antistofrespons bij meer dan 80% van jonge gezonde volwassenen. Kolonisatie van de luchtwegen wordt door het vaccin niet voorkomen. De antistofrespons verschilt mogelijk per serotype. Er is nog veel onduidelijkheid over de correlatie tussen antistofconcentraties en de mate van bescherming tegen pneumokokkenziekten (MMWR97). Bij mensen met een gestoorde afweer is er vaak een sterk verminderde of geen immuunrespons. Bij vitale ouderen (ouder dan 64 jaar) wordt als regel een goede immuunrespons waargenomen (Plo99, Rub85, Rub98). Er zijn aanwijzingen dat er binnen de groep ouderen *poor responders* zijn.

Het bepalen van de werkzaamheid van het vaccin tegen pneumokokkeninfectie wordt bemoeilijkt door het feit dat er voor de niet-invasieve pneumokokkenpneumonie geen

specifieke gevoelige diagnostische tests zijn. Dit houdt ook in dat het aandeel van de pneumokokkenpneumonie binnen de grote groep pneumonieën niet goed bekend is. Het is aannemelijk dat in 30 tot 50% van alle gevallen van *community-acquired* pneumonie en bij 20 tot 40% van de patiënten die wegens pneumonie in het ziekenhuis worden opgenomen pneumokokken de veroorzakers van de aandoening zijn.

Invasieve pneumokokkeninfecties

Invasieve pneumokokkeninfecties worden gediagnostiseerd door positieve kweken uit bloed of een andere als regel steriele lichaamsvloeistof. Hierbij wordt ook het veroorzakende serotype vastgesteld.

In oudere rapportages over de werkzaamheid van in ontwikkeling zijnde pneumokokkenvaccins is soms geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen de bescherming tegen niet-invasieve infecties, waaronder pneumonie, en die tegen invasieve infecties gepaard gaand met bacteriëmie (Ril77, Smi77).

De werkzaamheid tegen invasieve pneumokokkeninfecties is nagegaan in een groot aantal observationele, niet gerandomiseerde onderzoeken in de Verenigde Staten (Bol86, But93, Far95, Sha84, Sha91, Sim88, Sis97). Steeds ging het om het effect van een 14- of een 23-valent vaccin bij immunocompetente volwassenen met of zonder onderliggende ziekten. De in deze onderzoeken gevonden effectiviteit varieerde tussen 60 en 81%. Fine en medewerkers hebben in 1994 een meta-analyse verricht voor negen gerandomiseerde *clinical trials* (Fin94). Zij concludeerden dat het pneumokokkenvaccin de frequentie van een pneumokokkenpneumonie samengaand met een *invasieve* pneumokokkeninfectie bij volwassenen in laag-risicogroepen verlaagde met 4 episodes per 1000 personen voor alle serotypes en met 8 episodes per 1000 personen voor de serotypes die in het vaccin zijn vertegenwoordigd. De meest recente onderzoeken zijn geëvalueerd door medewerkers van de Centers for Disease Control (USA). Zij vonden voor de invasieve pneumokokkenpneumonie een effectiviteit voor de in het vaccin aanwezige serotypes van 57% bij personen boven de vijf jaar. De effectiviteit was 65 tot 84% bij patiënten met diabetes, coronairlijden, congestief hartlijden, chronische longziekte of anatomische asplenie. Bij immunocompetente personen boven de 65 jaar was de effectiviteit 75% (MMWR97).

De commissie concludeert dat pneumokokkenvaccinatie van immunocompetente personen een beschermingskans van ongeveer 70% biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties.

Niet-invasieve pneumokokkeninfecties

Naar de beschermende waarde van pneumokokkenvaccinatie tegen een pneumokokkenpneumonie die niet met een invasieve (bacteriële) fase gepaard gaat, is veel onderzoek gedaan. Een enkele maal is slechts gekeken naar bescherming tegen radiologisch bevestigde of slechts klinisch gediagnosticeerde pneumonie ongeacht de microbiële verwekkers, te weten in een onderzoek bij volwassenen in Papoea-Nieuw-Guinea (Aus76).

In niet-epidemische situaties in de Verenigde Staten komen pneumokokkenziekten het meeste voor bij ouderen en bij personen met chronische aandoeningen. In diverse Amerikaanse onderzoeken (For87, Lee87, Sim86) is bij deze groepen niets gebleken van vaccinwerkzaamheid tegen niet-bacteriële pneumokokkenpneumonie. Blijkens de al genoemde meta-analyse van Fine en medewerkers is van die werkzaamheid ook geen sprake in hoog-risicogroepen (Fin94).

Örtqvist en medewerkers onderzochten de effectiviteit van het 23-valente pneumokokkenvaccin tegen pneumokokkenpneumonie en tegen pneumonie in het algemeen via een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek in zes centra (Ört98). Er was met betrekking tot pneumokokkenpneumonie geen significant positief verschil tussen de placebo- en de vaccingroep, evenmin als een verschil in sterfte. De onderzoekers concludeerden dat het 23-valente vaccin geen pneumokokkenpneumonie of pneumonie zonder specificatie van de verwekker voorkómt bij immunocompetente personen van 50 tot 85 jaar. De publicatie van Örtqvist heeft veel reacties opgeroepen. Punten van kritiek golden de te kleine groep van personen betrokken in het onderzoek, de gebrekkige representativiteit van de onderzochte groepen, en de afwezigheid van serologische gegevens voordat werd gevaccineerd (Año98).

Örtqvist heeft zich in een latere publicatie (Ört99) gedistantieerd van zijn opvatting dat pneumokokkenvaccinatie niet effectief zou zijn. Hij adviseert in dat artikel pneumokokkenvaccinatie voor alle personen boven de 65 jaar en stelt dat “a nationwide strategy should be developed to implement good coverage of this age group”.

Nichol en medewerkers deden een retrospectief onderzoek bij 1898 personen gedurende een periode van twee jaar. Zij komen tot de volgende conclusies: pneumokokkenvaccinatie van personen met longziekten ouder dan 65 jaar leidt tot significant minder ziekenhuisopnamen voor pneumonieën en tot minder sterfte, en bespaart kosten voor medische zorg (Nic99). Bovendien waren voor ouderen, die gevaccineerd waren tegen zowel pneumokokken- als influenzavirusinfecties, gedurende het influenzaseizoen de genoemde effecten en de effecten van influenzavaccinatie additief.

Gaillat stelde vast dat een 14-valent vaccin de incidentie van pneumonie bij ouderen in verzorgingstehuizen reduceerde met 77% (Gai85).

De commissie concludeert dat er op dit moment slechts tegenstrijdige informatie is over de beschermende werking van vaccinatie tegen pneumokokkenpneumonieën zonder invasieve fase.

De commissie heeft uit bovenstaande gegevens geconcludeerd dat het pneumokokkenvaccin naar verwachting 70% bescherming zal geven tegen invasieve pneumokokkeninfecties. Ten aanzien van pneumokokkeninfecties die niet met een invasieve fase gepaard gaan, geeft de literatuur zeer verschillende bevindingen. De commissie doet daar geen uitspraak over. Zij meent echter dat de beschermende waarde van het vaccin tegen invasieve pneumokokkeninfecties onomstotelijk vaststaat.

4.3 Aanbeveling

De commissie gaat ervan uit dat tijdens een influenzapandemie ongeveer een kwart van de gehele bevolking (gelijkmatig verdeeld over alle leeftijdsklasse) een meer of minder ernstige influenzavirusinfectie zal doormaken (Lee98). Ook verwacht zij dat een groot deel van de dan niet onaanzienlijke groep secundaire bacteriële pneumonieën veroorzaakt zal worden door pneumokokken. Bovendien heeft zij redenen om aan te nemen dat de kans op overlijden bij de influenzapatiënten met een invasieve pneumokokkeninfectie hoog zal zijn. Op deze gronden acht zij het wenselijk om, indien tijdens een pandemie geen adequaat influenzavaccin beschikbaar is, aan de in 2.2 omschreven risicogroepen pneumokokkenvaccin toe te dienen, in de eveneens in 2.2 aangegeven volgorde van prioriteit, en wel éénmalig (25 microgram, subcutaan of intramusculair). Om praktische redenen is het verstandig met deze vaccinatie tegen pneumokokken infecties niet te wachten tot het pandemische virus Nederland bereikt heeft, maar zodanige voorbereidingen te treffen dat deze pneumokokkenvaccinatie kan geschieden zodra bekend is dat er een tekort zal zijn aan influenzavaccin.

De commissie gaat ervan uit dat de mensen waarvoor in de genoemde adviezen uit 1982 en 1990 vaccinatie tegen pneumokokken dringend is aanbevolen of in overweging is gegeven inmiddels gevaccineerd zijn. Mocht dit niet het geval zijn dan verdient deze vaccinatie alsnog aandacht, onafhankelijk van een mogelijke griepandemie-dreiging. Reeds gevaccineerde personen dienen bij een pandemie niet opnieuw tegen pneumokokkeninfecties gevaccineerd te worden vanwege een kleine kans op lokale en systematische bijwerkingen (MMWR97, Plo99). Revaccinatie van hoog-risicopatiënten moet slechts bij uitzondering geschieden en dan nog slechts op geleide van een antistofbepaling of op geleide van weging van het individuele risico van een zeer ernstige pneumokokkeninfectie.

Bij personen van 65 jaar en ouder die voor vaccinatie tegen pneumokokken in aanmerking komen — bij gebrek aan influenzavaccin in geval van een dreigende griepan-

demie — is het raadzaam de richtlijn van de CDC te volgen (MMWR97). Deze richtlijn houdt in dat revaccinatie slechts moet geschieden indien de eerste vaccinatie tegen pneumokokken vijf jaar of langer geleden plaatsvond op een tijdstip waarop de leeftijd van 65 jaar nog niet was bereikt. Is iemand al eerder tegen pneumokokken gevaccineerd op de leeftijd van 65 jaar of ouder dan dient revaccinatie achterwege te blijven.

Den Haag, 10 april 2000,
voor de commissie

J Sekhuis, arts,
secretaris

dr AM Dingemans-Dumas,
voorzitter

Literatuur

-
- Ano58 Anoniem. Deaths from asian influenza, 1957. Br Med J 1958; 915-9.
- Ano87 Anoniem. Reye Syndrome Surveillance-United States, 1986. JAMA 1987; 258: 2645-8.
- Ano98 Anoniem. Effectiveness of pneumococcal vaccine. Lancet 1998; 351: 1283-5 en 1961-2.
- Ano99 Anoniem. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for disease control. MMWR 1999; 48 (RR-4): 1-28.
- Aus76 Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, e.a. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. Trans Assoc Am Physicians 1976; 89: 184-9.
- Bar86 Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States 1970-78. Am J Public Health 1986; 76: 761-5.
- Bey99 Beyer WEP. Antwoord op de vraag: Is subcutane (cq intradermale) influenzavaccinatie even effectief als intramusculaire toediening? Vademecum 1999; 17 (36): 295-99.
- Bol86 Bolan G, Broome CV, Facklam RR, e.a. Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States. Ann Intern Med 1986; 104: 1-6.
- Bou89 Bouter KP. Studies on the immuneresponse in diabetes mellitus (Proefschrift). Utrecht: RU Utrecht, 1989.
- But93 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, e.a. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. JAMA 1993; 270: 1826-31.
- Die89 Diepersloot RJA. Influenza and diabetes; immunological and epidemiological aspects (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1989.
- Far95 Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, e.a. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. Arch Intern Med 1995; 155: 2336-40.
-

- Fin94 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, e.a. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
- For87 Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987; 83: 425-30.
- Fra81 Frank A, Taber L, Weels C, e.a. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981; 144: 433-41.
- Gai85 Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, e.a. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidem et Santé Publ* 1985; 33: 437-44.
- GR82 Gezondheidsraad. Advies inzake Pneumococce-immunisatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1982; publikatie nr 1982/14.
- GR85 Gezondheidsraad. Advies inzake vaccinatie tegen influenza seizoen 1985/1986 Den Haag: Gezondheidsraad, 1985; publikatie nr 1985/09.
- GR90 Gezondheidsraad. Advies inzake vroege medische interventies bij personen die met aidsvirus zijn geïnfecteerd. Gezondheidsraad Den Haag: Gezondheidsraad, 1990; publikatie nr 1990/16.
- GR97 Gezondheidsraad. Advies inzake Vaccinatie tegen influenza seizoen 1997-1998. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publikatie nr 1998/18.
- GR98 Gezondheidsraad. Advies inzake Vaccinatie tegen influenza seizoen 1998-1999. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publikatie nr 1998/17.
- Hab97 Habets PCM, Lock AJ. De methode van griepvaccinatie: intramusculair of intracutaan? *Huisarts Wet* 1997; 40 (13): 649-51.
- Hay96 Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, e.a. Safety and Efficacy of the Neuraminidase Inhibitor GG167 In Experimental Human Influenza. *JAMA* 1996; 275 (4): 295-299.
- Hay97 Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, e.a. Efficacy and safety of the neuraminidase zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Eng J Med* 1997; 337 (13): 874-80.
- Lee87 Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1987; 136: 361-5.
- Lee98 Leese J, Tamblyn SE. Pandemic Planning. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. *Textbook of Influenza*. London: Blackwell Science Ltd, 1998: 551-9.
- Lui87 Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States. *Am J Public Health* 1987; 77: 712-6.
- MIST98 MIST. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-81.
- MMWR97 Prevention of Pneumococcal Disease. *MMWR* 1997; 46 (RR-8): 1-25.
- MMWR98 Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for disease control. *MMWR* 1998; 47 (RR-6): 1-26.
- Mul72 Mulder J, Hers JFPh. *Influenza*. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1972.
- Nic99 Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, e.a. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2437-42.
-

- Ört98 Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, e.a. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccin in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
- Ört99 Örtqvist Å, Hedlund J, Kalin M. The elderly should be vaccinated against pneumococci. *Lakartidningen* 1999; 96: 1305-8.
- Pal91 Palache AM. Influenza vaccination: the effect of dose and age on the antibody response. (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1999.
- Pee96 Peetermans W. Belgian Consensus of Pneumococcal Vaccine. *Act Clin Belg* 1996; 51-5: 350-6.
- Plo99 Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
- Ril77 Riley ID, Tarr PL, Andrews M, e.a. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977; 1: 1338-41.
- Rub85 Ruben FL, Uhrin M. Specific Immunoglobulin-Class Antibody Responses in the Elderly Before and After 14-valent Pneumococcal Vaccine. *J Infect Dis* 1985; 151 (5): 845-9.
- Rub98 Rubins JB, Puri AKG, Loch J, e.a. Magnitude, Duration, Quality and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. *J Infect Dis* 1998; 179: 431-40.
- Sha84 Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984; 101: 325-30.
- Sha91 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, e.a. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60.
- Sim86 Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, e.a. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318-27.
- Sim88 Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, e.a. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108: 653-7.
- Sim98 Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, e.a. Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *JID* 1998; 178: 53-60.
- Sis97 Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, e.a. Cost-effectiveness of Vaccination Against Pneumococcal Bacteremia Among Elderly People. *JAMA* 1997; 278: 1333-9.
- Smi77 Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, e.a. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613-6.
- Spr90 Sprenger MJW. The impact of influenza; an epidemiological study of morbidity, direct mortality and related mortality (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1990.
- Stu85 Stuart-Harris ChH, Schild GC, Oxford JS. *Influenza*. London: Edward Arnold, 1985: 105-8.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 20 november 1997 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/GZ-68480):

Om voorbereid te zijn op een eventuele griepandemie in Nederland, wordt door het Ministerie van VWS gewerkt aan een 'Scenario Griepandemie'. Het feit dat onlangs in Hong Kong een driejarig jongetje is overleden als gevolg van een infectie met een gemuteerd influenzavirus, onderstreept nogmaals het belang van het snel tot stand komen van dit draaiboek.

Tijdens een pandemie zal het vaccineren van risicogroepen een belangrijke rol spelen. Omdat echter niet te verwachten is dat bij het uitbreken van een pandemie op korte termijn grote hoeveelheden vaccin beschikbaar zullen komen, zal het beschikbare vaccin in eerste instantie moeten worden verdeeld onder de groepen met de hoogste prioriteit. In 1978 heeft de Gezondheidsraad zich reeds gebogen over prioritering van medisch geïndiceerde risicogroepen in het kader van het rapport over vaccinatie tegen het 'New Jersey'- en 'USSR'-virus. Graag zou ik u willen vragen de prioritering uit 1978 in het licht van de nieuwe ontwikkelingen bij te stellen en te verfijnen

Tevens zou ik u willen vragen om mij te informeren of het wenselijk is om vooruitlopend op het gereed komen van influenza-vaccin ten tijde van een epidemie, aan enkele risicogroepen pneumokokkenvaccin aan te bieden om hen tegen co-infectie met pneumokokken te beschermen.

Ik verzoek u mij op korte termijn hierover rapport uit te brengen.

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr AM Dingemans-Dumas, *voorzitter*
medisch-microbioloog; Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst,
Rotterdam
 - dr ECJ Claas
viroloog; Universiteit Leiden
 - dr HJM Cools
hoogleraar verpleeghuisgeneeskunde; Universiteit Leiden
 - dr J Desmyter
emeritus hoogleraar virologie; Universiteit Leuven (België)
 - dr R van Furth
emeritus hoogleraar interne geneeskunde, in het bijzonder infectieziekten;
Universiteit Leiden
 - dr ThME Govaert
huisarts; Stein
 - mevr dr Ir ML Heijnen, *adviseur* (vanaf 1-4-99)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr J Huisman
emeritus hoogleraar epidemiologie en bestrijding infectieziekten; Erasmus
Universiteit Rotterdam
 - dr JHM Nieuwenhuijs, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
-

- dr RF Rimmelzwaan
viroloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr MJW Sprenger, *adviseur* (tot 1-4-99)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- JK van Wijngaarden, arts, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
- drs J Sekhuis, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag