
Vaccinatie tegen kinkhoest





Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies over vaccinatie tegen kinkhoest
Uw kenmerk : GZB/GZ 2.108.780
Ons kenmerk : 2061/HH/693-L1
Bijlagen : 1
Datum : 7 april 2004

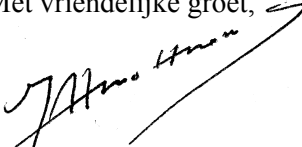
Mijnheer de minister,

Bij brief van 29 september 2000 vroeg uw ambstvoorganger de Gezondheidsraad te adviseren over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma. In dat kader bied ik u hierbij het advies 'Vaccinatie tegen kinkhoest' aan. Het advies is opgesteld door de commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma en getoetst door de Beraadsgroep Infectie en Immuniteit en door de Beraadsgroep Geneeskunde.

De complexiteit van de materie blijkt uit het gegeven dat nu opnieuw een advies van de Gezondheidsraad nodig is, na eerdere adviezen in 1997 en 2000. Ook expliciteert de commissie diverse onzekerheden en lacunes in de kennis. De commissie komt evenwel tot een helder advies voor de vaccinatie van zuigelingen, met gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin. Ik onderschrijf dat advies. Net als de commissie acht ik het van groot belang dat Nederlandse burgers er op kunnen vertrouwen dat de in het Rijksvaccinatieprogramma gebruikte vaccins voldoen aan hoge eisen van werkzaamheid en veiligheid.

Terwijl dit advies het vaccinatieprogramma in ons land betreft, wijs ik nog op een ander aspect dat door de commissie kort genoemd wordt. Het aantal voor de ontwikkelingslanden beschikbare vaccins is sterk afgenomen en van de wel beschikbare vaccins is een toenemend deel te duur voor veel landen in de Derde Wereld. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie signaleert dit probleem, dat in die landen niet alleen een bedreiging vormt voor de bestrijding van kinkhoest, maar ook van andere ziekten waartegen de basisvaccinatie zich richt. Dit inzicht kan van belang zijn voor het Nederlandse beleid op het gebied van de ontwikkelingssamenwerking.

Met vriendelijke groet,



prof. dr JA Knottnerus

Vaccinatie tegen kinkhoest

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/04, Den Haag, 7 april 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/04.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Vaccination against pertussis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-516-6

Inhoud

Samenvatting *9*

Summary *13*

1 Inleiding *17*

1.1 Aanleiding *17*

1.2 Adviesvraag *18*

1.3 Werkwijze *19*

1.4 Opzet van het advies *19*

2 Toename van kinkhoest in Nederland en het buitenland *21*

2.1 Geschiedenis van kinkhoestvaccinatie *21*

2.2 Epidemiologie in Nederland *24*

2.3 Epidemiologie in het buitenland *31*

2.4 Vergelijking *32*

3 Oorzaken van de toename *35*

3.1 Afnemende immuniteit *35*

3.2 Verminderde effectiviteit van het vaccin *39*

3.3 Conclusie *46*

4	Criteria voor de vaccinkeuze	47
4.1	Effectiviteit	48
4.2	Bijwerkingen	50
4.3	Nieuwe gegevens over de immunologie van kinkhoest	55
4.4	Belang van nationale vaccinproductie	60
4.5	Beschikbaarheid van specifieke combinatievaccins	61

5	Toetsing van scenario's voor vaccinatie van zuigelingen	63
5.1	Referentiescenario	63
5.2	Tijdelijk inkopen los kinkhoestvaccin	65
5.3	Tijdelijk inkopen van bestaande DKTPHib-vaccins	66
5.4	Tijdstip van toediening voor booster	67
5.5	Doelmatigheid van het voorkeursscenario	67
5.6	Conclusie	69

6	Beoordeling van aanvullende maatregelen	71
6.1	Vaccinatie van de moeder en vervroeging van de vaccinatieleeftijd	71
6.2	Vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen	73
6.3	Conclusie	74

7	Dilemma's en aanbevelingen	75
7.1	Vijf dilemma's	75
7.2	Aanbevelingen	77

	Literatuur	81
--	------------	----

	Bijlagen	89
A	Adviesaanvraag	91
B	Commissie en geraadpleegde deskundigen	93
C	Samenstelling, antistofrespons, effectiviteit en bijwerkingen van kinkhoestcombinatievaccins	97

Samenvatting

Vraagstelling

In dit advies bespreekt de Commissie Herziening Rijksvaccinatieprogramma welke maatregelen gewenst zijn om de kinkhoestvaccinatie in Nederland te verbeteren. De Gezondheidsraad adviseerde eerder over kinkhoestvaccinatie in 1997 en 2000.

Toename van kinkhoest in Nederland

Sinds 1996 is het aantal gevallen van kinkhoest in Nederland toegenomen, hoewel vrijwel alle kinderen tegen deze ziekte worden ingeënt. Op dit moment worden jaarlijks 4000 à 8000 gevallen van kinkhoest gemeld, voor het overgrote deel bij jonge gevaccineerde kinderen. Tussen de 250 en 500 kinderen worden in verband met kinkhoest opgenomen in een ziekenhuis. Sinds 1996 hebben zich, voor het eerst sinds jaren, ook weer sterfgevallen voorgedaan als gevolg van kinkhoest.

Ook in andere landen is een toename te zien. Er zijn echter belangrijke verschillen in de leeftijden van de patiënten. In het buitenland wordt vooral een toename waargenomen onder oudere kinderen, volwassenen en zuigelingen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn. In Nederland daarentegen deed de epidemie in 1996-1997 zich voor onder mensen van alle leeftijden, waaronder ook gevaccineerde jonge kinderen.

Oorzaken van de toename

Hoe is de toename in Nederland te verklaren? Een verandering in het vaccin is niet waarschijnlijk, vanwege de leeftijdsverdeling van kinkhoestpatiënten. Als het vaccin veranderd zou zijn, bijvoorbeeld door een probleem in de productie, zou de toename zich namelijk eerst hebben voorgedaan bij recent gevaccineerde, jonge kinderen en pas daarna geleidelijk in de andere leeftijdsklassen.

Wel is aannemelijk dat in Nederland de kinkhoestbacterie zodanig veranderd is dat het vaccin veel minder effectief is geworden. In het buitenland is dat, voor zover bekend, niet het geval. De Nederlandse uitzonderingspositie is mogelijk verklaarbaar uit de specifieke eigenschappen van het hier gebruikte vaccin. Dit bevat namelijk lage gehalten van de belangrijke antigenen pertussistoxine en pertactine.

In Nederland draagt daarnaast een algemeen verschijnsel, dat zich in verscheidene landen voordoet, bij aan de toename van ziektegevallen. Vaccinatie van jonge kinderen leidt tot afname van de circulatie van de bacterie in de bevolking. Oudere kinderen en volwassenen komen daardoor minder met de bacterie in aanraking. Hernieuwde blootstelling, die nodig is om de weerstand op peil te houden, komt dan te laat. Het gevolg daarvan is afnemende immuniteit en meer ziektegevallen onder oudere kinderen en volwassenen. Ook zuigelingen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn lopen daardoor een groter risico op besmetting. Dit model van afnemende immuniteit is in overeenstemming met epidemiologische en immunologische bevindingen en wordt door internationale waarnemers gezien als de belangrijkste verklaring voor de internationaal veranderende epidemiologie van kinkhoest.

Advies

De commissie heeft verschillende scenario's overwogen ter verbetering van de bescherming van jonge kinderen. Zij adviseert het scenario te volgen waarin zo snel mogelijk wordt overgegaan op het gebruik van een acellulair combinatievaccin. Naar verwachting kunnen aanzienlijk meer gevallen van kinkhoest bij jonge kinderen hierdoor vermeden worden. Dit alternatief heeft bovendien een gunstiger verhouding van werkzaamheid versus bijwerkingen dan het huidige cellulaire vaccin.

Cellulaire kinkhoestvaccins veroorzaken zelden of nooit ernstige bijwerkingen met blijvende lichamelijke gevolgen. Ook de frequentie van als 'zeer belastend' gedefinieerde bijwerkingen is relatief gering, gemiddeld 1,4 procent. Bij acellulaire vaccins komen zeer belastende bijwerkingen echter voor in maar 0,3 procent van de gevallen. Door over te schakelen op een acellulair vaccin zouden jaarlijks, naast talrijke 'overige bijwerkingen' dus ongeveer 8000 gevallen van zeer belastende bijwerkingen vermeden kunnen worden.

Omdat een acellulair combinatievaccin op dit moment nog niet geproduceerd kan worden door het Nederlands Vaccin Instituut, adviseert de commissie tijdelijk in te kopen bij een andere producent. Zij acht het namelijk van groot belang dat Nederlandse burgers er op kunnen vertrouwen dat de in het Rijksvaccinatieprogramma gebruikte vaccins voldoen aan hoge eisen van werkzaamheid en veiligheid. Vanwege de tijdelijke onderbreking van de vaccinproductie door het Nederlands Vaccin Instituut adviseert de commissie maatregelen te treffen om de expertise te behouden en de zelfstandige vaccinproductie in Nederland op langere termijn niet in gevaar te brengen.

Naast een goede zuigelingenvaccinatie zijn aanvullende maatregelen nodig om baby's die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn beter te beschermen tegen kinkhoest. In het kader van dit advies kon de commissie deze maatregelen echter niet uitputtend bespreken. Wel beveelt zij aan onderzoek te laten doen naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen in Nederland. In een volgend advies zal de commissie nader ingaan op die aanvullende maatregelen, zoals gerichte vaccinatie van bepaalde groepen oudere kinderen en volwassenen.

Tenslotte beveelt de commissie aan fundamenteel onderzoek te bevorderen naar de immunologie van kinkhoest ten behoeve van de ontwikkeling van toekomstige kinkhoestvaccins.

Summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination against pertussis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/04

Question posed

In this advisory report, the National Vaccination Programme Review Committee addresses the measures needed to improve pertussis vaccination in the Netherlands. The Health Council previously issued advisory reports on pertussis vaccination in 1997 and 2000.

Increasing incidence of pertussis in the Netherlands

Since 1996, the number of cases of pertussis in the Netherlands has increased, even though virtually all children have been immunised against this disease. Currently, four to eight thousand cases of pertussis are reported each year, mainly in young vaccinated children. Between 250 and 500 children are admitted to hospital in connection with pertussis. Since 1996, for the first time in many years, deaths have occurred as a result of pertussis.

Increases have also been observed in other countries. However, there are significant differences in terms of the ages of the patients in question. Elsewhere, the increase primarily affects adults, older children and infants who have either not yet been vaccinated or have not completed their course of vaccination. In the Netherlands, the 1996-1997 epidemic affected people in all age groups, including young children who had been vaccinated.

Causes of the increase

What is the reason for the increase seen in the Netherlands? Given the age range of pertussis patients, it is unlikely that a change in the vaccine is responsible. This is because the first effect of any change in the vaccine (arising from production problems, for example) would be an increased incidence in recently vaccinated young children. Only later would other age groups gradually follow suit.

A more plausible explanation is that the vaccine's effectiveness has been impaired by selection of non-vaccine-related strains of the pertussis bacterium in the Netherlands. To the best of our knowledge, this problem has not been encountered in other countries. The Netherlands' unique position in this respect may be due to the specific characteristics of the vaccine used here. This contains low levels of the major antigens pertussis toxin and pertactin.

In the Netherlands, as in various other countries, there is a general phenomenon at work that contributes to the increased incidence of this disease. The vaccination of young children leads to a decline in the circulation of *Bordetella pertussis* within the population. As a result, older children and adults are exposed to the bacterium less often. Immunity, which would otherwise be boosted by early re-exposure, then starts to wane. Subsequent reinfection then results in a greater incidence of disease among older children and adults. This in turn means that infants who have either not yet been vaccinated or have not completed their course of vaccination are also at greater risk of infection. This model of waning immunity is in keeping with epidemiological and immunological findings. Observers throughout the world consider it to be the best explanation for the changing epidemiology of pertussis at international level.

Advisory report

The Committee has considered a range of scenarios for improving the protection of young children. It recommends a scenario involving the fastest possible transition to the use of an acellular, combined DTPPHib vaccine (against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and infections with *Haemophilus influenzae* type b). It is anticipated that this will substantially reduce the present incidence of pertussis cases in young children. This option is also better than the current whole-cell vaccine in terms of the balance between efficacy and adverse reactions.

Whole-cell pertussis vaccines rarely or never cause serious adverse reactions with lasting physical effects. Also, the frequency of so-defined 'very distressing adverse reactions' is relatively small, about 1.4 percent. With use of acellular vaccines, however, these reactions occur in only 0.3 percent of cases on average. It is estimated that switch-

ing to an acellular vaccine will lead to more than 8000 fewer cases of very distressing adverse reactions per annum, and to many fewer instances of 'other adverse reactions'.

Until the Netherlands Vaccine Institute is capable of producing an acellular, combined vaccine, the Committee recommends that an alternative source of supply be used. The Committee feels that Dutch citizens must be able to feel confident that the vaccines used in the National Vaccination Programme meet strict requirements with regard to efficacy and safety. The Committee recommends that various measures be taken in connection with the temporary suspension of DTPPHib vaccine production by the Netherlands Vaccine Institute. The aim is to retain expertise and to avoid jeopardising the long-term prospects for independent vaccine production in the Netherlands.

Besides effective infant vaccination, additional measures are needed to ensure that babies who have either not yet been vaccinated or have not completed their course of vaccination are better protected against pertussis. However, the context of this advisory report precluded exhaustive discussions of such measures. The Committee nevertheless recommends that research be carried out into the sources of infections in very young infants in the Netherlands. The Committee will further explore these additional measures, such as targeted vaccination for specific groups of older children and adults, in the context of a subsequent advisory report.

Finally, the Committee recommends that support be given to fundamental research into the immunology of pertussis. This would benefit the development of future pertussis vaccines.

Inleiding

1.1 Aanleiding

In 1996 werd in Nederland een sterke toename van het aantal gevallen van kinkhoest geconstateerd. Naar aanleiding daarvan bracht de Gezondheidsraad op 7 mei 1997 en 28 juni 2000 advies uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over vaccinatie tegen deze ziekte.^{1,2} De raad concludeerde dat het toenmalige vaccinatieschema kinderen onvoldoende bescherming bood tegen kinkhoest, maar kon daarvoor op basis van de beschikbare gegevens nog geen precieze oorzaak geven. Wel werd een aantal aanbevelingen gedaan. Mede op advies van de raad is:

- de surveillance van kinkhoest geïntensiveerd
- de minimale sterkte van de kinkhoestcomponent van het DKTP-vaccin verhoogd van 4 tot 7 Internationale Eenheden per humane dosis (ingevoerd per december 1997)
- de productie van het vaccin gewijzigd om een hoger gehalte aan pertussistoxine in het vaccin te verkrijgen (ingevoerd per begin 1998)
- de aanbevolen leeftijd voor toediening van de eerste dosis vaccin verlaagd van drie naar twee maanden (ingevoerd per 1 januari 1999), en
- een booster met een acellulair vaccin ingevoerd op de leeftijd van vier jaar (ingevoerd per 1 juli 2001).

De raad beval voorts aan om hoge prioriteit te geven aan de ontwikkeling van een DKTP-vaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent. Een dergelijk vaccin zou geba-

seerd moeten zijn op het toen nog door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM) maar thans door het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) geproduceerde vaccin. Daarbij zou de cellulaire kinkhoestcomponent vervangen worden door een bewezen effectief en veilig acellulair kinkhoestvaccin van een industriële partner. De raad hechtte groot belang aan het Nederlandse onderzoek naar varianten van de bacterie, *Bordetella pertussis*, en beval aan het te versterken.

Eind 2003 bevindt het aantal gevallen van kinkhoest zich nog steeds op een verhoogd niveau, met epidemische pieken om de twee à drie jaar (voor de laatste maal in 2001). Wel lijkt een eerste effect van de in 2001 ingevoerde booster met acellulair kinkhoestvaccin op vierjarige leeftijd zichtbaar. Mogelijk is een lichte verbetering in de vaccineffectiviteit opgetreden ten gevolge van de versterking van het cellulaire kinkhoestvaccin in begin 1998. De ziektelast als gevolg van kinkhoest is echter nog aanzienlijk, met name onder zuigelingen die te jong zijn om voor vaccinatie in aanmerking te komen.

Voor de basisvaccinatie van de zuigelingen wordt op dit moment nog gebruik gemaakt van het cellulaire vaccin. De ontwikkeling van een nieuw combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent door het NVI, in samenwerking met industriële partners, heeft vertraging opgelopen. Invoering van een dergelijk vaccin was voorzien in 2004, maar zal op zijn vroegst plaatshebben in 2007.³

Dit zijn de belangrijkste ontwikkelingen sinds de advisering uit 2000. Intussen zijn ook nieuwe inzichten gepubliceerd in het functioneren van het aangeboren immuunsysteem die relevant zijn voor vaccinatie tegen kinkhoest. Dit alles was voor de Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma aanleiding om vaccinatie tegen kinkhoest opnieuw te beoordelen.

1.2 Adviesvraag

Dit advies valt binnen het kader van de brede adviesaanvraag over het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (bijlage A). Het is opgesteld door de Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma, die op 13 juni 2001 is ingesteld door de voorzitter van de Gezondheidsraad. De commissie adviseert voor een periode van vijf jaar over het RVP (bijlage B).

De commissie heeft zich in dit advies de volgende hoofdvraag gesteld:

- Welke maatregelen zijn gewenst om het aantal gevallen van kinkhoest bij kinderen van vijf jaar en jonger te reduceren?

Om deze vraag te beantwoorden wordt een zestal deelvragen besproken:

- 1 Hoe is de huidige ontwikkeling van het aantal gevallen van kinkhoest in Nederland en in het buitenland?
- 2 Wat zijn de oorzaken voor de toename van het aantal gevallen van kinkhoest in Nederland en in het buitenland?
- 3 Welke criteria gebruikt de commissie voor het toetsen van vaccinatiescenario's?
- 4 Hoe oordeelt de commissie over mogelijke vaccinatiescenario's?
- 5 Welk vaccinatiescenario adviseert de commissie?
- 6 Welke andere maatregelen adviseert de commissie?

1.3 Werkwijze

Ter beantwoording van de vragen heeft de commissie in eerste instantie de wetenschappelijke literatuur bestudeerd. Daarnaast heeft zij hoorzittingen georganiseerd voor vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Nederlands Vaccin Instituut (NVI). Ook heeft de commissie deskundigen geraadpleegd in binnen- en buitenland (bijlage B). Doel van de hoorzittingen en de consultaties was om zo breed mogelijk geïnformeerd te zijn over mogelijke interpretaties van de wetenschappelijke gegevens over de oorzaken van de toename van gevallen van kinkhoest in Nederland en in het buitenland, de veiligheid en de effectiviteit van vaccinatiescenario's en de huidige en toekomstige beschikbaarheid van vaccins.

1.4 Opzet van het advies

Eerst wordt in hoofdstuk 2 in kaart gebracht hoe het vóórkomen van kinkhoest zich recent heeft ontwikkeld in Nederland en in het buitenland. Het hoofdstuk sluit af met een vergelijking van de toename, die in een aantal landen minder groot en anders van karakter blijkt dan in Nederland. In hoofdstuk 3 wordt gezocht naar de oorzaken voor de toename, zowel in Nederland als in het buitenland. Twee oorzaken worden bekeken: 1) afnemende immuniteit onder oudere kinderen en volwassenen en 2) veranderingen in het voorkomen van verschillende bacteriestammen waardoor het vaccin minder effectief is. Genetische varianten spelen in Nederland waarschijnlijk een rol bij de toename van kinkhoest. In het buitenland zijn daarvoor geen of slechts beperkte aanwijzingen gevonden. In hoofdstuk 4 geeft de commissie aan welke criteria zij hanteert bij het beoordelen van vaccinatiescenario's, en hoe zij die criteria weegt ten opzichte van elkaar. Hoofdstuk 5 bevat vervolgens de beoordeling van de scenario's voor de vaccinatie van zuigelingen. Maar om de huidige toename in te dammen kan het daar niet bij blijven. Daarom worden in hoofdstuk 6 ook de mogelijkheden voor vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen verkend. Hoofdstuk 7 begint met een overzicht van de dilemma's die de commissie

tegenkwam in haar beraadslagingen. In het tweede deel van het hoofdstuk staan ten slotte alle aanbevelingen van de commissie bij elkaar, zowel over vaccinatie als over benodigd verder onderzoek.

Toename van kinkhoest in Nederland en het buitenland

2.1 Geschiedenis van kinkhoestvaccinatie

Kinkhoest is een zeer besmettelijke ziekte van de luchtwegen, veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis*, die vooral bij zeer jonge kinderen een zeer ernstig en soms zelfs fataal beloop kan hebben. De ziekte wordt gekenmerkt door aanvallen van giepende hoestbuien met een kenmerkend, blaffend geluid. De aanvallen kunnen zo ernstig zijn dat kinderen erin dreigen te stikken. Het beloop van de ziekte is langdurig. De ziekte wordt daarom wel de honderd-dagenhoest genoemd.

Pas vanaf de zestiende eeuw wordt kinkhoest als afzonderlijke ziekte beschreven. Misschien werd het ziektebeeld daarvoor onder de influenza geschaard. Omdat het klinische beeld echter zeer kenmerkend is, is het ook denkbaar dat het voordien niet bestond en dat de verwekker van kinkhoest in de zestiende eeuw is overgesprongen van een dierlijk reservoir naar de mens.

Behalve door *Bordetella pertussis* kan kinkhoest ook veroorzaakt worden door de verwante bacterie *Bordetella parapertussis*. Deze bacterie is verantwoordelijk voor ongeveer vier procent van de gevallen van kinkhoest in Nederland.⁴

Cherry schat het aantal gevallen van kinkhoest in het prevaccinatietijdperk in de Verenigde Staten op 872 per 100 000 mensen per jaar, waarbij de gevallen zich overwegend voordeden bij kinderen jonger dan vijf jaar. Waarschijnlijk werden in werkelijkheid zo goed als hele jaarklassen jongere kinderen ziek. Gemiddeld stierven in de VS 7300 kin-

deren per jaar aan kinkhoest, maar dat aantal begon al te dalen vóór de introductie van antibiotica en vaccins.⁵

Spoedig nadat het Bordet en Gengou in 1906 gelukt was om de bacterie te kweken, verschenen de eerste ruwe vaccins. Een eerste vaccin werd in de Verenigde Staten toegelaten in 1914. In 1948 kwam het eerste combinatievaccin met difterie- en tetanus-toxoid (DKT) beschikbaar, waarna grootschalige vaccinatie in de VS een aanvang nam.

Vanaf ongeveer 1950 zijn in vele landen programma's voor vaccinatie van kinderen tegen kinkhoest ingevoerd. Vóór de invoering van grootschalige vaccinatie deden ernstige gevallen van kinkhoest zich vrijwel uitsluitend voor bij kinderen jonger dan vijf jaar. Vaccinatie is dan ook in de eerste plaats ingevoerd om deze jonge kinderen te beschermen.

In Nederland werden zuigelingen vanaf 1953 gevaccineerd tegen kinkhoest, waarbij men gebruik maakte van een DKT-vaccin geproduceerd door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (RIV). In Nederland bedroeg de sterfte ten gevolge van kinkhoest aan het begin van de twintigste eeuw nog ongeveer 1000 gevallen per jaar. In het begin van de jaren '50, voor de introductie van vaccinatie, was dit teruggelopen tot ruim honderd sterfgevallen per jaar. In 1955 kwamen nog 30 sterfgevallen ten gevolge van kinkhoest voor in de statistieken, over de gehele periode 1964 tot en met 1995 in totaal nog slechts zes.⁶ Alhoewel het aantal ziekte- en sterfgevallen al vanaf het begin van de twintigste eeuw een dalende trend vertoonde, hebben vaccinatieprogramma's deze daling wel versneld.

De ontwikkeling van vaccins met een goede balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen heeft vanaf het eerste begin voor grote uitdagingen gezorgd.

Zo zijn er in de geschiedenis van vaccinatie tegen kinkhoest nogal wat voorbeelden van vaccins met een matige werkzaamheid. Dit was bijvoorbeeld het geval in Zweden in de tweede helft van de jaren '70 van de vorige eeuw,⁷ in het Verenigd Koninkrijk vóórdat men er in 1982 toe overging uitsluitend het zeer effectieve vaccin van Evans-Wellcome te gebruiken⁸ en in Canada in het begin van de jaren '90.⁹ In Noorwegen deed zich in de tweede helft van de jaren '90 een epidemische verheffing van kinkhoest voor. Het is daarbij niet duidelijk of er sprake is van een daling van de vaccineffectiviteit. Het daar gebruikte cellulaire vaccin zou tot de leeftijd van vijf jaar een goede bescherming geven, maar is sinds 1998 vervangen door een acellulair vaccin.¹⁰ Dat de werkzaamheid van vaccins sterk varieert, blijkt ook uit vergelijkend onderzoek.¹¹ De oorzaken van dit vacinfalen zijn meestal niet bekend. Het zou kunnen gaan om vaccins die sowieso een matige werkzaamheid hebben, om productieproblemen – waarschijnlijk de oorzaak in Zweden –, en om veranderingen in de bacterie waardoor het vaccin minder effectief is. De laatste mogelijkheid, die van genetische varianten, wordt besproken in paragraaf 3.2.

Een nadeel van de traditionele kinkhoestvaccins, die gemaakt worden van gedode, hele bacteriën met daarin veel antigenen, is dat ze relatief vaak bijwerkingen veroorzaken. Daarom heeft men geprobeerd het productieproces zo aan te passen dat het vaccin een laag gehalte bevat van de stoffen die verantwoordelijk worden geacht voor de bijwerkingen. Een probleem daarbij is dat het vaak niet precies bekend is welke stoffen gunstig zijn voor de weerstand en welke de bijwerkingen veroorzaken. Voor zover het mogelijk is een duidelijke scheidslijn te trekken, is het bovendien moeilijk de ongunstige stoffen uit het vaccin te verwijderen en daarbij de gunstige stoffen te behouden.

Nog in 1970 werd de zogenoemde histaminesensibiliserende factor (HSF) in onderzoek bij het RIV verantwoordelijk gehouden voor de bijwerkingen en werd een HSF-vrij vaccin bereid.¹² Naar later bleek is HSF echter synoniem met pertussistoxine, dat belangrijk is voor de bescherming. Het HSF-vrije vaccin is niet in de bevolking ingevoerd. Het vaccin dat wel gebruikt wordt bevat echter eveneens een laag gehalte aan pertussistoxine. Verschillen in productiewijze zijn er waarschijnlijk voor verantwoordelijk dat het Franse cellulaire vaccin, dat gebaseerd is op dezelfde bacteriestammen als het Nederlandse, vergeleken met het Nederlandse vaccin wel een hoog niveau aan antistoffen tegen pertussistoxine opwekt. Datzelfde geldt ook met betrekking tot de antistofniveaus die beide vaccins opwekken tegen pertactine. Pertactine is waarschijnlijk, net als pertussistoxine, belangrijk voor effectieve bescherming tegen kinkhoest.

Alhoewel de werkzaamheid van cellulaire vaccins sterk varieerde, was de frequentie van kinkhoest in de jaren '70 van de vorige eeuw toch zo laag geworden, dat de bijwerkingen van de vaccins op de voorgrond kwamen te staan. In verschillende landen ontstond een publieke discussie over de voor- en nadelen van vaccinatie. Bijvoorbeeld in Zweden stopte men daarom in 1979 de algemene vaccinatie in de bevolking. Ook in Engeland daalde de vaccinatiegraad sterk, overigens met als gevolg een sterke toename van het aantal gevallen van kinkhoest en 36 sterfgevallen onder kinderen.^{13,14}

De gebrekkige acceptatie van cellulaire vaccins in sommige landen heeft de ontwikkeling van een nieuw soort vaccin bevorderd. Dat is niet langer gebaseerd op dode hele bacteriën, maar op eiwitcomponenten ervan: de zogeheten acellulaire vaccins. Deze acellulaire vaccins bevatten in verschillende combinaties pertussistoxine (PT), pertactine (PRN), filamenteus hemagglutinine (FHA) en fimbriae (FIM). Ze veroorzaken minder bijwerkingen dan cellulaire vaccins. In grootschalige onderzoeken zijn goede acellulaire vaccins ongeveer even effectief gebleken als goede cellulaire vaccins. Inmiddels zijn de meeste westerse landen overgegaan op acellulaire vaccins. In Nederland wordt nog steeds een cellulair vaccin gebruikt.

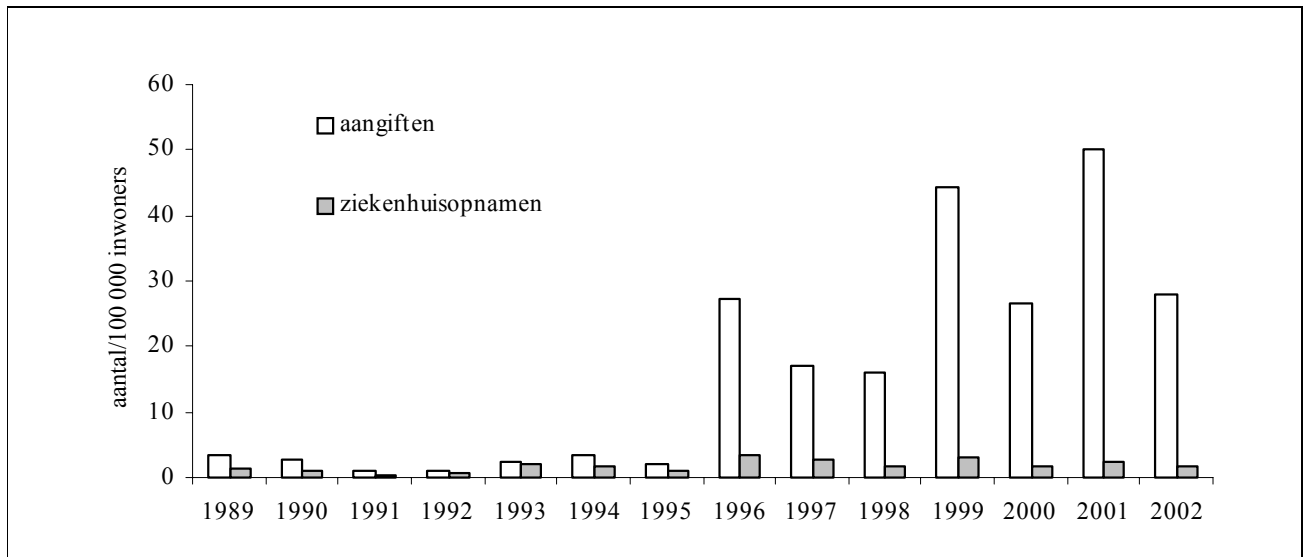
2.2 Epidemiologie in Nederland

Situatie tot 1996

De vaccinatiegraad in Nederland bedroeg in 1958 naar schatting 60 procent en was in 1962 al opgelopen tot ongeveer 90 procent.¹⁵ Op dit moment bedraagt de vaccinatiegraad naar schatting 96 procent.* De vaccineffectiviteit was tot 1996 hoog (tabel 4, hieronder). Tussen 1964 en 1996 deden zich nog slechts sporadisch sterfgevallen door kinkhoest voor. In deze hele periode gaat het om zes gevallen.⁶

Epidemie in 1996-1997

In 1996 deed zich in Nederland een plotse epidemie voor van kinkhoest. Figuur 1 laat de toename duidelijk zien:



Figuur 1 Incidentie van kinkhoest per 100 000 inwoners op basis van aangiften en ziekenhuisopnamen, Nederland, 1989-2002 (bron: RIVM).

* De vaccinatiegraad voor het difterie-, kinkhoest-, tetanus- en poliovaccin (DKTP) bedraagt 97 procent. Naar schatting kiest 1 procent van de ouders voor het DTP-combinatievaccin, zonder kinkhoestcomponent.

De precieze cijfers staan weergegeven in tabel 1:

Tabel 1 Absoluut aantal aangiften van kinkhoest en ziekenhuisopnamen vanwege kinkhoest en verhouding tussen ziekenhuisopnamen en aangiften, Nederland, 1989-2002 (bron: RIVM).

Jaar	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Ziekenhuisopnamen	221	157	82	101	288	276	162	513	436	282	509	247	397	261
Aangiften	523	397	145	160	346	519	341	4231	2671	2508	6980	4229	8030	4504
Verhouding	0,42	0,40	0,57	0,63	0,83	0,53	0,48	0,12	0,16	0,11	0,07	0,06	0,05	0,06

Deze epidemie is eerder gedetailleerd beschreven en geanalyseerd.¹⁶⁻¹⁹ De toename van kinkhoest bleek niet verklaard te kunnen worden uit veranderingen in de registratiemethode. Het gaat om gevallen van kinkhoest die voldoen aan een strikte casusdefinitie waarvan zowel typische kinkhoestsymptomen als laboratoriumbevestiging deel uitmaken. Het gaat dus om een echte epidemie. De overgrote meerderheid van de gevallen deed zich bovendien voor bij gevaccineerde kinderen. Kennelijk is de effectiviteit van het vaccin plotseling minder groot geworden.

In 2003 is het aantal gevallen van kinkhoest nog altijd verhoogd ten opzichte van de periode voor 1996. Het lijkt erop dat er sinds 1996-1997 elke twee à drie jaar een toename te zien is. Epidemische jaren waren 1996, 1999 en 2001. Dit patroon doet zich zowel voor bij de aangiften als bij ziekenhuisopnamen.

Toename per leeftijdscategorie

Hoe ziet de verdeling van het aantal kinkhoestgevallen per leeftijdscategorie eruit? In tabel 2 is de incidentie sinds 1996 uitgesplitst naar leeftijd. Uit de tabel blijkt dat de toename in 1996 zich voordeed in alle leeftijdsgroepen. De toename was relatief klein onder kinderen beneden de leeftijd van een jaar (4 maal) en relatief groot in de leeftijdsklassen 10-14 jaar en 15-19 jaar (20 maal).

De hoge incidentie onder jonge kinderen met een piek op de leeftijd van 4 tot 6 jaar is uitzonderlijk. In andere landen ligt de piek meestal later, zoals in Australië, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk²⁰⁻²³ Alleen Canada had bij de epidemie die daar optrad in het begin van de jaren '90 een vergelijkbare leeftijdsverdeling.⁹

Tabel 2 Leeftijdsspecifieke incidentie van kinkhoestaangiften per 100 000, 1989-2002 (bron: RIVM).

Leeftijd (jaren)	1989-1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
0	36.9	160.4	112.0	69.7	153.7	104.6	181.6	105.4
1-4	12.0	152.4	90.1	91.9	186.4	124.8	211.1	82.2
5-9	12.6	162.0	84.0	93.4	254.0	145.8	302.4	155.7
10-14	3.8	57.1	33.0	28.7	94.5	45.1	93.3	62.0
15-19	0.5	10.3	8.4	5.4	28.1	14.1	27.3	25.4
≥ 20	0.3	4.4	4.6	3.5	12.8	8.4	15.1	10.1
Totaal	2.3	27.1	17.1	16.0	44.2	26.6	50.2	28.0

Toename van sterfte

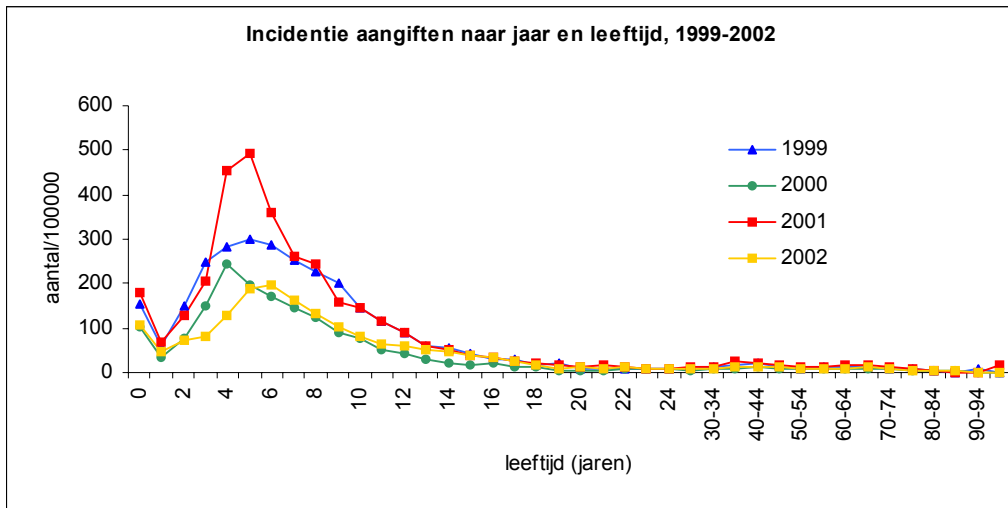
De sterfte ten gevolge van kinkhoest was in Nederland na invoering van vaccinatie in 1953 zo goed als verdwenen. Sinds 1996 hebben zich echter weer 8 sterfgevallen voorgedaan, vrijwel uitsluitend (7 gevallen) bij kinderen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd waren (bron: CBS). De sterfte onder deze zeer jonge zuigelingen duidt op een versterkte circulatie van de bacterie in de bevolking. In buitenlands onderzoek bleek dat niet alle sterfgevallen door kinkhoest bij zeer jonge zuigelingen als zodanig herkend worden.^{24,25}

Invloed van boostervaccinatie sinds 2001

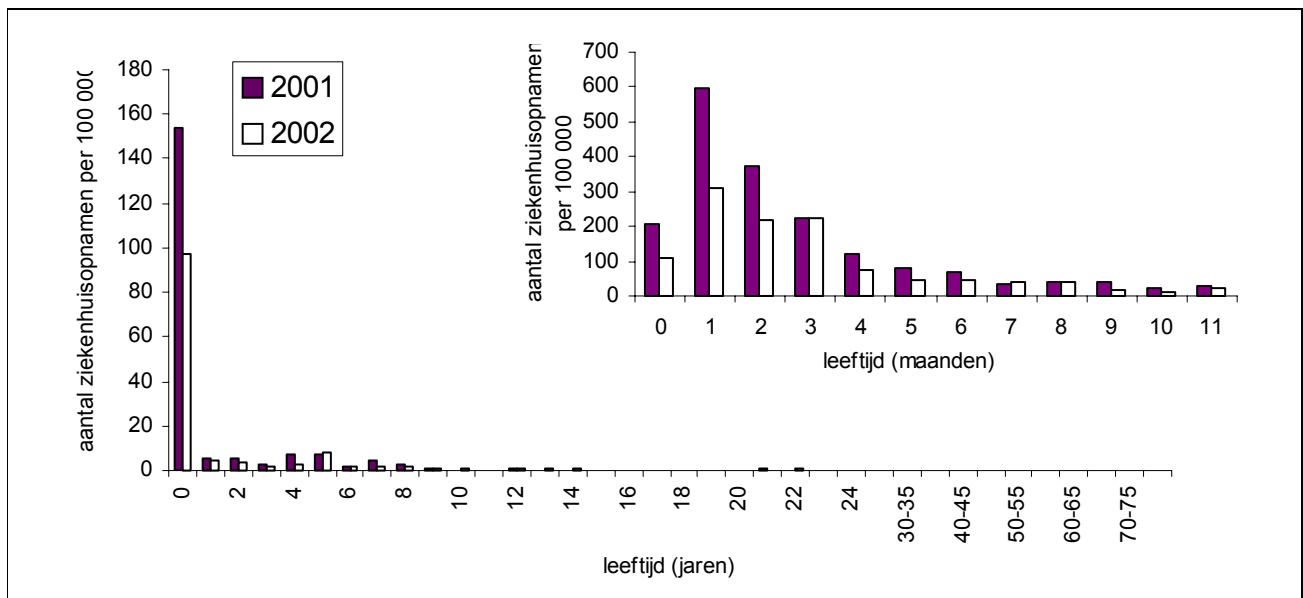
In juli 2001 is een boostervaccinatie met acellulair vaccin ingevoerd op vierjarige leeftijd. Een eventueel effect daarvan kon voor het eerst in 2002 zichtbaar zijn (figuur 2). De leeftijdsspecifieke incidentie onder kinderen van vier jaar en ouder was in 2002 inderdaad aanmerkelijk lager dan in 2001. Maar omdat 2001 een epidemisch jaar was, is het juist om de incidentie in 2002 te vergelijken met die in 2000. In dat geval blijkt de incidentie specifiek lager onder drie- en vierjarigen. In alle overige leeftijdsgroepen was de incidentie in 2002 iets hoger dan in 2000.

Ziekenhuisopnamen

In figuur 3 is het aantal personen dat vanwege kinkhoest in een ziekenhuis moest worden opgenomen weergegeven naar leeftijd voor het epidemische jaar 2001 en voor 2002. Het overgrote deel van de ziekenhuisopnamen betreft kinderen jonger dan een half jaar die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn.



Figuur 2 Leeftijdsspecifieke incidentie 1999-2002 voor aangiften (bron: RIVM).



Figuur 3 Aantal ziekenhuisopnamen naar leeftijd in jaren en maanden per 100 000 in betreffende leeftijdsgroep in 2001 en 2002 (bron: RIVM).

In tabel 3 is het aantal ziekenhuisopnamen voor een reeks opeenvolgende jaren berekend per 100 000 personen in een leeftijdsklasse. Uit de tabel blijkt dat de frequentie van ziekenhuisopnamen onder kinderen jonger dan een jaar in 2002 nog altijd verhoogd was ten opzichte van de periode 1989-1995. Onder kinderen van 1 tot 4 jaar oud was de frequentie gestabiliseerd. Onder kinderen van 5 tot 9 jaar was de frequentie nog altijd relatief hoog.

Tabel 3 Leeftijdsspecifieke incidentie van ziekenhuisopnamen in verband met kinkhoest per 100 000, 1989-2002 (bron: RIVM).

Leeftijd (jaren)	1989-1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
0	66.2	184.0	150.9	99.8	189.3	91.7	153.6	97.5
1-4	4.9	11.6	12.4	7.1	10.3	4.9	5.0	3.1
5-9	1.3	4.9	3.4	2.2	2.5	1.4	3.3	2.7
10-14	0.4	1.2	0.5	0.4	1.2	0.5	0.1	0.4
15-19	<0.1	0.3	0.0	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0
≥ 20	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.04	0.05
Totaal	1.2	3.3	2.8	1.8	3.2	1.6	2.5	1.6

Vaccineffectiviteit

De effectiviteit van het Nederlandse kinkhoestvaccin is niet in formele trials vergeleken met andere vaccins, maar is wel gebleken op het niveau van de bevolking. In tabel 4 zijn schattingen voor de vaccineffectiviteit weergegeven voor 1-4-jarigen over de periode 1981 tot en met 2002, berekend met de zogeheten screeningsmethode.* Ter vergelijking zijn schattingen gegeven voor het in Engeland gebruikte DKT-vaccin. Schattingen berekend met de screeningsmethode zijn weinig exact. De precieze getallen moeten terughoudend geïnterpreteerd worden, maar het is zeker mogelijk om trends te detecteren. Tot en met 1993 was de vaccineffectiviteit hoog, daarna is er sprake van een sterke daling. Interessant is dat zich ook in het midden van de jaren '80 een daling in de vaccineffectiviteit lijkt te hebben voorgedaan.

In tabel 5 zijn de schattingen voor het Nederlandse vaccin apart berekend voor één- tot vierjarigen. Bij eenjarige kinderen varieerde de geschatte vaccineffectiviteit, na een sterke dip in de voorafgaande periode tussen 1999 en 2002 tussen 63 en 78 procent. De door het vaccin verleende bescherming is waarschijnlijk van korte duur, want bij driejarigen was in 2002 de geschatte vaccineffectiviteit maar 54 procent, terwijl bij vierjarigen met behulp van de screeningsmethode geen effect aantoonbaar was.

*

$$\text{Vaccineffectiviteit} = \frac{\text{attack-rate bij ongevaccineerden} - \text{attack-rate bij gevaccineerden}}{\text{attack-rate bij ongevaccineerden}} \times 100$$

Tabel 4 Vaccineffectiviteit tegen kinkhoest voor 1-4-jarigen, bepaald met de screeningsmethode op basis van aangiften, percentage (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor het DKTP-vaccin van het NVI en het DKT-vaccin van Evans-Wellcome (bronnen: ^{16, 23, 62, 26}).

Jaartal	Naam vaccin	
	NVI DKTP	Evans-Wellcome DKT
1981	99 ^a	
1982	98 ^a	
1983	96 ^a	
1984	95 ^a	
1985	85 ^a	
1986	76 ^a	
1987	72 ^a	
1988	92 ^a	
1989	95 ^a	93 (89-95)
1990	95 ^a	
1991	95 ^a	
1992	89 ^a	
1993	96 (93 – 97)	
1994	79 (69 – 86)	
1995	71 (47 – 83)	96 (92-98)
1996	51 (36 – 61)	93 (89-95)
1997	niet te bepalen	89 (84-92)
1998	17 (-18 – 41)	
1999	17 (-7 – 35)	
2000	10 (-23 – 34)	
2001	18 (16 – 55)	
2002	39 (16-55)	

^a 95%-betrouwbaarheidsinterval niet berekend

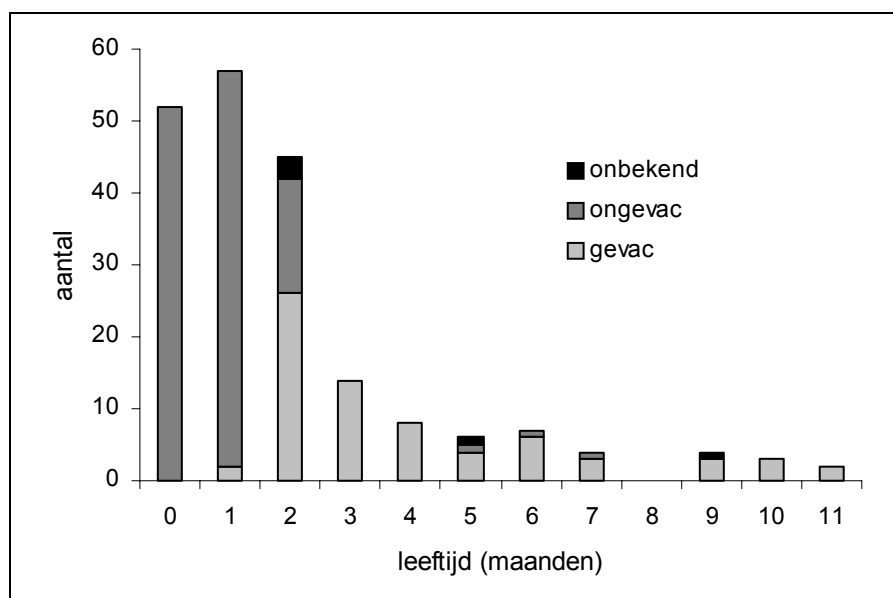
De effectiviteit van het Nederlandse vaccin wordt nader besproken en vergeleken met andere vaccins in paragraaf 4.1.

Table 5 Schatting van de vaccineffectiviteit (%) naar leeftijd op grond van aangiften berekend met de screeningsmethode bij een vaccinatiegraad van 96%, Nederland, 1993-2002 (bron: RIVM).

Leeftijd (jaren)	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
1	94	78	92	31	30	38	63	78	73	63
2	92	58	42	63	-	32	22	52	46	41
3	95	97	60	38	-	10	-	-	-	54
4	85	77	71	-	-	-	7	-	-	-

- = niet te bepalen

In figuur 4 is voor een selectie van kinderen jonger dan één jaar die in het ziekenhuis zijn opgenomen vanwege kinkhoest, de vaccinatiestatus weergegeven zoals geregistreerd via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde. Zoals te verwachten gaat het bij de kinderen jonger dan drie maanden om kinderen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn. Oudere kinderen met kinkhoest zijn daarentegen meestal wel volledig gevaccineerd.



Figuur 4 Aantal kinderen jonger dan één jaar die wegens kinkhoest in het ziekenhuis zijn opgenomen naar vaccinatiestatus en leeftijd, 2001 en 2002 (leeftijd in maanden) (bron: Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde, RIVM).

Conclusie

Samenvattend worden sinds 1996 in Nederland jaarlijks zo'n 4000 à 8000 gevallen van kinkhoest gemeld, voor het overgrote deel bij jonge kinderen. Jaarlijks worden tussen de 250 en 500 kinderen in verband met kinkhoest opgenomen in een ziekenhuis. De ziektegevallen betreffen 'echte' kinkhoest, gediagnosticeerd volgens strikte criteria. Sinds 1996 hebben zich, voor het eerst sinds jaren, weer sterfgevallen ten gevolge van kinkhoest voorgedaan. Het gerapporteerde aantal van acht geldt daarbij als een minimum: het is denkbaar dat de feitelijke sterfte hoger is doordat kinkhoest niet in alle gevallen van *respiratory distress* als ziekteoorzaak is overwogen. Sinds 1994 is de effectiviteit van het Nederlandse vaccin aanmerkelijk gedaald.

2.3 Epidemiologie in het buitenland

De verspreiding van kinkhoest is wereldwijd. In landen waar de vaccinatiegraad en de sociaal-economische standaard laag zijn, zijn de ziektelast en de sterfte ten gevolge van kinkhoest hoog. In Senegal, bijvoorbeeld, kregen voordat grootschalige vaccinatie werd ingevoerd in 1986 jaarlijks 183 van de 1000 kinderen jonger dan vijf jaar kinkhoest en bedroeg de sterfte 2,8 procent. Zes jaar na de invoering van een vaccinatieprogramma was het aantal gevallen gedaald met 46 procent. Interessant is dat zich ook een sterke daling voordeed onder zuigelingen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd waren. Dit verschijnsel duidt op groepsimmunitet.²⁷ Het deed zich ook voor na de (her)invoering van zuigelingenvaccinatie in Zweden in 1996. Daar bedroeg de frequentie van kinkhoest onder 0 tot 4-jarigen vóór 1996 jaarlijks 50 à 60 per 1000. Drie jaar na introductie van vaccinatie was deze frequentie gedaald naar 6 per 1000.²⁸

Vaccinatie heeft dus geleid tot een aanzienlijke daling van het aantal gevallen van kinkhoest. Toch is internationaal recent weer een toename te zien. Die toename doet zich vooral voor bij oudere kinderen, volwassenen en zeer jonge zuigelingen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn. Alleen in Canada deed de piek in gevallen van kinkhoest zich voor op een met Nederland vergelijkbare leeftijd. Nadat men er in 1997-1998 is overgestapt naar een beter vaccin, verschuift de piek geleidelijk aan naar hogere leeftijd.⁹

Interessant is het natuurlijk ook om de epidemiologie van kinkhoest te beschouwen bij onze directe burenen. De surveillance van kinkhoest in Vlaanderen wijkt af van die in Nederland en is in het algemeen minder actief. Over 1997 werden 14 gevallen van kinkhoest gemeld, een lichte toename ten opzichte van eerdere jaren, merendeels bij kinderen die niet of nog niet volledig waren gevaccineerd. Naar aanleiding van de epidemie van kinkhoest in Nederland werden 62 huisartsen en vier ziekenhuizen in zes grensgemeenten actief benaderd. Dat leverde slechts twee vooraf niet bekende gevallen op.²⁹

Ook meer recent zijn er geen aanwijzingen dat zich in België een kinkhoestprobleem van de omvang als Nederland voordoet (Van Damme, schriftelijke mededeling 2004).

In Duitsland is er veel regionale variatie in het kinkhoestbeleid. Tussen 1975 en 1991 was er in voormalig West-Duitsland geen algemene vaccinatie, in Oost-Duitsland wel. Vanaf 1991 werd vaccinatie algemeen aanbevolen, maar pas na registratie van acellulaire vaccins in 1995 nam de vaccinatiegraad sterk toe. Kinkhoest is in Duitsland niet aangifteplichtig, zodat epidemiologische gegevens schaars zijn.³⁰

2.4 Vergelijking

Door grote verschillen in de registratiesystemen laten epidemiologische gegevens over kinkhoest in verschillende landen zich maar moeilijk met elkaar vergelijken. Vergelijking van gegevens uit de aangifte is daarom zelden zinvol. Een voorbeeld van een land waarmee wel vergelijking van aangiftegegevens zinvol is, is het Verenigd Koninkrijk. In dat land, waar een goede surveillance bestaat, is de frequentie van gevallen van kinkhoest lager dan in Nederland.²³

Ook zinvol is het om gegevens over de frequentie van ziekenhuisopnamen in specifieke leeftijdsgroepen te vergelijken. In Finland bedroeg de frequentie van ziekenhuisopname in verband met kinkhoest bij kinderen jonger dan een jaar in 1999 naar schatting 135 per 100 000 (extrapolatie op basis van een mondelinge mededeling van J Mertsola, 2003). Dit komt redelijk overeen met de frequentie in Nederland. Voor Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk zijn de commissie geen met Nederland vergelijkbare gegevens voor ziekenhuisopnamen bekend. In tabel 6 en 7 wordt het aantal ziekenhuisopnamen in verband met kinkhoest vergeleken tussen Nederland, Canada en Zweden.

Tabel 6 Ziekenhuisopnamen per 100 000 in betreffende leeftijdsgroep in Nederland en Canada (British Caledonia), 1990-2000^a.

land	leeftijd	jaartal						
		1990	1993	1996	1997	1998	1999	2000
Nederland	< 1 jaar	61	115	184	151	100	189	92
Canada	< 1 jaar	191	208	230				111
Nederland	1-4 jaar	2,7	6,3	11,6	12,4	7,1	10,3	4,9
Canada	1-4 jaar	15	16	17				4

^a Gegevens niet vermelde jaren ontbreken. Bron: RIVM

Tabel 7 Ziekenhuisopnamen per 100 000 in betreffende leeftijdsgroep in Nederland en Zweden, 1997-2002. (Bron: Zweden: Olin, schriftelijke mededeling 2003; Nederland: De Greeff, schriftelijke medede-

leeftijd (maanden)	Nederland	Zweden
2	317	148
3-5	141	78
6-12	16	8
>12	0,5	0
alle leeftijden	2,2	onbekend

Uit de vergelijking van de gegevens van tabel 6 komt naar voren dat de frequentie van ziekenhuisopnamen in verband met kinkhoest in Canada in het begin van de jaren '90 veel hoger was dan in Nederland. In de periode tot 2000 was de frequentie in Nederland echter ongeveer verdubbeld. Die in Canada was juist gehalveerd. Het netto effect was dat de frequentiegegevens voor beide landen ongeveer gelijk waren. In Canada deed zich in het begin van de jaren '90 een grote epidemie voor, waarna men in 1997-1998 overstapte op een acellulair viercomponenten vaccin (Pediaceel). In 2000 hadden nog niet alle kinderen van vier jaar en jonger het nieuwe vaccin ontvangen. Het effect van de invoering van dat nieuwe vaccin is echter al zichtbaar, maar zal naar verwachting sindsdien nog toegenomen zijn.⁹

Zoals gezegd hervatte Zweden in 1996 vaccinatie tegen kinkhoest, na een stop van 17 jaar. In de periode na 1996 daalde de frequentie van kinkhoest sterk.^{28,31} Over de periode 1997-2002 was de frequentie van ziekenhuisopnamen in verband met kinkhoest in Nederland ongeveer twee maal zo hoog als in Zweden.

Oorzaken van de toename

Zowel in Nederland als in andere landen is in de laatste jaren een toename van kinkhoest gerapporteerd. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie mogelijke verklaringen voor de toename. In paragraaf 3.1 wordt besproken hoe, na vaccinatie van jonge kinderen, de immuniteit in de rest van de bevolking geleidelijk afneemt. Immuniteit is namelijk niet blijvend. Dit mechanisme verklaart de wereldwijde toename bij nog niet (volledig) gevaccineerde jonge kinderen, oudere kinderen en volwassenen. Voor de toename in Nederland is deze verklaring echter niet afdoende. Die komt namelijk voor onder alle leeftijden, dus ook onder gevaccineerde jonge kinderen. In paragraaf 3.2 wordt dan ook een andere verklaring besproken: de mogelijkheid dat de bacterie onder de druk van grootschalige vaccinatie veranderd is, waardoor het specifieke Nederlandse vaccin minder effectief geworden is.

3.1 Afnemende immuniteit

Duur van de bescherming

De epidemiologie van kinkhoest is een puzzel waarvan de stukjes nog maar langzaam op hun plaats beginnen te vallen. Het natuurlijk beloop van infectie met *Bordetella pertussis* is niet goed bekend, omdat het onderscheid tussen de verschillende stadia van infectie en ziekte pas mogelijk is geworden met moderne diagnostische methoden.

In het prevaccinatietijdperk dacht men dat de door natuurlijke infectie verworven immuniteit levenslang is. Kinkhoest werd toen namelijk maar zelden gerapporteerd

onder oudere kinderen en volwassenen. Waarschijnlijk kwam de ziekte onder volwassenen wel voor, maar werd deze niet altijd herkend.

Inmiddels is bekend dat de duur van de bescherming tegen kinkhoest beperkt is, zowel na natuurlijke infectie als na vaccinatie.³² Het verschijnsel dat de immuniteit na verloop van tijd afneemt wordt afnemende immuniteit (*waning immunity*) genoemd.

Het is niet precies bekend hoe lang natuurlijke infectie beschermt. De meeste auteurs gaan ervan uit dat de bescherming na natuurlijke infectie langer duurt dan na vaccinatie, maar er is geen onderzoek verricht dat deze stelling onderbouwt. Er zijn twee overwegingen waarom de duur van de bescherming na natuurlijke infectie mogelijk langer is dan na vaccinatie. In de eerste plaats is er het gegeven dat het lichaam bij natuurlijke infectie ook antistoffen maakt die werkzaam zijn via de slijmvliezen (immunoglobuline A ofwel IgA). Daarnaast verloopt de immunologische reactie na een natuurlijke infectie bij een niet-gevaccineerd kind waarschijnlijk heftiger dan na vaccinatie. Zeker is echter dat al enkele jaren na een natuurlijke infectie herinfectie mogelijk is.³³ Wirsing von König stelt de duur van de bescherming tegen kinkhoest na natuurlijke infectie op 15 jaar.³⁴ Het onderzoek waarop hij zich baseert vond echter plaats in een bevolking met een vaccinatiegraad van slechts enkele procenten. Door de lage vaccinatiegraad zal de infectie zeker endemisch zijn geweest en in de praktijk zal boostering dus veelvuldig zijn opgetreden. De gemiddelde duur van de bescherming na natuurlijke infectie is daarom vrijwel zeker veel korter van de genoemde 15 jaar.

Toen vaccinatie tegen kinkhoest werd ingevoerd ging men er, naar analogie van het toen geldende idee van levenslange immuniteit na natuurlijke infectie, vanuit dat ook na vaccinatie de bescherming langdurig of zelfs levenslang is. Dat idee leek te worden bevestigd door het gegeven dat vaccinatie tegen kinkhoest in westerse landen tussen 1950 en 1980 in het algemeen zeer effectief is geweest. Uit diverse onderzoeken blijkt echter dat de gemiddelde duur van de bescherming na vaccinatie ongeveer 6-8 jaar bedraagt.³⁴ Mogelijk duurt de bescherming langer bij gebruik van sommige cellulaire vaccins dan bij gebruik van acellulaire vaccins.^{28,31}

Weerstand voor en na invoering van grootschalige vaccinatie

De door vaccinatie verworven immuniteit beschermt in het algemeen dus zo'n 6 tot 8 jaar tegen kinkhoest. Om daarna de weerstand op peil te houden zouden mensen in aanraking moeten komen met de bacterie. Ze raken dan geïnfecteerd, maar zonder ziek te worden, en met als resultaat een weer op peil gebrachte weerstand: de zogenaamde *boostering*. Door verbeterde diagnostiek is aangetoond dat infecties met *Bordetella pertussis*, al dan niet vergezeld van klachten, op alle leeftijden voorkomen. Kinkhoest is namelijk zeer besmettelijk.

Hoewel vaccins primair tegen ziekte beschermen, voorkomen ze ook infectie die niet noodzakelijk tot ziekte zou leiden. Er zijn aanwijzingen dat de bescherming tegen infectie in het algemeen eerder ‘verloopt’ dan de bescherming tegen ziekte. Infectie en ziekte berusten namelijk niet (uitsluitend) op dezelfde mechanismen. Voor infectie is vooral het vermogen van de bacterie om zich aan de slijmvliezen te hechten en deze te koloniseren van belang. Voor ziekte gaat het meer om de virulentiefactoren die de bacterie afgeeft in de bloedstroom en de mate waarin invasie van de longen plaatsheeft. Verscheidene onderdelen van de bacterie spelen daarbij een rol. Het is niet bekend of er verschillen zijn in de mate waarin verschillende vaccins bescherming bieden tegen infectie respectievelijk ziekte.

Het verloop van de weerstand tegen kinkhoest in de bevolking voor en na de invoering van grootschalige vaccinatie kan als volgt worden gereconstrueerd. Tot 1950 was er geen vaccinatie van betekenis. Alle jonge kinderen (80% van de jaarklassen) raakten voor die tijd dan ook geïnfecteerd en een groot deel van hen kreeg kinkhoest, gepaard gaande met grote ziektelast en sterfte. In het prevaccinatietijdperk zorgde dit voor verspreiding van de bacterie en dus ook voor booster van de weerstand bij oudere kinderen en volwassenen. Door afnemende immuniteit werden oudere kinderen weer bevattelijk en geboosterd door natuurlijke infectie op een moment dat de bescherming tegen infectie afgenomen was, maar de bescherming tegen ziekte nog grotendeels intact. Dat patroon herhaalde zich de rest van hun leven.

Als gevolg hiervan was kinkhoest onder volwassenen voor de introductie van grootschalige vaccinatie zeldzaam. Doordat de meeste volwassenen regelmatig met de bacterie in aanraking kwamen, waren zij beschermd tegen ziekte. Gedurende de eerste levensmaanden genoten zuigelingen waarschijnlijk een zekere mate van bescherming door overdracht van antistoffen van moeder op kind, maar in ieder geval door groepsimmuniteit.

Door vaccinatie is de verspreiding van peuters naar oudere kinderen en volwassenen verminderd. Weliswaar komen onder adolescenten en volwassenen nog altijd veel infecties voor (in Nederland zowel als in andere westerse landen bedraagt de attack-rate zo’n 8 procent per jaar), maar een netto effect van grootschalig vaccineren is een daling van de infectiedruk.

Dit betekent dat in een gevaccineerde populatie, waarin de infectiedruk dus lager is, reïnfectie zich vaak pas relatief laat voordoet, op een moment dat ook de bescherming tegen ziekte verlopen is. De infectie zal in dat geval vaker met klachten (verschijnselen van kinkhoest) gepaard gaan. Dat laatste heeft weer gevolgen voor de verspreiding, die immers samenhangt met klinische symptomen.

Ontstaan van de huidige situatie

Wat op dit moment bekend is over de duur van de bescherming en het belang van boostering laat zich vrij gemakkelijk toepassen op de epidemiologie van kinkhoest in westerse landen.

Vanaf 1950 wordt grootschalige vaccinatie van zuigelingen en peuters geleidelijk ingevoerd. Het effect daarvan is een dramatische daling van de incidentie van kinkhoest in de leeftijdsklassen die gevaccineerd worden, maar door groepsimmunitet ook in de leeftijdsklassen daaronder en daarboven. Door de massale vaccinatie vermindert de infectiedruk.

Na verloop van de beschermde periode raken gevaccineerde kinderen weer bevattelijk. Aanvankelijk leidt dat niet tot problemen, omdat er door vaccinatie van de jonge leeftijdsklassen en wijdverspreide immuniteit onder volwassenen een hoge groepsimmunitet bestaat. Met het ouder worden van gevaccineerde jaarklassen 'spoelt' de door natuurlijke infectie verworven immuniteit echter uit de populatie. Daardoor ontstaat voor oudere kinderen en volwassenen een risico op infectie.

Het resultaat is een relatief hoge incidentie van kinkhoest onder oudere kinderen en jongvolwassenen. Bij zo'n 10 tot 30 procent van volwassenen met langdurige hoestperiodes of aanvallen van hoestbuien blijkt een recente infectie met *Bordetella pertussis* aangetoond te kunnen worden.³⁴ Door het optreden van kinkhoest onder oudere kinderen en jongvolwassenen lopen ook zuigelingen die te jong zijn om (volledig) gevaccineerd te zijn risico op besmetting. Door de lage infectiedruk hebben de meeste jonge moeders, anders dan in de situatie waarin natuurlijke infectie overheerst, lage niveaus van antistoffen. Waar het belang van maternale antistoffen in het algemeen nog ter discussie staat, leveren ze in deze situatie vrijwel zeker géén bijdrage van betekenis aan de bescherming van zeer jonge zuigelingen.

Conclusie

De conclusie is dat afnemende immuniteit een mogelijke verklaring is voor de geconstateerde toename van kinkhoest. Vaccinatie van zuigelingen en jonge kinderen biedt een goede bescherming tegen kinkhoest. Bescherming van de jonge kinderen heeft echter tot gevolg dat de oudere kinderen en volwassenen minder met de bacterie in aanraking komen. Daardoor wordt de natuurlijke boostering die nodig is voor het onderhouden van de weerstand uitgesteld, met als gevolg afnemende immuniteit onder oudere kinderen en volwassenen. Het model is in overeenstemming met de epidemiologische en immunologische bevindingen. Het wordt door internationale waarnemers gezien als de belangrijkste verklaring voor de internationaal veranderende epidemiologie van kinkhoest.³⁴⁻³⁷

3.2 Verminderde effectiviteit van het vaccin

Voor de Nederlandse situatie speelt behalve afnemende immuniteit nog een tweede verklaring een rol: verminderde effectiviteit van het vaccin door het optreden van varianten van de bacterie met afwijkende genetische eigenschappen. Eerst bespreekt de commissie wat op dit moment uit onderzoek bekend is over dit fenomeen. Vervolgens gaat zij in op verandering in de bacteriepopulatie als oorzaak voor de toename van kinkhoest in Nederland.

3.2.1 Onderzoek naar genetische varianten

Nederland

Mooi en medewerkers constateerden dat alle bacteriestammen in Nederland in de jaren '50 van de vorige eeuw, net als de vaccinstammen, gekenmerkt waren door het pertactinetype 1 (prn1) en het pertussistoxinetype ptxS1B. In de loop van de jaren daarna vond een geleidelijke vervanging plaats door afwijkende varianten. In de periode 1990-1996 werd bij patiënten in 90 procent van de gevallen een van het vaccintype afwijkende stam gevonden.³⁸ De onderzoekers formuleerden de hypothese dat de geleidelijke vervanging van vaccingerelateerde door niet-vaccingerelateerde bacteriestammen tot stand is gekomen onder druk van vaccinatie. De vervanging van vaccingerelateerde bacteriestammen door varianten van de bacterie met afwijkende genetische eigenschappen (genetische varianten) zou de oorzaak zijn van de toename van kinkhoest in Nederland.

Overigens is het optreden van genetische varianten met implicaties voor de vaccineffectiviteit nog niet eerder aangetoond bij andere door bacteriën veroorzaakte ziekten, in tegenstelling tot virusziekten zoals influenza. De immuniteit tegen bacteriën is in het algemeen complex en berust waarschijnlijk op verscheidene onderdelen van de bacterie tegelijkertijd, zodat veranderingen niet snel tot verlies van beschermende immuniteit zullen leiden.

Mooi en medewerkers hebben echter de volgende argumenten voor het belang van genetische varianten als verklaring voor de epidemie van kinkhoest in Nederland. Antistoffen tegen pertactine spelen een belangrijke rol bij de afweer.³⁹⁻⁴² Pertactinevarianten van het vaccintype werden minder vaak aangetroffen bij patiënten die gevaccineerd waren dan bij patiënten die niet gevaccineerd waren.³⁸ De antistoffen die worden opgewekt door bacteriën of vaccins met verschillende pertactinevarianten bleken typespecifiek te zijn en maar in beperkte mate kruisreagerende antistoffen tegen andere varianten op te wekken.⁴³ In een muismodel had variatie in pertactine invloed op de vaccineffectiviteit.³⁹ Tegelijkertijd met de epidemie van kinkhoest in 1996-1997 verschenen er

varianten van de bacterie met een afwijkend pertussistoxinepromoter en een grotere virulentie (Mooi, schriftelijke mededeling 2003). Dat laatste gegeven is nog niet gepubliceerd. Als het gepubliceerd wordt, is het van belang dat andere onderzoekers nagaan of zich ook in andere landen vergelijkbare veranderingen in het gen hebben voorgedaan.

Mooi en medewerkers formuleerden hun hypothese in de eerste plaats ter verklaring van de kinkhoestepidemie die zich in Nederland in 1996 voordeed. Zij vroegen zich af of het optreden van genetische varianten ook zou kunnen bijdragen aan een verklaring van de toename van kinkhoest in andere delen van de wereld.^{44,45} Hun bevindingen en hypothese hebben veel stof doen opwaaien. Want als de hypothese juist is, dan biedt de huidige generatie vaccins mogelijk minder bescherming tegen bacteriestammen die nu circuleren. Alle op dit moment gebruikelijke vaccins, zowel de oudere cellulaire als de recent ontwikkelde acellulaire vaccins, zijn immers gebaseerd op bacteriestammen die circuleerden in de bevolking in de jaren '50 en '60 van de vorige eeuw. Maar de erfelijke kenmerken voor belangrijke onderdelen van in de populatie voorkomende *Bordetella pertussis*-stammen, zoals pertussistoxine en pertactine, zijn sinds de introductie van massale vaccinatie veranderd. Een geringere vaccineffectiviteit door genetische varianten zou dan kunnen bijdragen aan een verklaring van de toegenomen frequentie van kinkhoest in veel landen.

Buitenland

Is de hypothese van Mooi en medewerkers bevestigd in onderzoek in andere landen? Dat blijkt in het algemeen niet het geval te zijn.

Onder andere de volgende bevindingen van onderzoek in het buitenland pleiten tegen het belang van genetische varianten als algemene verklaring voor de veranderende epidemiologie van kinkhoest. Soortgelijke pertactinevarianten als in Nederland zijn gevonden in Finland, waar de vaccinatiedruk net als in Nederland hoog was, maar zich geen epidemieën van kinkhoest hadden voorgedaan, en in Italië, waar geen algemeen vaccinatieprogramma tegen kinkhoest bestond.^{46,47}

In Frankrijk is meer dan dertig jaar een cellulair vaccin gebruikt, dat gebaseerd is op dezelfde twee bacteriestammen als het Nederlandse vaccin. Bij patiënten met kinkhoest werden in de periode 1991-2001, net als in Nederland en in afwijking van de kenmerken van de vaccinstammen, vooral ptxS1A en prn2 bacteriestammen aangetroffen. De frequentie van kinkhoest over deze periode was echter ongeveer constant.⁴⁸

In het Verenigd Koninkrijk waren in de periode 1990-1999 verrassend genoeg alle gekarakteriseerde bacteriestammen juist van hetzelfde ptx-type als het daar gebruikte cellulaire vaccin. Uit een analyse van genetische varianten tussen 1940 en 1999 komt de suggestie naar voren van continue veranderingen in de samenstelling van de bacteriepo-

pulatie, met mogelijk expansie van bepaalde typen gedurende perioden van lage vaccinatiegraad, en eliminatie van de minst ‘fitte’ stammen zodra de vaccinatiegraad weer oploopt.⁵³

Ook in de VS konden de genetische veranderingen over een lange periode bestudeerd worden. Tussen 1935 en 1975 waren ptxS1B en prn1 dominant, daarna ptxS1A en prn2. Door de veelheid aan gebruikte vaccins kon men de eventuele samenhang van de veranderingen met specifieke vaccins niet bestuderen.⁵⁴ Ook in onder andere Duitsland, Argentinië en Polen zijn soortgelijke veranderingen in de *Bordetella pertussis*-populatie gerapporteerd.⁴⁹⁻⁵¹ Voor zover bekend hebben de veranderingen van de bacteriepopulatie in geen van deze landen tot een belangrijke daling van de vaccineffectiviteit geleid.

Samenvattend hebben buitenlandse onderzoekers en waarnemers in het algemeen geen bevestiging gevonden voor het belang van genetische varianten in de toename van kinkhoest.⁵²⁻⁵⁴ Maar men zou kunnen tegenwerpen, dat slechts weinigen het optreden van genetische varianten en de implicaties daarvan voor de effectiviteit van de vaccins zo precies hebben bestudeerd als Mooi en medewerkers, met een proefopzet gericht op het detecteren van ook kleinere, relatieve effecten. De meeste onderzoekers hebben wel stammen getypeerd, maar er zijn naast het onderzoek van Mooi en medewerkers maar twee onderzoekingen waarin het effect van stamvariatie op de vaccineffectiviteit is onderzocht. Guiso en medewerkers vonden dat het driecomponenten acellulair kinkhoestvaccin Infanrix beschermde tegen alle circulerende stammen. Zij bepaalden echter niet de relatieve bescherming tegen wel en niet vaccingerelateerde stammen.⁵² Alleen Gzyl en medewerkers, die kozen voor een kwantitatieve bepaling van de mate waarin muizen na blootstelling via de neus erin slaagden de bacterie te klaren, vonden net als Mooi en medewerkers dat bacteriestammen met van de vaccinstam afwijkende pertactine- of pertussistoxinevarianten minder gemakkelijker geëlimineerd werden dan bacteriestammen met kenmerken die met de vaccinstam overeenkwamen.⁵⁵

Analyse

Om de rol van de genetische varianten in kaart te brengen moeten twee vragen beantwoord worden: ten eerste de vraag of de waargenomen genetische veranderingen van de kinkhoestbacterie mede door vaccinatie geïnduceerd zijn, en ten tweede de vraag of de veranderingen gevolgen hebben voor de vaccineffectiviteit.

De eerste vraag moet waarschijnlijk bevestigend beantwoord worden. Uit het onderzoek in Nederland, de VS en het Verenigd Koninkrijk blijkt dat er een aanzienlijke genetische variatie was vóór de introductie van grootschalige vaccinatie. Na introductie van vaccinatie neemt de genetische diversiteit af door eliminatie van de varianten die in het vaccin vertegenwoordigd zijn. Ook uit het onderzoek in andere landen komt het algemene beeld naar voren van selectie van niet-vaccingerelateerde bacteriestammen. Blijk-

baar hebben deze stammen een zeker immunologisch voordeel. Dat de immunologie van infectie met *Bordetella pertussis* echter niet alléén bepaald wordt door de immuunrespons op de genoemde pertactine- en pertussistoxinegenen blijkt bijvoorbeeld uit het voorkomen van de pertactinevarianten onder de zo verschillende omstandigheden in Finland en Italië, en uit het persisteren van het vaccingerelateerde ptxS1A in het Verenigd Koninkrijk bij gebruik van een zeer effectief cellulair vaccin aldaar.

De tweede vraag, of de waargenomen genetische veranderingen de oorzaak vormen voor de toename van kinkhoest in de wereld, moet in het algemeen ontkennend beantwoord worden. Op basis van het internationale onderzoek concludeert de commissie wel dat er sterke aanwijzingen zijn dat vaccinatie tegen kinkhoest kan leiden tot selectie van bacteriestammen met genetische eigenschappen die afwijken van de in het vaccin gebruikte stammen. Het betreft hier selectie op relevante kenmerken die kunnen resulteren in immunologisch voordeel voor de betrokken bacteriestammen en die kunnen samenhangen met de mate waarin deze bacteriestammen ziekte kunnen verwekken.

Het immunologisch voordeel lijkt in het algemeen echter beperkt, mogelijk door immuniteit tegen andere relevante onderdelen van de bacterie. Er is in het buitenland nog geen overtuigend bewijs gevonden voor verminderde vaccineffectiviteit. Zo circuleerden de bovengenoemde pertactinevarianten al in Zweden en Italië ten tijde van de grote trials naar de effectiviteit van acellulaire kinkhoestvaccins. In die trials werd de werkzaamheid van goede acellulaire vaccins op 80-85 procent geschat.

3.2.2 *Ontstaan van de huidige situatie in Nederland*

Wat betekenen de bevindingen over genetische varianten nu voor de Nederlandse situatie? De commissie bespreekt de rol van veranderingen in de bacterie, maar ook de mogelijkheid van veranderingen in het vaccin, bijvoorbeeld door veranderingen in het productieproces.

Oordeel in eerdere adviezen

In zijn eerdere adviezen besprak de Gezondheidsraad al de mogelijke oorzaken van de epidemie in 1996 en het sindsdien verhoogde aantal gevallen van kinkhoest.^{1,2} In het advies uit 1997 noemde de commissie als mogelijke oorzaak het optreden van *Bordetella pertussis*-stammen met genetische eigenschappen die afwijken van die van de stammen die gebruikt zijn in het vaccin. Het ging daarbij vooral om varianten van pertactine, een van de oppervlakte-eiwitten van de bacterie. Dergelijke varianten zouden de kans hebben gekregen om te ontstaan en zich te verspreiden doordat het Nederlandse vaccin geringe antistofniveaus opwekt tegen pertactine (PRN) en pertussistoxine (PT), antigenen van de bacterie die belangrijk geacht worden voor bescherming. Op grond

daarvan deed de commissie destijds haar aanbeveling om het productieproces aan te passen, zodat in het vaccin een hoger gehalte aan pertussistoxine voorkomt.

In het advies uit 2000 bevestigde de commissie de eerdere aanbevelingen. Aangezien de in Nederland gevonden varianten echter ook voorkomen in landen met een andere selectiedruk door het gebruik van andere vaccins, en daar geen bewijzen zijn gevonden voor verminderde vaccineffectiviteit, kon de commissie op dat moment nog niet tot een eindoordeel komen.

Verandering van de bacterie

Het optreden van genetische varianten is een aantrekkelijk concept ter verklaring van de epidemie. Daarbij zouden zich in de bevolking onder vaccinatiedruk varianten van de bacterie laten selecteren die afwijken van de stammen die gebruikt zijn in het vaccin, en waar tegen het vaccin dus ook minder bescherming biedt. Bij virussen met hun relatief eenvoudige erfelijke materiaal is dit een bekend fenomeen. Bij bacteriën, waarvan het erfelijk materiaal veel complexer is, is het echter niet eerder aangetoond. Nu de balans kan worden opgemaakt, moet de commissie concluderen dat de resultaten niet eenduidig zijn.

Mooi en medewerkers hebben aangetoond dat de door de verschillende pertactine-varianten van *Bordetella pertussis* opgewekte antistoffen in de inhalatieproef bij de muis een typespecifieke bescherming teweegbrengen. De verschillen zijn relatief: de opgewekte antistoffen beschermen duidelijk beter tegen het eigen dan tegen afwijkende typen, maar er is wel sprake van kruisreactie. Tegelijkertijd hebben andere onderzoekers echter aangetoond dat de bacteriestammen met de varianten van pertactine en pertussistoxine die in Nederland verantwoordelijk zouden zijn voor de epidemie, elders allang voorkwamen, zonder dat zich daar epidemische toenames hadden voorgedaan (Finland, Engeland). Tegen de hypothese van de escapevarianten pleit ook dat in een aantal gevallen hun voorkomen niet door vaccinatiedruk verklaard kon worden (Italië, Engeland).

Intrigerend is de vergelijking van het cellulaire vaccin van Aventis en het vaccin van het Nederlands Vaccin Instituut. Deze vaccins zijn gebaseerd op dezelfde twee zaaistammen. In tegenstelling tot het NVI-vaccin wekt het Franse vaccin echter wel een sterke antistofrespons tegen pertussistoxine op. Het verschil wordt waarschijnlijk verklaard door een kenmerk van het productieproces van het NVI-vaccin dat indertijd is ingevoerd om de bijwerkingen van het vaccin te verminderen.¹² In Frankrijk was het vaccin gedurende meer dan 30 jaar het enige gebruikte kinkhoestvaccin. Het vaccin was in al die tijd niet veranderd. De bacteriestammen in de bevolking bleken echter geleidelijk aan vervangen stammen met varianten van het pertussistoxine en het pertactine die afweken van het pertussistoxine en pertactine in het vaccin. Er zijn echter geen aanwijzingen dat het Franse vaccin in de loop van de tijd aan werkzaamheid heeft ingeboet.⁴⁸⁻⁵⁶ De com-

missie vermoedt dat vergelijkend onderzoek van het Franse en het Nederlandse vaccin kan bijdragen aan een beter begrip van beschermende immuniteit bij kinkhoest.

Het lijkt erop dat het optreden van de beschreven pertactine- en pertussistoxinevarianten de bacterie in de meeste landen slechts een gering selectievoordeel biedt, dat onvoldoende is om een belangrijke negatieve invloed te doen gelden op de vaccineffectiviteit. Internationale waarnemers concluderen vrijwel zonder uitzondering dat het optreden van bacteriestammen met de bedoelde pertactine- en pertussistoxinevarianten geen implicaties heeft voor de vaccineffectiviteit.

Het is echter waarschijnlijk dat het selectievoordeel relatief groot is bij gebruik van het Nederlandse vaccin. Dat vaccin wekt namelijk zeer weinig antistoffen op tegen pertussistoxine en pertactine, twee van de drie belangrijkste kinkhoestantigenen.

Veranderingen in het vaccin

Een alternatieve verklaring voor de verminderde vaccineffectiviteit, namelijk veranderingen in (het productieproces van) het vaccin, is indertijd op verzoek van de directie van het RIVM zelf onderzocht door Cohen.⁵⁷ Het rapport bracht aan het licht dat de sterkte van het grondproduct/vaccin in een aantal gevallen beneden de WHO-eis van 4 IE is geweest. Vooral als het vaccin uit de betreffende partij relatief lang bewaard is voordat het is toegediend, zou dat een te lage bescherming tot gevolg gehad kunnen hebben.

De commissie heeft het rapport Cohen nogmaals aan een kritische analyse onderworpen en de daaruit resulterende vragen voorgelegd aan het NVI. Het ging daarbij vooral om de vraag in hoeverre wijzigingen in het productieproces betreffende het opkweken van de zaaistammen (onder andere de duur daarvan) en schaalvergroting adequaat gemonitord zijn.

De commissie constateert dat de productiewijzen van het NVI in de laatste jaren geprofessionaliseerd zijn. De vaccinproductie is in de loop der jaren ingrijpend veranderd. Dat betreft bijvoorbeeld de schaal: werd de bacterie aanvankelijk opgekweekt in vaatjes van 70 liter, nu worden vaten gebruikt van 1000 liter. In hoeverre problemen bij de productie in het verleden een rol hebben kunnen spelen bij de verminderde effectiviteit van het kinkhoestvaccin sinds 1994 is nu moeilijk meer te beoordelen. Er zijn de commissie daarvoor geen concrete aanwijzingen bekend.

Analyse

Een concrete aanwijzing over de oorzaak van de epidemie in 1996 is echter te verkrijgen uit analyse van de epidemiologische gegevens. In hoofdstuk 2 bleek dat de plotselinge toename van het aantal kinkhoestgevallen zich voordeed in alle leeftijdsgroepen (tabel

2). Als de oorzaak gelegen is in een verandering van het vaccin, dan zou je een geleidelijke toename van kinkhoest verwachten, beginnend onder jonge kinderen die recent gevaccineerd zijn. Het feit dat de epidemie zich plotseling in alle leeftijdsgroepen voordoet pleit sterk voor een verandering in de bacterie in plaats van in het vaccin.

Ook de epidemie in het midden van de jaren '80 van de vorige eeuw deed zich voor in alle leeftijdsklassen, nadat de sterkte van het vaccin in de periode 1976-1984 teruggebracht was van 16 naar 10 IOU/HD (*international opacity units* per humane dosis) in een poging de bijwerkingen van het vaccin te verminderen.

De bevindingen in Nederland kunnen wellicht verklaard worden uit de wisselwerking van het hier gebruikte vaccin met de bacterie. Doordat het vaccin lage antistofniveaus opwekt tegen twee van de drie belangrijkste kinkhoestantigenen, pertactine en pertussistoxine, hebben escapevarianten, vergeleken met de situatie bij gebruik van vaccins die een sterke afweer genereren, een relatief groot immunologisch voordeel. Daardoor bestaat hier, meer dan in andere landen, het risico op selectie van virulentere bacteriestammen.

Deze hypothese is consistent met de bevindingen bij de epidemie van 1996-1997. Ook de epidemische verheffing in het midden van de jaren '80 van de vorige eeuw is hieruit verklaarbaar. Doordat in de periode 1976-1984 de sterkte van het vaccin vermindert was, konden genetische varianten gemakkelijker optreden. Nadat het vaccin weer op de oude sterkte was gebracht, nam de epidemische verheffing weer af en trad herstel op van de vaccineffectiviteit. Ook wiskundige modellering van de epidemie suggereert dat een verandering in de bacterie de meest plausibele verklaring is voor de epidemie.⁵⁸

Dat herstel bleek echter tijdelijk, want in het begin van de jaren '90 daalde de vaccineffectiviteit opnieuw. Behalve de pertactine- en pertussistoxinevarianten deden zich bij de epidemie van 1997-1997 nu ook veranderingen in het pertussistoxinepromoter-gen, dat codeert voor een virulentiefactor van de bacterie. Het gevolg was een toename van de virulentie en een grote epidemie van kinkhoest.

De huidige situatie in Nederland kon dus waarschijnlijk ontstaan door de trias van een relatief zwak vaccin, de selectie van genetische varianten van pertactine en pertussistoxine met nog betrekkelijk gering immunologisch voordeel, en tenslotte het optreden van een mutatie in het pertussispromoter-gen. Deze situatie is specifiek voor Nederland en wezenlijk verschillend van situaties waarin gebruik gemaakt wordt van vaccins die, ook al zijn ze gebaseerd op dezelfde zaaistammen, wel een sterke immuniteit tegen pertussistoxine en pertactine opwekken.

Het valt te verwachten dat de situatie in Nederland zal verbeteren door over te stappen op zo'n ander vaccin. De problemen in Nederland, ontstaan door het optreden van genetische varianten en virulentere bacteriestammen, hangen waarschijnlijk direct samen met het hier gebruikte vaccin.

Door de samenhang van genetische varianten en virulente stammen met het in Nederland gebruikte vaccin wordt ook de schijnbare tegenstrijdigheid tussen de bevindingen van het Nederlandse en het buitenlandse onderzoek weggenomen.

Het is echter niet uitgesloten dat vergelijkbare problemen als in Nederland zich in het buitenland in het verleden hebben voorgedaan met de daar gebruikte vaccins, of zich in de toekomst zullen voordoen. Een soortgelijke situatie is tot op heden niet gedocumenteerd.

3.3 Conclusie

De commissie concludeert dat afnemende immuniteit een plausibele verklaring vormt voor de wereldwijd toegenomen frequentie van kinkhoest. Daarnaast zijn er in Nederland, in tegenstelling tot het buitenland, aanwijzingen dat de toename van kinkhoest voor een belangrijk deel veroorzaakt wordt door het optreden van genetische varianten en virulentere bacteriestammen. De bij de epidemie van 1996-1997 waargenomen leeftijdsspecifieke incidentiegegevens kunnen het beste verklaard worden uit een verandering van de bacterie, met als gevolg een verminderde effectiviteit van het vaccin voor alle leeftijdsgroepen.

De Nederlandse uitzonderingspositie is verklaarbaar uit de specifieke eigenschappen van het hier gebruikte vaccin. Dat bevat namelijk lage gehalten van de belangrijke antigenen pertussistoxine en pertactine. Het valt te verwachten dat de situatie in Nederland zal verbeteren door over te stappen op een ander vaccin.

Criteria voor de vaccinkeuze

In een eerder advies besprak de commissie al de algemene uitgangspunten voor het Rijksvaccinatieprogramma en de criteria die aan vaccinaties gesteld moeten worden voor opname in het programma.⁵⁹ Kinkhoest is vooral bij jonge kinderen een potentieel ernstige aandoening. Naar het oordeel van de commissie is het dan ook terecht dat vaccinatie tegen kinkhoest in het Rijksvaccinatieprogramma is opgenomen.

Nu de vaccinatie tegen kinkhoest in Nederland aan effectiviteit heeft ingeboet, is de vraag welke maatregelen genomen moeten worden om de effectiviteit van de vaccinatie te verbeteren. In dit hoofdstuk geeft de commissie een overzicht van de criteria die zij bij haar advisering daarover betreft en het gewicht dat zij aan de verschillende criteria toekent.

In het geval van kinkhoest worden de volgende criteria nader uitgewerkt: effectiviteit (paragraaf 4.1) en bijwerkingen (4.2). Dit zijn de zwaarstwegende criteria. In paragraaf 4.3 bespreekt de commissie in hoeverre nieuwe inzichten van immunologische aard mee moeten wegen, en in paragraaf 4.4 komt het belang van het behouden van een nationale vaccinproductie en vaccinexpertise aan bod. Medebepalend voor de advisering zijn echter ook de beschikbaarheid van specifieke combinatievaccins voor de inpassing in het RVP. Daarover gaat paragraaf 4.5. De commissie hanteert als algemeen principe dat de belasting van het vaccinatieprogramma voor de kinderen acceptabel en zo gering mogelijk moet zijn. Dit criterium houdt ondermeer in dat het aantal prikken tot een minimum beperkt wordt. Het criterium wordt toegepast in de afweging van de scenario's in hoofdstuk 5. Ook doelmatigheid is een van de criteria voor opname van vaccinatie in het

RVP. De doelmatigheid van vaccinatie tegen kinkhoest wordt besproken in paragraaf 5.6.

4.1 Effectiviteit

Methode van beoordelen

De effectiviteit van een vaccin is uiteraard van het grootste belang in de beslissing over het gebruik ervan. De werkzaamheid van vaccins dient idealiter beoordeeld te worden in gestandaardiseerde, goed opgezette en geblindeerde trials.³² Alhoewel gegevens over de frequentie van kinkhoest in diverse landen ook wel naar voren gebracht worden in discussies over de effectiviteit van de in die landen gebruikte vaccins, zijn zij daarvoor naar het oordeel van de commissie niet geschikt. In de eerste plaats zijn er grote verschillen in de surveillancesystemen tussen landen, waardoor frequentiegegevens moeilijk te vergelijken zijn. Maar zelfs als men de vergelijking zou beperken tot veel scherper omschreven groepen, bijvoorbeeld de gegevens van ziekenhuisopnamen in specifieke leeftijdsgroepen, dan nog is de epidemiologie van kinkhoest te complex en te zeer afhankelijk van lokale factoren om uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit van de gebruikte vaccins.

Bij de beoordeling van de verschillende vaccins is de commissie ervan uitgegaan dat gegevens over werkzaamheid tegen kinkhoest en over bijwerkingen bepaald bij DKT-combinatievaccins (tegen difterie, kinkhoest en tetanus) ook gelden voor de DKTPHib-combinatievaccins van dezelfde fabrikant (ook werkzaam tegen poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b). In de tabellen 1-4 van bijlage C zijn een aantal gegevens over samenstelling, antistofrespons, werkzaamheid en bijwerkingen samengevat.

Bevindingen

Zeer belangrijke trials voor de beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van acellulaire vaccins waren de grootschalige onderzoeken in Italië in 1992 en in Stockholm in 1993.^{60,61} In het Italiaanse onderzoek werden de acellulaire combinatievaccins Infanrix en Acelluvax en een cellulair combinatievaccin van Connaught vergeleken met een placebo. De werkzaamheid (*vaccine efficacy*) van Infanrix werd geschat op 84 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 76-89), die van Acelluvax op eveneens 84 procent (76-90). Het cellulaire vaccin had een lage werkzaamheid, namelijk 36 procent (14-52). In het Zweedse onderzoek werden de acellulaire combinatievaccins Pediacel, Infanrix en SKB-2 vergeleken met het cellulaire vaccin van Evans-Wellcome. Doordat in dit onderzoek geen placebo gebruikt werd, kan de werkzaamheid alleen relatief (ten opzichte van het cellulaire vaccin) geschat worden: 0,85 (0,41-1,79) voor Pediacel, 1,38

(0,71-2,69) voor Infanrix en 2,3 (1,5-3,5) voor SKB-2. Het bleek dat de bescherming tegen kinkhoest door Pediacel na 21,5 maand vervolgonderzoek zelfs beter was dan het in de regel goed presterende cellulaire vaccin van Evans-Wellcome.

Uit het vervolgonderzoek na drie en vijf jaar komt echter een aanwijzing dat de bescherming door dit acellulaire vaccin op de langere termijn niet zo goed is als die van dit cellulaire vaccin.^{28,31} Na vijf jaar bedroeg het aantal gevallen van kinkhoest in de groep kinderen die het Evans-Wellcome vaccin hadden gekregen 32 (95%-betrouwbaarheidsinterval 21-43) per 100 000 en in de groep met Pediacel 56 (42-71) per 100 000.

De Cochrane Group heeft een meta-analyse verricht van 49 gerandomiseerde en gecontroleerde trials naar de werkzaamheid en de veiligheid van cellulaire en acellulaire kinkhoestvaccins.¹¹ Uit deze analyse bleek dat de werkzaamheid van cellulaire vaccins sterk varieerde, namelijk van 37 tot 92 procent. De werkzaamheid van acellulaire vaccins hing af van het aantal eiwitcomponenten; van één- en tweecomponentenvaccins bedroeg deze 67-70 procent, van vaccins met drie of meer componenten 80-84 procent.

Een beperking van acellulaire vaccins is dat ze, in tegenstelling tot cellulaire vaccins, waarschijnlijk niet werkzaam zijn tegen kinkhoest veroorzaakt door *Bordetella parapertussis*, die in Nederland ongeveer vier procent van de gevallen van kinkhoest veroorzaakt.⁴

Over het in Nederland gebruikte cellulaire vaccin zijn geen gegevens over de werkzaamheid beschikbaar uit vergelijkende trials. In zo'n geval kan de effectiviteit alleen beoordeeld worden op populatieniveau. De vaccineffectiviteit kan geschat worden met behulp van de al in hoofdstuk 2 genoemde screeningsmethode. Deze methode is minder betrouwbaar dan direct vergelijkend onderzoek in de vorm van een trial.

De screeningsmethode wordt echter ook in andere landen gebruikt om de vaccineffectiviteit te meten. In Engeland bijvoorbeeld werd de vaccineffectiviteit voor 1-4-jarigen in 1989 aldus geschat op 93 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 89-95), in 1995 op 96 procent (92-98), in 1996 op 93 procent (89-95) en in 1997 op 89 procent (84-92) (tabel 4 in hoofdstuk 2).^{23,62} De relatief lage bescherming in het laatstgenoemde jaar, 1997, hangt waarschijnlijk samen met het gegeven dat zich in dat jaar een epidemische verheffing van kinkhoest voordeed. Over de daaropvolgende periode tot en met 2002 werd de vaccineffectiviteit geschat op ongeveer 90 procent (Miller, schriftelijke mededeling 2003). Ook voor de Verenigde Staten werd de vaccineffectiviteit bepaald met behulp van de screeningsmethode. Onder kinderen die vier doses vaccin hadden ontvangen (leeftijd ongeveer twee tot vier jaar) werd de vaccineffectiviteit voor de periode 1992-1994 geschat op 90 procent (88-92).⁶³ In beide landen werden gedurende de onderzochte periode vooral cellulaire kinkhoestvaccins gebruikt.

De vaccineffectiviteit in Nederland, bepaald met de screeningsmethode, was hoog gedurende het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw (meer dan 90 procent voor 1-

4-jarigen; zie tabel 4 in hoofdstuk 2). In het midden van de jaren '80 deed zich een daling voor. Deze daling ging gepaard met een toename van de aangifte van kinkhoest, maar is toentertijd geduid als een artefact samenhangend met verandering van de casus-definitie.^{17,64,65} Net als bij de epidemie in 1996-1997 deed de toename in de periode 1984-1986 zich voor in alle leeftijdsgroepen.⁶⁵ In de tweede helft van de jaren '80 trad herstel op van de vaccineffectiviteit. De verklaring voor de tijdelijke daling in de vaccineffectiviteit is waarschijnlijk het feit dat tussen 1976 en 1984 een lagere vaccindosis is gebruikt. Voor 1993 bedroeg de schatting 96 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 93-97). Daarna liep de effectiviteit snel terug tot 51 procent in 1996. In 1997 was met deze methode zelfs helemaal geen beschermend effect aantoonbaar.

Naar aanleiding van de epidemie in 1996-1997 is de productie van het DKTP-vaccin van het NVI kritisch bekeken. Sinds december 1997 wordt een iets ander productieproces gevolgd teneinde het gehalte aan pertussistoxine van het vaccin te verhogen. Zoals besproken in hoofdstuk 2 zijn er beperkte aanwijzingen dat dit ertoe heeft bijgedragen dat de vaccineffectiviteit weer iets toeneemt. Bij eenjarige kinderen varieerde de met de screeningsmethode geschatte vaccineffectiviteit in de periode 1999-2002 tussen 63 en 78 procent. De door het vaccin verleende bescherming lijkt echter van korte duur, want bij driejarigen was in 2002 de geschatte vaccineffectiviteit maar 54 procent, terwijl bij vierjarigen met behulp van de screeningsmethode geen effect meer aantoonbaar was (tabel 5 in hoofdstuk 2). De geschatte vaccineffectiviteit voor de hele groep 1-4-jarigen bedroeg 39 procent. Een deel daarvan komt echter voor rekening van de per 1 juli 2001 ingevoerde booster met acellulair vaccin. Als de berekening van de vaccineffectiviteit beperkt wordt tot kinderen van de leeftijd 1-3,5 jaar (die zeker nog geen booster ontvangen hebben) resulteert een schatting voor de vaccineffectiviteit van 29 procent.

Alhoewel er dus geen gegevens van een directe vergelijking beschikbaar zijn, is het naar het oordeel van de commissie gerechtvaardigd om uit het bovenstaande af te leiden dat verscheidene vaccins, waaronder zowel cellulaire als acellulaire, effectiever zijn dan het Nederlandse kinkhoestvaccin.

4.2 Bijwerkingen

4.2.1 Methode van beoordelen

Net als de werkzaamheid dient de veiligheid van vaccins idealiter beoordeeld te worden in goed opgezette, gecontroleerde en gerandomiseerde trials. Doorgaans wordt het onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen van een vaccin gecombineerd en maakt het onderdeel uit van de beoordeling voor toelating op de markt. De methodologie van onderzoek naar de veiligheid van vaccins omvat diverse valkuilen, waardoor de frequen-

tie en de ernst van bijwerkingen zowel onder- als overschat kan worden.^{66,67} Een registratiesysteem van bijwerkingen na toelating op de markt biedt als *postmarketing surveillance* in sommige gevallen een alternatief voor uitgebreid trialonderzoek, met name voor zeldzame bijwerkingen.

De wetenschappelijk meest betrouwbare gegevens over bijwerkingen van kinkhoestvaccins komen voort uit de grote trials in Italië en Zweden en uit de meta-analyse van een groot aantal gerandomiseerde en gecontroleerde trials door de Cochrane Group.^{11,60,61} Evenals over de effectiviteit zijn over de bijwerkingen geen rechtstreeks vergelijkende gegevens beschikbaar voor het in Nederland gebruikte vaccin. De commissie veronderstelt dat het veiligheidsprofiel van het Nederlandse cellulaire vaccin vergelijkbaar is met het algemene patroon bij cellulaire vaccins.

In Nederland bestaat een systeem voor *postmarketing surveillance* van bijwerkingen van de vaccins die gebruikt worden in het RVP. De registratie wordt bijgehouden door het RIVM, dat hierover jaarlijks rapporteert.⁶⁹ Alle ernstige of bijzondere verschijnselen en alle verschijnselen met blijvende gevolgen zijn tot op heden ter toetsing voorgelegd aan een commissie van de Gezondheidsraad (Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma).⁶⁸ Omdat bijna alle jonge kinderen verschillende malen gevaccineerd worden en de gemelde verschijnselen en aandoeningen zich op deze leeftijd ook zonder vaccinatie voordoen, is bijzondere expertise nodig om te kunnen beoordelen of er een verband bestaat tussen de vaccinatie en de gemelde aandoening. Vanwege het ontbreken van gegevens over de bijwerkingen van het Nederlandse kinkhoestvaccin uit vergelijkende trials hecht de commissie bijzonder belang aan deze registratie. Zij wijst echter ook op de beperkingen van de registratie. Het betreft een passief systeem, waarbij alleen in het geval van een melding gegevens verzameld worden. Men mag verwachten dat de melding van ernstige aandoeningen na vaccinatie redelijk compleet is. De melding van minder ernstige en voorbijgaande verschijnselen na vaccinatie is naar verwachting echter zeer onvolledig.

4.2.2 *Indeling van bijwerkingen naar ernst*

Er is geen algemeen geaccepteerde internationale classificatie van bijwerkingen. Er bestaat ook geen eenstemmigheid over de vraag welke verschijnselen na vaccinatie als ernstig beoordeeld moeten worden. De Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad hanteert geen strikt criterium, maar toetst de beoordeling van alle meldingen aan het RIVM van overlijden, van alle verschijnselen met blijvende gevolgen en van alle bijzondere verschijnselen. Meldingen van alleen hoge en/of langdurige koorts, koortsstuip, stuip zonder koorts, aanhoudend schreeuwend huilen, collaps (*hypotonic hyporesponsive episodes*) of abcesvorming worden niet getoetst, tenzij bijzondere kenmerken van de melding daartoe aanleiding geven.⁶⁸ Dat

neemt niet weg dat meldingen die niet als ernstig beoordeeld worden voor kind en ouders wel degelijk verontrustend en belastend kunnen zijn.

Vanwege het ontbreken van een algemeen aanvaarde classificatie van bijwerkingen naar ernst geeft de commissie haar eigen indeling. Zij definieert het begrip ‘ernstige bijwerking’ als ‘overlijden’, ‘ernstige neurologische verschijnselen’ of ‘bijwerking van vaccinatie met blijvende lichamelijke gevolgen’. Daarnaast onderscheidt de commissie de ‘zeer belastende bijwerkingen’, waaronder zij bijwerkingen verstaat die voor kind of ouders zeer belastend of verontrustend kunnen zijn, maar die geen blijvende lichamelijke gevolgen hebben. In deze tweede categorie vallen koortsstuip, collaps en aanhoudend schreeuwend huilen. Alle bijwerkingen die niet in de eerste of tweede categorie vallen, worden gegroepeerd in de categorie ‘overige bijwerkingen’. Daarbij gaat het onder meer om verschijnselen rond de injectieplek, zoals pijn, zwelling of roodheid, om (hoge) koorts, malaise, slechte eetlust, overgeven, slaperigheid en om sufheid.

4.2.3 *Bevindingen*

Algemeen

Van het DKTP+Hib-combinatievaccin dat gebruikt wordt voor de basisvaccinatie van zuigelingen is het vooral de kinkhoestcomponent die bijwerkingen geeft. In de registratie van bijwerkingen van de vaccins van het RVP die wordt uitgevoerd door het RIVM, werden in 2001 1034 meldingen ontvangen van mogelijke bijwerkingen na DKTP+Hib-vaccinatie, vooral systemische reacties (427 kinderen), collaps (273), verkleurde benen (173) en aanhoudend schreeuwend huilen (49). Afhankelijk van de categorie werd bij 58 tot 100 procent van deze meldingen een verband met vaccinatie mogelijk of waarschijnlijk geacht. In 2001 werden voor alle vaccins, waaronder dus ook andere vaccins dan het DKTP+Hib-vaccin, 10 gevallen van epilepsie, 55 gevallen van atypische toevallen, 56 gevallen van (koorts)stuipen, 1 geval van encefalitis en 7 sterfgevallen gemeld. Bij géén van de gevallen van epilepsie, encefalitis en overlijden werd een verband met vaccinatie mogelijk of waarschijnlijk geacht, maar wel bij 44 gevallen van atypische toevallen (80 procent) en 45 gevallen van koortsstuipen (80 procent).⁶⁹

Ernstige bijwerkingen

Er is in het verleden veel debat gevoerd over de vraag of (cellulaire) kinkhoestvaccins tot ernstige neurologische bijwerkingen, zoals encefalopathie, aanleiding kunnen geven. Feit is dat aanvankelijke beweringen over de frequentie van dergelijke ernstige neurologische bijwerkingen niet bewaarheid zijn. Met de verbetering van de methodologie van onderzoek daalde de frequentie waarin dergelijke ernstige bijwerkingen voor zouden

kunnen komen. In Nederland zijn sinds 1987 geen ernstige neurologische bijwerkingen als mogelijk gevolg van kinkhoestvaccinatie meer gemeld.⁶⁹

Belangrijk is ook de vraag of epilepsie kan ontstaan door (kinkhoest)vaccinatie. Hiernaar is veel onderzoek verricht. Uit dat onderzoek blijkt dat er geen aanleiding is om aan te nemen dat er een verband bestaat tussen (kinkhoest)vaccinatie en stuipen zonder koorts (afebriële convulsies), epilepsie en het syndroom van West.⁷⁰⁻⁷²

Het syndroom van West, ook wel genoemd infantiele spasmen, is een epileptisch syndroom dat optreedt bij jonge kinderen en gepaard gaat met kenmerkende afwijkingen op het elektro-encefalogram en een stagnerende ontwikkeling. Het gaat om een zeer heterogeen syndroom. In een meerderheid van gevallen wordt bij nader onderzoek één van een aantal andere aandoeningen gevonden die aan het syndroom ten grondslag kunnen liggen. De prognose is in het algemeen slecht.

In 85 tot 90 procent van de gevallen ontstaat het syndroom in het eerste levensjaar, de periode dus waarin ook de DKTP+Hib-vaccinaties worden gegeven. Dat laatste maakt het onderzoek naar een eventueel oorzakelijk verband tussen vaccinatie en het syndroom van West lastig.

Bij het syndroom van West is geen oorzakelijk verband gevonden, maar wel een relatie in de tijd, ook wel genoemd een temporele shift. Dat wil zeggen dat er vlak na de vaccinatie een toename is in de kans op het optreden van een aanval die later de eerste uiting van het syndroom van West blijkt te zijn. Later na vaccinatie neemt die kans juist af, zodat er netto geen sprake is van een toename.^{73,74}

Het ziektebeeld openbaart zich, zoals gezegd, meestal in het eerste levensjaar. Het syndroom van West komt voor bij 1 op 2000 tot 1 op de 6000 kinderen.^{114,115} Deze frequentie komt goed overeen met een schatting voor de Nederlandse situatie (WFM Arts, mondelinge mededeling 2004). Omdat er in Nederland elk jaar ongeveer 200 000 baby's geboren worden, betekent dit dat het ziektebeeld jaarlijks bij zo'n 35 tot 100 kinderen gediagnosticeerd wordt. Bij een deel van deze gevallen zullen de eerste uitingen van de ziekte, meestal convulsies, worden uitgelokt (maar niet veroorzaakt) door vaccinatie. Het is niet precies bekend wat in dat geval de trigger vormt. Het is denkbaar, maar niet bewezen, dat een reactie op de vaccinatie, bijvoorbeeld koorts, als trigger fungeert. Als dat zo is, zou het optreden van het syndroom na (maar niet door) vaccinatie kunnen afnemen bij gebruik van de minder reactogene acellulaire vaccins.

Zeer belastende bijwerkingen

In de gezaghebbende meta-analyse van de Cochrane Group werden voor cellulaire vaccins de volgende frequenties gevonden: stuipen 4/6780 (0,06 procent), collaps 14/6780 (0,21 procent), meer dan twee uur schreeuwend huilen 81/6851 (1,2 procent).¹¹ De commissie neemt aan dat deze frequenties ook van toepassing zijn op het Nederlandse vaccin.

Vergeleken met cellulaire vaccins waren er sterke aanwijzingen dat acellulaire vaccins minder vaak aanleiding geven tot koortsstuipen (odds ratio voor vaccins met drie componenten 0,15 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,02-1,22), odds ratio voor vaccins met vier componenten niet te bepalen) en collaps (odds ratio 0,38 (0,23-0,63), respectievelijk 0,76 (0,47-1,21)). Vergeleken met een difterie-tetanus-vaccin of placebo was langer dan twee uur schreeuwend huilen geassocieerd met gebruik van een cellulair vaccin (odds ratio 4,72 (2,94-7,59)), maar niet met een acellulair vaccin (odds ratio 1,43 (0,88-2,31)). Bij gebruik van acellulaire vaccins was de frequentie van koortsstuipen, collaps en meer dan twee uur schreeuwend huilen niet significant verschillend van placebo.¹¹

De frequentie van als zeer belastend gedefinieerde bijwerkingen is door het RIVM voor het Nederlandse cellulaire vaccin als volgt geschat: koortsstuipen 1 per 5000 à 1 per 10 000 kinderen, collaps 1 per 1000 en meer dan drie uur onafgebroken heftig huilen 1 per 100 à 1 per 1000.⁷⁵ Deze frequenties zijn gebaseerd op extrapolaties vanuit de passieve registratie van bijwerkingen door het RIVM en enkele specifieke onderzoeken in Nederland (PE Vermeer-de Bondt, schriftelijke mededeling 2004). De validiteit van deze schattingen is moeilijk te beoordelen.

Overige bijwerkingen

Uit *clinical trials* blijkt dat lokale reacties rondom de prikplek, zoals pijn, roodheid en zwelling, zeer vaak voorkomen. De frequentie verschilde duidelijk tussen gebruik van cellulaire vaccins (lokale reacties bij bijna 30 procent van de kinderen) en acellulaire vaccins (minder dan 5 procent van de kinderen).¹¹ Cellulaire vaccins leiden ook vaker dan acellulaire vaccins tot koortsreacties: respectievelijk 1 en 0,2 procent van de kinderen had in de eerste drie dagen na vaccinatie koorts hoger dan 39° C.^{11,32} Ook systemische klachten, waaronder hangerigheid, verminderde eetlust, koorts, sufheid, slaperigheid, malaise en huilen worden komen veel voor, vooral na gebruik van een cellulair vaccin.

Vergeleken met cellulaire vaccins bleken acellulaire vaccins minder vaak aanleiding te geven tot lokale reacties (odds ratio voor acellulaire vaccins met drie respectievelijk vier componenten 0,12 (0,11-0,13) en 0,29 (0,19-0,44)) en koorts hoger dan 39° C (odds ratio 0,12 (0,07-0,20), respectievelijk 0,25 (0,10-0,59)). De frequentie van lokale verschijnselen en koorts was bij gebruik van cellulaire vaccines wel en bij acellulaire vaccins niet significant hoger dan bij gebruik van een difterie-tetanus-vaccin of placebo.¹¹

Conclusie

Zowel cellulaire als acellulaire kinkhoestvaccins veroorzaken zelden of nooit ernstige bijwerkingen. De frequentie van bijwerkingen in zowel de categorieën ‘zeer belastend’ als ‘overig’ is in het algemeen duidelijk hoger na gebruik van cellulaire vaccins dan na gebruik van acellulaire vaccins. Het bijwerkingenprofiel van acellulaire vaccins is in het algemeen ontegenzeggelijk gunstiger dan dat van cellulaire vaccins.

De trials waaruit de gunstiger frequentie van bijwerkingen bij gebruik van acellulaire vaccins blijkt, betroffen steeds de basisvaccinatie van zuigelingen. Het is theoretisch denkbaar dat bij later gebruik als booster door sensibilisatie vaker bijwerkingen zullen optreden. Gepubliceerde, langjarige ervaringen met acellulair kinkhoestvaccin bevestigen echter ook dan het in vergelijking met cellulaire vaccins gunstige bijwerkingenprofiel.⁷⁶

4.2.4 *Schatting aantal vermijdbare bijwerkingen*

Het is mogelijk om, met enkele aannames, het aantal bijwerkingen te schatten dat vermeden kan worden bij gebruik van een acellulair in plaats van een cellulair vaccin.

Als op grond van de meta-analyse van de Cochrane Group de totale frequentie van als zeer belastend gedefinieerde bijwerkingen (stuipen, collaps, aanhoudend schreeuwend huilen) bij gebruik van een cellulair vaccin op 1,4 procent gesteld wordt en die bij gebruik van een acellulair vaccin op ongeveer 0,3 procent, dan zouden (uitgaande van 750 000 injecties van het vaccin) door gebruik van een acellulair vaccin, naast talrijke ‘overige bijwerkingen’, jaarlijks 8250 gevallen van zeer belastende bijwerkingen vermeden kunnen worden.

Op grond van de RIVM-schattingen zou de totale frequentie van als zeer belastend gedefinieerde bijwerkingen bij gebruik van het huidige vaccin op 0,3-1,2 procent gesteld worden. Uitgaande van 750 000 injecties zouden dan jaarlijks 2250-9000 gevallen van dergelijke bijwerkingen door het vaccin veroorzaakt worden. Zoals al aangegeven, is de validiteit van deze schattingen echter moeilijk te beoordelen. Uit deze bron is bovendien geen schatting van het aantal bijwerkingen bij gebruik van een acellulair vaccin beschikbaar.

4.3 **Nieuwe gegevens over de immunologie van kinkhoest**

Sinds het advies uit 2000 zijn belangrijke nieuwe inzichten beschikbaar gekomen in de immunologie van kinkhoest en meer algemeen in het functioneren van het aangeboren immuunsysteem. De commissie gaat na in hoeverre deze inzichten thans de keuze voor een vaccin beïnvloeden.

Immunologie van kinkhoest

De immunologie van kinkhoest is complex en zeker nog niet geheel begrepen. Bij kinkhoestvaccins was de aandacht tot voor enkele jaren vooral gericht op de mate waarin ze tot antistofproductie aanzetten. Vooral antistoffen tegen pertussistoxine, pertactine en fimbriae worden belangrijk geacht voor bescherming.^{77,78} De immuniteit opgewekt door natuurlijke infectie biedt een goed model voor beschermende immuniteit tegen kinkhoest, maar het onderzoek ernaar staat nog in de kinderschoenen. Inmiddels is echter wel duidelijk geworden dat ook de cellulaire immuniteit, gemedieerd door T-helpercellen en het aangeboren immuunsysteem, bij de bescherming tegen kinkhoest van groot belang is.^{79,80}

Werking van de aangeboren afweer

Het afweersysteem kan grofweg in twee compartimenten worden verdeeld. Aan de ene kant is er het aangeboren immuunsysteem, dat al bij de geboorte aanwezig is en dat een aantal algemeen antimicrobiële werkingen heeft die bij iedereen min of meer hetzelfde zijn. Aan de andere kant staat het veel complexere verworven immuunsysteem, dat op geleide van eerdere blootstelling een afweerreactie teweeg kan brengen die specifiek is voor het antigeen. Het aangeboren immuunsysteem is erop gericht een ziekteverwekker tot staan te brengen door middel van een onmiddellijke afweerreactie, terwijl het enkele dagen tot weken kan duren voordat het verworven immuunsysteem een afweerreactie heeft opgebouwd.

Op dit moment vinden misschien wel de spannendste ontdekkingen in de immunologie plaats op het gebied van het aangeboren immuunsysteem en de wisselwerking daarvan met het verworven immuunsysteem. De aangeboren afweer bepaalt namelijk mede de kwaliteit van de verworven immunerespons. Prikkeling van het aangeboren immuunsysteem door bacteriële stoffen (onder andere lipopolysaccharide (LPS), CpG-DNA en *heat shock*-eiwitten) lijkt te leiden tot een effectievere en meer gereguleerde afweerreactie.

Het blijkt dat de cellen die antigenen presenteren aan de B- en T-lymfocyten van het verworven immuunsysteem receptoren hebben voor verschillende door bacteriën afgescheide producten. Afhankelijk van het soort bacteriële product worden verschillende van deze zogeheten *Toll-like receptors* geactiveerd en daarmee de productie van een heel scala aan interleukinen en andere boodschappereiwitten in gang gezet. Dit systeem van *Toll-like receptors* en interleukinen maakt een fijnregeling van de immunerespons door B-cellen (antistofproductie) en T-cellen (cellulaire afweer) mogelijk, zodat eerst een ontstekingsreactie optreedt en vervolgens een demping van de ongewenste allergische of auto-immunreactie. Gebruik makend van hetzelfde systeem kunnen bacterieproducten

een versterkende (adjuverende) werking hebben op bepaalde antigenen, of zelfs essentieel zijn voor het opwekken van een immuunrespons. Dit is in overeenstemming met het ervaringsfeit dat bijvoorbeeld extracten van mycobacteriën de T- en B-celrespons op antigenen sterk kunnen stimuleren.

Het aangeboren immuunsysteem blijkt een essentieel deel uit te maken van het gehele immuunapparaat en draagt bij aan een goede balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit.^{81,82} De aangeboren en verworven afweer zijn minutieus op elkaar afgestemd in een interactie die geëvolueerd is in de loop van miljoenen jaren.

Implicaties voor vaccinontwikkeling

De groeiende inzichten in de werking van het aangeboren immuunsysteem hebben mogelijk implicaties voor de ontwikkeling van vaccins. Het mechanisme dat daarbij waarschijnlijk een rol speelt is de onderlinge afstemming van de verschillende groepen T-lymfocyten, de T-helpercellen (Th) die een regulerende rol spelen in het immuunsysteem en belangrijk zijn bij de balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit.

Bij ‘afweer’ is er sprake van een adequate en gedoseerde reactie op indringers. Bij ‘allergie’ is de reactie gericht op antigenen van buiten het lichaam waarvoor normaalgesproken tolerantie bestaat. Bij auto-immuniteit is de reactie gericht tegen lichaamseigen antigenen, waarvoor normaalgesproken natuurlijk ook tolerantie bestaat. Afweer, allergie en auto-immuniteit zijn mogelijke uitingsvormen van één complex gereguleerd systeem. In een ideale ontwikkeling verzorgt het immuunsysteem wel op adequate wijze de afweer, maar vervalt niet in allergie of auto-immuniteit.

Bij de geboorte is het verworven immuunsysteem nog in ontwikkeling. Onder de T-helperlymfocyten overheerst het Th2-type. De bescherming tegen infectieziekten is nog grotendeels gebaseerd op antistoffen die van de moeder verkregen zijn. Al snel begint echter een verschuiving naar een nieuw evenwicht waarin ook Thelper1-lymfocyten (Th1-cellen) een rol spelen. Th1-cellen zijn nodig bij het opbouwen van cellulaire afweer en bij het doden van bacteriën door middel van fagocytose. Het immuunsysteem kan deze Th1-switch mogelijk niet geheel uit zichzelf maken.

Infecties spelen daarbij mogelijk een rol via het aangeboren immuunsysteem en het systeem van de *Toll-like receptors*. Persisteren van het Th2-overwicht maakt de persoon in kwestie waarschijnlijk gevoeliger voor het optreden van allergieën. Een overmatige activiteit van het Th1-systeem lijkt daarentegen te predisponeren tot auto-immuniteit. Omdat een hoge mate van blootstelling aan worminfecties in grote delen van de niet-westerse wereld, ondanks een Th2-overwicht, doorgaans niet leidt tot allergie, heeft Yazdanbakhsh verondersteld dat er nóg een centraal regulerend systeem is, waarin interleukine-10 en T-regulatorcellen een rol spelen.⁸³ De precieze werking en regulering van het aangeboren immuunsysteem is echter nog niet bekend.

De huidige generatie vaccins is ontwikkeld op basis van *trial and error*. Het is vaak niet precies bekend hoe ze werken en waarom ze werkzaam zijn. De verwerkte stoffen die de immunorespons versterken, de adjuvantia, zijn vaak geselecteerd op de mate waarin ze de antistofproductie stimuleren, terwijl er steeds meer aanwijzingen zijn dat juist de cellulaire immuniteit van belang is. Veel van de huidige vaccins en adjuvantia (vaak aluminium) sturen de receptoren van het aangeboren immuunsysteem niet of in geringe mate aan. De nieuwe inzichten in de werking van het aangeboren immuunsysteem kunnen gebruikt worden bij de ontwikkeling van toekomstige vaccins.

De recente inzichten in het functioneren van aangeboren immuunsysteem hebben ook het onderzoek naar de immunologie van kinkhoest en de ontwikkeling van kinkhoestvaccins gestimuleerd. Dat onderzoek zal inzicht kunnen verschaffen in een aantal gunstige nevenwerkingen die vaccinatie tegen kinkhoest onder bepaalde omstandigheden kan hebben. Zo lijkt het dat het cellulaire kinkhoestvaccin een versterkende (adjuverende) werking kan hebben op andere vaccinaties.^{84,85} Of dit ook geldt voor het in Nederland gebruikte cellulaire vaccin is overigens niet zeker. Ook zijn er aanwijzingen dat sommige, met name cellulaire, kinkhoestvaccins immunomodulerende stoffen bevatten die het immuunsysteem helpen bij de hiervoor genoemde Th1-switch.

Cellulaire vaccins bevatten vele honderden antigenen waarvan slechts een beperkt aantal belangrijk is voor het opwekken van een effectieve immunorespons, maar die mogelijk ook bijwerkingen geven. Om de werkzaamheid te vergroten en de frequentie van bijwerkingen te verminderen zijn de al eerder genoemde acellulaire vaccins ontwikkeld, die een beperkt aantal gezuiverde eiwitten bevatten. De uitdaging is nu om een vaccin te ontwikkelen dat geen onnuttige componenten bevat – die alleen maar bijwerkingen kunnen veroorzaken –, maar wel alle componenten die van belang zijn voor de immuniteit tegen kinkhoest en voor de adjuverende en Th1-stimulerende werking. Behalve de componenten zijn daarbij overigens ook de hulpstoffen en de bereidingswijze belangrijk.

Voor een effectieve immunorespons zijn, zoals gezegd, waarschijnlijk vooral pertussistoxine, pertactine en fimbriae van belang. Er zijn aanwijzingen dat naast lipopolysaccharide (LPS), dat in cellulaire vaccins de belangrijkste veroorzaker is van bijwerkingen, ook het pertussistoxine bijdraagt aan de adjuverende en Th1-stimulerende werking.⁸⁶ Nader onderzoek is nodig om uit te maken welke andere eiwitten of cellulaire componenten liefst in voldoende mate in het vaccin zouden moeten voorkomen.

Implicaties voor keuze van cellulair of acellulair vaccin

Sommige van de huidige vaccins stimuleren vooral een Th1-respons. In het algemeen geldt dit voor levend verzwakte vaccins, zoals het bof-, mazelen- en rubellavaccin (BMR) en het BCG-vaccin tegen tuberculose, en vaccins die bereid worden op basis

gedode, hele bacteriën, zoals ook het cellulaire kinkhoestvaccin. De commissie heeft zich daarom afgevraagd of het voortschrijdend immunologisch inzicht ervoor pleit een cellulair in plaats van een acellulair kinkhoestvaccin te kiezen.

Men zou kunnen vermoeden dat de immuunrespons na cellulaire vaccins, die immers gebaseerd zijn op gedode hele bacteriën, beter vergelijkbaar is met de immuunrespons na natuurlijke infectie. Daarbij zijn de volgende vragen relevant:

- Kunnen cellulaire vaccins het complexe regelwerk van de *Toll-like receptors* van het aangeboren immuunsysteem beter aansturen? Inderdaad is gerapporteerd dat vaccinatie tegen difterie en tetanus tot de productie van IgE-antistoffen leidde, ténzij een cellulair kinkhoestvaccin werd toegevoegd.⁸⁷ De klinische relevantie van deze bevinding is echter nog onduidelijk.
- Nemen bij gebruik van acellulaire vaccins behalve de bijwerkingen misschien ook de gunstige adjuverende of immuunmodulerende effecten af? Sommige onderzoekers hebben inderdaad gevonden dat acellulaire vaccins, in tegenstelling tot cellulaire vaccins, een selectieve stimulatie van de Th2-respons teweeg brengen (Mascart, schriftelijke mededeling 2004).^{88,89} Anderen menen daarentegen dat het een voorbijgaand effect betreft.⁹⁰

Maar ook acellulaire vaccins hebben misschien immunologische voordelen. Door de hogere concentratie aan gezuiverde antigenen wekken ze vaak een sterkere antistofrespons op dan cellulaire vaccins.⁹¹ Sommige onderzoekers hebben gerapporteerd dat ook de cellulaire immuniteit na gebruik van een acellulair vaccin sterker is ontwikkeld en langer aanhoudt dan na natuurlijke infectie of gebruik van een cellulair vaccin.^{92,93}

Het laatste woord over de immunologische vergelijking van cellulaire en acellulaire vaccins is zeker nog niet gezegd. De commissie acht het van groot belang dat het onderzoek ernaar wordt voortgezet. Nader onderzoek is vooral nodig naar de adjuverende en Th1-stimulerende effecten van kinkhoestvaccins en de rol daarbij van het aangeboren immuunsysteem. Cellulaire vaccins hebben naar het oordeel van de commissie mogelijk immunologische voordelen, maar met de huidige stand van de wetenschap is een principiële keuze voor cellulaire vaccins boven acellulaire vaccins niet te onderbouwen.

Conclusie

Op dit moment is nog veel onduidelijk over de immunologie van kinkhoest. Aannemelijk is echter wel dat naast antistoffen ook de cellulaire immuniteit, die werkt via T-helpercellen en het aangeboren immuunsysteem, bij de bescherming tegen kinkhoest van groot belang is. Het kinkhoestvaccin blijkt een versterkende (adjuverende) werking te kunnen hebben op andere vaccinaties, maar het is niet precies bekend welke componenten daarvoor verantwoordelijk zijn. Ook zijn er aanwijzingen dat sommige kinkhoest-

vaccins stoffen bevatten die helpen bij de rijping van het immuunsysteem. Nader onderzoek is nodig om uit te maken welke stoffen daarvoor in voldoende mate in het vaccin zouden moeten voorkomen.

Het laatste woord over de immunologische vergelijking van cellulaire en acellulaire vaccins is zeker nog niet gezegd. De commissie acht het van groot belang dat hiernaar gericht onderzoek wordt gedaan. De nieuwste immunologische inzichten kunnen op dit moment echter nog geen doorslaggevende rol spelen in de advisering over vaccinatie. Wel weegt de commissie ze mee in haar beoordeling van vaccinatiescenario's.

4.4 Belang van nationale vaccinproductie

De productie van vaccins ten bate van de nationale vaccinatieprogramma's is in veel landen begonnen vanuit instituten voor volksgezondheid. In de meeste westerse landen is de nationale vaccinproducent echter van het toneel verdwenen na een wereldwijde fusiegolf. Die was het gevolg van de hoge kosten van het vereiste veiligheidsbeleid en de toenemende kosten van de ontwikkeling van nieuwe vaccins. In de westerse wereld zijn er nu nog slechts enkele grote producenten van de basisvaccins voor de zuigelingen-vaccinatie. In nog slechts enkele landen zijn nationale vaccinproducenten actief.

Wereldwijd is daardoor een schaarste aan productiecapaciteit ontstaan. Het is niet te verwachten dat die schaarste op korte termijn zal afnemen, omdat het opstarten van nieuwe fabrieken veel tijd vergt, de winstmarges lager zijn dan bij geneesmiddelen en er een toenemende vraag is uit ontwikkelingslanden. Onder andere in de Verenigde Staten heeft deze situatie al herhaalde malen tot rantsoenering van vaccins geleid.^{94,95}

Het belang van expertise op het gebied van infectieziekten en vaccinbereiding, en van productiecapaciteit is voor velen opnieuw duidelijk geworden bij de discussies over bioterrorisme in de nasleep van de aanslagen op 11 september 2001 in New York en Washington. Voor de Nederlandse overheid was deze ontwikkeling mede aanleiding voor de instelling van het Nederlands Vaccin Instituut (NVI), bij kabinetsbesluit van 1 februari 2002. Het NVI bestaat uit de verzelfstandigde onderdelen voor vaccinontwikkeling en -productie van het RIVM en de Stichting Volksgezondheid en Milieu (SVM). Eén van de taken van het NVI is de levering van vaccins voor het RVP. Het NVI heeft daarbij de mogelijkheid de vaccins zelf te ontwikkelen of ze in te kopen.

De commissie acht het NVI, als kennisinstituut en productiefaciliteit, van groot belang voor de volksgezondheid. De continuïteit van het NVI is dan ook een belangrijke overweging. Het belang van een effectief en veilig kinkhoestvaccin dient evenwel op zichzelf te worden beschouwd, waarbij de voordelen van de inkoop van een kinkhoest-combinatievaccin door de commissie zijn beoordeeld. In meer algemene zin pleit de commissie ervoor advisering over de vaccinkeuze, inkoop en productie van elkaar gescheiden te houden, teneinde belangenverstrengeling te vermijden.

4.5 Beschikbaarheid van specifieke combinatievaccins

Verschillende van in de tabellen van bijlage C genoemde vaccins zijn niet meer leverbaar. Daaronder bevinden zich alle genoemde cellulaire vaccins van producenten anders dan het NVI. Van de acellulaire vaccins komen de varianten met uitsluitend pertussistoxine (PT) en filamenteus hemagglutinine (FHA) naar het oordeel van de commissie niet in aanmerking. Op grond van de huidige kennis van de immunologie van kinkhoest zou een acellulair vaccin naast pertussistoxine tenminste ook pertactine (PRN) moeten bevatten. Daardoor blijven eigenlijk alleen de DaKTPHib-combinatievaccins van GlaxoSmithKline (Infanrix met PT, FHA en PRN) en van Aventis (Pediaceel met PT, FHA, PRN en fimbriae (FIM)) over. Het DaKTPHib-combinatievaccin van GlaxoSmithKline is in Nederland geregistreerd. Het DaKTPHib-combinatievaccin van Aventis is geregistreerd in het Verenigd Koninkrijk. De fabrikant kan een beoordeling voor registratie in Nederland aanvragen op basis van zogeheten wederzijdse erkenning. De commissie heeft geen voorkeur voor één van deze twee combinatievaccins.

Toetsing van scenario's voor vaccinatie van zuigelingen

De commissie heeft verscheidene scenario's voor verbetering van de kinkhoestvaccinatie overwogen. Op basis van de beschikbaarheid van combinatievaccins zijn drie scenario's geselecteerd. In dit hoofdstuk worden deze drie scenario's getoetst aan de criteria effectiviteit, bijwerkingen, immunologische effecten, en belang van een nationale vaccinproductie. De commissie heeft de criteria ook in deze volgorde gewogen, waarbij aan effectiviteit en bijwerkingen een gelijk belang is toegekend. Vervolgens wordt ingegaan op het beste tijdstip van het toedienen van een booster en op de kosteneffectiviteit van het gekozen scenario voor kinkhoestvaccinatie.

5.1 Referentiescenario

Dit scenario betekent uitvoering van de besluiten van het departement op basis van de adviezen van de Gezondheidsraad uit 1997 en 2000. Het streven is gericht op introductie zo spoedig als mogelijk van een door NVI samen met Aventis (vier componenten) of GSK (drie componenten) ontwikkeld acellulair DaKTP+Hib-vaccin.* In de tussentijd wordt het gebruik van het huidige cellulaire DcKTP+Hib-vaccin gecontinueerd. De eerdere advisering was gebaseerd op de informatie dat het nieuwe combinatievaccin ingevoerd zou kunnen worden in 2004.³ Naar het zich nu laat aanzien zal het nieuwe vaccin echter op zijn vroegst beschikbaar zijn in 2007, waardoor een nieuwe situatie is ontstaan.

* In dit hoofdstuk duidt 'aK' op een acellulair vaccin en 'cK' op een cellulair vaccin.

Effectiviteit

De werkzaamheid van het huidige NVI-vaccin is nooit beoordeeld in formele trials. Bepaald volgens de screeningsmethode bedroeg de vaccineffectiviteit (VE) voor 1-4-jarigen over 1993 nog 96%, maar vanaf 1994 liep deze sterk terug. Vanaf 2001 lijkt de VE weer toe te nemen, over 2002 bedraagt de schatting 39% (95%-betrouwbaarheidsinterval 16-55). De effectiviteit van het te ontwikkelen vaccin hangt onder meer af van de keuze van het grondproduct. In onderzoek in Stockholm tussen 1993 en 1996 bedroeg het relatief risico op kinkhoest bij gebruik van het D5aKT-vaccin van Aventis (Pediaceel) vergeleken met het Evans-Wellcome DcKT-vaccin 0,85 (0,41-1,79) en 0,62 (0,31-1,2) vergeleken met het D3aKT-vaccin van Chiron (Acelluvax).⁶¹ Het acellulaire Acelluvax had in Italië-1992 eenzelfde VE als het DaKT-vaccin van GSK (Infanrix), namelijk 84%, 95%-betrouwbaarheidsinterval 76-89.⁶⁰ Bij indirecte vergelijking van Pediaceel en Infanrix lijkt het eerste vaccin dus gunstiger uit de bus te komen. Alhoewel Pediaceel in de trial in Stockholm in 1993-1996 een betere bescherming gaf dan het Evans-Wellcome DcKT-vaccin, bleek de bescherming op de langere termijn in het vervolgonderzoek echter aanmerkelijk minder (vijfjaarsincidentie respectievelijk 56/100 000 en 32/100 000).³¹

Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen bij gebruik van het NVI-vaccin is niet precies bekend. Cohen rapporteert een frequentie van *hypotonic hyporesponsive episodes* (HHE) van 0,4/1000 en een frequentie van stuipen (seizure) < 48 uur van 0,06/1000.⁹⁷ Het is echter niet duidelijk of deze getallen algemene geldigheid hebben. De commissie beoordeelt het NVI-vaccin, waar het gaat om de bijwerkingen, daarom als het gemiddelde cellulaire vaccin in de analyse van de Cochrane Group. Voor het te ontwikkelen vaccin zie Aventis D5aKT en Infanrix in paragraaf 4.2 en in tabel 4 bijlage C.

Immunologie

Mogelijk hebben cellulaire vaccins meer adjuverende en Th1-stimulerende werking dan acellulaire vaccins. In hoeverre dat ook geldt voor het huidige NVI-vaccin is niet bekend. De huidige mismatch tussen vaccin en circulerende bacteriestammen zou tussen nu en de invoering van het te ontwikkelen vaccin verder toe kunnen nemen. Een voordeel van dit scenario is dat er enkele jaren zijn waarin immunologisch onderzoek meer helderheid kan verschaffen over de eisen die gesteld moeten worden aan een goed kinkhoestvaccin.

Nationale vaccinproductie

Geen onderbreking van de vaccinproductie door het NVI.

Afweging

Het huidige vaccin is gekenmerkt door een matige effectiviteit en relatief veel bijwerkingen. Tot de omschakeling is er onnodige morbiditeit en mogelijk ook mortaliteit door gebruik van een suboptimaal vaccin, waardoor ook het vertrouwen in het RVP ondermijnd zou kunnen worden. Het nog te ontwikkelen vaccin zal mogelijk minder bijwerkingen hebben en een effectiviteit die vergelijkbaar is met die van een goed cellulair vaccin. Het vaccin is er echter nog niet en het is onzeker of het beschikbaar komt en wanneer. Een voordeel is dat er nu, na recente wijzigingen met betrekking tot meningokokken C en hepatitis B en de nog te verwachten invoering van vaccinatie tegen pneumokokken, géén verandering van het RVP nodig is. De commissie acht de nadelen en de onzekerheden van dit scenario relatief groot. Het scenario heeft niet de voorkeur van de commissie.

5.2 Tijdelijk inkopen los kinkhoestvaccin

In dit scenario wordt voor de basisvaccinaties op 2, 3, 4 en 11 maanden tijdelijk gebruik gemaakt van een acellulair kinkhoestvaccin van een andere fabrikant, aangevuld met DTP en Hib (licentie) van het NVI. Alleen van GSK is een separaat kinkhoestvaccin voor gebruik op de zuigelingenleeftijd beschikbaar (3aK, Tricomponenten Acellulair kinkhoestvaccin).

Effectiviteit

Als Infanrix (zie referentiescenario).

Bijwerkingen

Als Infanrix (zie referentiescenario).

Immunologie

Acellulaire vaccins wekken een goede immuniteit op tegen kinkhoest, maar hebben mogelijk minder adjuverende en Th1-stimulerende werking dan sommige cellulaire vaccins.

Nationale vaccinproductie

Minimale inbreuk op de vaccinproductie door het NVI.

Afweging

Het gaat om een complexe verandering van het RVP, waarbij drie prikken bij één consult nodig zijn voor de basisvaccinaties. Men zou de noodzaak om drie prikken toe te dienen op één moment kunnen vermijden door DTP (en eventueel Hib) pas toe te dienen in de tweede helft van het eerste levensjaar. Echter, het DTP-vaccin van het NVI is eigenlijk bedoeld voor revaccinatie (booster) en nooit onderzocht voor gebruik bij basisvaccinaties en daarvoor

dus ook niet geregistreerd. De werkzame doses difterie- en tetanustoxine zijn veel lager dan in het DKTP-vaccin. De opsplitsing van het DKTP+Hib-vaccin brengt dus onoverkomelijke principiële en praktische problemen met zich mee. De commissie acht dit scenario dan ook niet wenselijk en onuitvoerbaar.

5.3 Tijdelijk inkopen van bestaande DKTPHib-vaccins

In dit scenario wordt op dit moment gekozen uit reeds beschikbare combinatievaccins. In de praktijk gaat het hierbij om twee combinatievaccins met acellulaire kinkhoestcomponent: het D3aKTPHib (Infanrix-IPV+Hib) van GSK en het D5aKTP_{vero}Hib (Pediaceel) van Aventis. De commissie heeft geen voorkeur voor één van deze twee vaccins.

Effectiviteit

De effectiviteit van het 5aK-vaccin van Aventis (Pediaceel) en het 3aK-vaccin van GSK (Infanrix) zijn besproken bij het referentiescenario.

Bijwerkingen

Voor de bijwerkingen van het 5aK-vaccin van Aventis en het 3aK-vaccin van GSK zie paragraaf 4.2 en tabel 4 in bijlage C.

Immunologie

Acellulaire vaccins wekken een goede immuniteit op tegen kinkhoest, maar hebben mogelijk minder adjuverende en Th1-stimulerende werking dan sommige cellulaire vaccins.

Nationale vaccinproductie

Tijdelijke onderbreking van de productie van het DKTP-vaccin door het NVI.

Afweging

De beste bescherming tegen kinkhoest wordt verwacht van de cellulaire vaccins van Evans-Wellcome (DcKT) en van Aventis (DcKTPHib, Pent-Act-Hib). Deze vaccins zijn echter niet meer leverbaar. Over de eventuele adjuverende en immuunstimulerende voordelen van cellulaire vaccins zijn de boeken nog niet gesloten. De genoemde acellulaire combinatievaccins combineren een goede effectiviteit met een lage frequentie van bijwerkingen. De betreffende combinatievaccins zijn gemakkelijk in te passen in het RVP. De commissie benadrukt dat bij de keuze voor dit scenario en tijdelijke onderbreking van de vaccinproductie door het NVI maatregelen nodig zijn om de expertise te behouden en de zelfstandige vaccinproductie in Nederland op langere termijn niet in gevaar te brengen. Dit scenario heeft de voorkeur van de commissie.

5.4 Tijdstip van toediening voor booster

Naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad uit 2000 is een booster met een acellulair vaccin ingevoerd op de leeftijd van vier jaar. Deze booster was nodig gezien de korte duur van de bescherming door het Nederlandse vaccin. In tegenstelling tot wat het geval was in de meeste andere landen lag de piek van gevallen van kinkhoest hier rond de 4 à 6 jaar. Vooruitlopend op de verbetering van de basisvaccinatie is daarom de booster ingevoerd. Omdat goede vaccins een bescherming tegen kinkhoest bieden die gemiddeld zo'n 6 tot 8 jaar aanhoudt, valt het te overwegen de boostering te zijner tijd te verplaatsen naar een later tijdstip. De commissie beveelt aan dat te doen op geleide van modelstudies en in samenhang met de vaccinatie van oudere kinderen en bepaalde groepen van volwassenen. Die laatste vaccinatie is, zoals gezegd, gericht op bescherming van kinderen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn door het verminderen van de circulatie van de kinkhoestbacterie in de bevolking.

5.5 Doelmatigheid van het voorkeursscenario

De commissie realiseert zich dat met een eventuele tijdelijke inkoop van het DaKTPHib-vaccin aanzienlijke extra kosten gemoed zijn.

De commissie kon niet beschikken over een onafhankelijk kosteneffectiviteitsonderzoek, maar heeft wel inzage gehad in een door het NVI verrichte analyse. In die analyse is een beperkt aantal relevante factoren onderzocht. Alleen een beknopte samenvatting en de conclusies die het NVI uit het onderzoek trekt, zijn gepubliceerd.⁹⁸

Een beperking van het NVI-onderzoek is dat een eenvoudig statisch model gebruikt is. In dat model zijn weliswaar ruwe aannames over de indirecte gunstige effecten van vaccinatie door groepsimmunitet mogelijk, maar onderbouwing met behulp van een populatiedynamisch model ontbreekt. Groepsimmunitet is vooral van belang met betrekking tot de bescherming van zeer jonge kinderen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn. Onder deze kinderen doen zich, zoals gezegd, de ernstigste gevallen van kinkhoest voor.

Een belangrijke beperking van het NVI-onderzoek is voorts de gekozen uitkomstmaat: kosten per gewonnen levensjaar. Er is, zoals gezegd, waarschijnlijk een onderrapportage van sterfgevallen. Desondanks is het aantal sterfgevallen ten gevolge van kinkhoest, ook in werkelijkheid, waarschijnlijk betrekkelijk gering. De kosten per gewonnen levensjaar zijn dus hoog. Vaccinatie tegen kinkhoest is echter primair gericht op de preventie van *ziekte*. De commissie vindt dan ook dat de kosten van vaccinatie beter uitgedrukt zouden kunnen worden per voorkomen ziektegeval of bijwerking, of per QALY (*quality adjusted life year*). Een probleem bij het laatste, het berekenen van

de kosten per QALY, is echter dat gegevens over de invloed van ziekte en bijwerkingen op kwaliteit van leven ontbreken.

Verder waren in het NVI-model wel de monetaire kosten van bijwerkingen opgenomen. De volgens de commissie belangrijke bijwerkingen collaps, koortsstuip en aanhoudend schreeuwend huilen, ontbraken echter.

In de analyse worden de gunstige effecten van vaccinatie dus onderschat. De kosten van tijdelijke inkoop van het vaccin zijn naar het oordeel van de commissie daarentegen overschat. Zo waren de kosten van het behoud van expertise en productiefaciliteit bij het NVI uitsluitend ten laste gebracht van het inkoopscenario. Ook in de huidige situatie worden echter kosten gemaakt ten bate van het in stand houden van het NVI (voornamelijk gedekt door overheidssubsidie). Bij de vergelijking zouden deze kosten dus óók ten laste van de huidige situatie moeten komen.* De meerkosten van het inkoopscenario bestaan dus uit de kosten van de inkoop van het vaccin. De variabele kosten van de vaccinproductie door het NVI vervallen daarentegen tijdelijk en kunnen in mindering gebracht worden.

In de analyse die de commissie is voorgelegd waren de jaarlijkse kosten van de tijdelijke inkoop van het vaccin ongeveer even hoog als de kosten van behoud van expertise en productiefaciliteit bij het NVI. Mogelijk zijn in de laatste kostenpost ook andere functies van het NVI meegenomen. De commissie pleit ervoor deze andere functies, en de kosten daarvan, inzichtelijk te maken in een gedegen en onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse. Met behulp van een aldus opgezette analyse zou men dan de kosten en de effecten van de huidige situatie kunnen vergelijken met 1) tijdelijke inkoop van een DKTP+Hib-vaccin met behoud van alle expertise voor onderzoek en ontwikkeling en behoud van productiefaciliteit, 2) de optie waarin het NVI een combinatievaccin van een andere fabrikant in licentie produceert, en 3) de optie waarin een dergelijk combinatievaccin blijvend van een andere fabrikant wordt ingekocht. De keuze tussen de huidige situatie en de drie alternatieven is vervolgens een politieke. Voor het beoordelen van de doelmatigheid van vaccinatie is een helder inzicht in de kosten van de verschillende opties echter van groot belang.

In verscheidene buitenlandse onderzoeken zijn de kosten en de effecten van kinkhoestvaccinatie bestudeerd. Het betreft zowel onderzoek naar de kosteneffectiviteit van kinkhoestvaccinatie als zodanig, vergeleken dus met de situatie waarin helemaal niet tegen kinkhoest gevaccineerd wordt, als onderzoek naar de overgang van een cellulair naar een acellulair vaccin. Geen van deze analyses kan zonder meer vertaald worden naar de Nederlandse situatie, vanwege belangrijke verschillen in de epidemiologie en de organisatie van de zorg.

* De onderzoekers hebben de analyse op dit punt inmiddels aangepast (JM Bos, schriftelijke mededeling 2004).

Waar het gaat om de kosteneffectiviteit is er, met alle verschillen tussen de onderzoeken en de situaties die bestudeerd zijn, echter een brede overeenstemming tussen de analyses. Vaccinatie tegen kinkhoest als zodanig is kostenbesparend voor de gezondheidszorg.

In drie landen is daarnaast ook de overgang van een cellulair naar een acellulair combinatievaccin bestudeerd: in Canada, de Verenigde Staten en Duitsland. In Canada en de Verenigde Staten waren de besparingen in het geval van een acellulair vaccin iets minder groot dan in het geval van een cellulair vaccin, maar nog steeds aanzienlijk.^{99,100} De onderzoekers benadrukken echter dat er grote, in de betreffende onderzoeken niet in geld uitgedrukte, voordelen verbonden zijn aan gebruik van een acellulair vaccin, voortkomend uit de geringere frequentie van bijwerkingen. In Duitsland was bij een vaccinatiegraad van minder dan 50 procent een cellulair vaccin financieel de aantrekkelijkste optie. Zodra de vaccinatiegraad echter de 50 procent oversteeg, gaven de besparingen op de zorg door het gunstiger bijwerkingenprofiel van acellulaire vaccins de doorslag.¹⁰¹

Daar waar het Canadese en Duitse onderzoek door de producent gesponsord werden, was de Amerikaanse analyse geheel onafhankelijk. De drie onderzoeken wijzen alle drie in dezelfde richting, namelijk een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding. De Canadese, Amerikaanse en Duitse resultaten staan in contrast met de bevindingen in het NVI-onderzoek. In zijn rapportage concludeert het NVI dat de overgang naar een acellulair vaccin in geen enkel realistisch scenario kosteneffectief zou zijn.⁹⁸ Het is met de huidige kennis onmogelijk de redenen voor de grote verschillen precies te benoemen. Verschillende factoren spelen een rol, waaronder het gebruikte (kosten)model, de gekozen uitkomstmaat, de ziektelast in de bevolking, de organisatie van de gezondheidszorg en de dekkingsgraad van vaccinatie. Een belangrijk verschil tussen de buitenlandse analyses en die van het NVI is voorts het gegeven dat in de buitenlandse analyses de kosten van een nationaal instituut voor de ontwikkeling en productie van vaccins niet waren meegenomen.

5.6 Conclusie

De commissie heeft vaccinatie tegen kinkhoest getoetst aan de criteria die aan vaccinaties gesteld moeten worden voor opname in het RVP. Op grond van die toetsing raadt de commissie aan zo spoedig mogelijk een combinatievaccin met acellulaire kinkhoestcomponent voor het RVP ter beschikking te stellen. De commissie realiseert zich dat een tijdelijke inkoop van een acellulair combinatievaccin gepaard zal gaan met relatief hoge kosten. Het gaat echter om een aanzienlijke verbetering van een als belangrijk aangemerkte interventie binnen het RVP, één van de belangrijkste programma's voor primaire preventie. Op dit moment ontbreekt een gedegen en onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse. De commissie benadrukt dat bij onderbreking van de vaccinproductie door

het NVI maatregelen nodig zijn om de expertise te behouden en de zelfstandige vaccinproductie in Nederland op langere termijn niet in gevaar te brengen.

Beoordeling van aanvullende maatregelen

Vaccinatie van zuigelingen vormt de basis van de bestrijding van kinkhoest. In het vorige hoofdstuk zijn scenario's besproken om deze basis te verstevigen. Ook bij gebruik van een zeer effectief vaccin is vaccinatie van zuigelingen (en boostering van kleuters) echter niet toereikend. Door de afnemende immuniteit onder oudere kinderen en volwassenen, en ten gevolge daarvan de toename van symptomatische infecties in deze leeftijdsklassen, lopen namelijk zuigelingen die nog te jong zijn om bij het huidige vaccinatiebeleid een volledige vaccinatiecycle te hebben doorgemaakt een groter risico om besmet te raken. Juist zij behoeven echter ook bescherming.

Er zijn twee soorten aanvullende maatregelen denkbaar om effectieve bescherming van die zeer jonge zuigelingen te bereiken. In paragraaf 6.1 bespreekt de commissie de mogelijkheden om zuigelingen eerder te beschermen door vaccinatie van de aanstaande moeder of door vervroeging van de vaccinatieleeftijd. In paragraaf 6.2 bespreekt de commissie de mogelijkheden om de blootstelling van zeer jonge zuigelingen aan de kinkhoestbacterie te verminderen door vaccinatie van oudere kinderen en bepaalde groepen volwassenen, zoals ouders en verzorgers.

6.1 Vaccinatie van de moeder en vervroeging van de vaccinatieleeftijd

Bescherming via de moeder

Alhoewel overdracht, gedurende de zwangerschap of via de borstvoeding, van antistoffen van de moeder op haar kind in het algemeen voorbijgaande en passieve bescherming

biedt, was de gangbare mening tot voor kort dat dat bij kinkhoest niet het geval is. Antistoffen tegen de kinkhoestbacterie passeren de placenta. Antistoffen van het type immuunglobuline G1 worden zelfs actief getransporteerd, zodat het gehalte bij het kind ongeveer twee maal zo hoog is als bij de moeder.¹⁰² Men meende echter dat deze antistoffen geen beschermende werking hebben, omdat kinkhoest ook voorkomt bij kinderen met antistoffen.

Langzamerhand vat de mening echter post dat overdracht van antistoffen van moeder op kind het pasgeboren kind wél een zekere mate van bescherming bieden.^{103,104} Het is zelfs denkbaar dat maternale antistoffen een rol spelen in de ontwikkeling van het immuunsysteem.¹⁰⁵ Onderzoek naar de mogelijkheden en de beperkingen van vaccinatie van de moeder is noodzakelijk.

Verlies aan maternale antistoffen zou deels kunnen verklaren waarom er wereldwijd een toename is van kinkhoest onder kinderen die te jong zijn om een volledige vaccinatiacyclus te hebben doorgemaakt. Vroeger, toen kinkhoest nog algemeen voorkwam en ook oudere kinderen en volwassenen geregeld geherinfecteerd en geboosterd werden, hadden moeders in het algemene hoge en beschermende antistofniveaus tegen kinkhoest. Zij droegen deze hoge antistofniveaus ook over aan hun pasgeboren kinderen.

Door over te schakelen op vaccinatie zijn de door natuurlijke infectie verworven beschermende antistofniveaus bij oudere kinderen en volwassenen langzaam uit de bevolking ‘gespoeld’ en vervangen door vaccineïnduceerde immuniteit van zuigelingen en jonge kinderen. Daardoor nam niet alleen de bevattelijkheid van oudere kinderen en volwassenen voor kinkhoest toe – met het risico op besmetting van zeer jonge zuigelingen –, maar daardoor namen ook de niveaus aan beschermende antistoffen bij aanstaande moeders af.

Als maternale antistoffen inderdaad van belang zijn voor de bescherming van het pasgeboren kind, biedt dat een nieuwe mogelijkheid voor interventie. Het valt dan te overwegen om aanstaande moeders vóór of gedurende de zwangerschap te (her)vaccineren tegen kinkhoest, zodat de hoge antistofniveaus die daarvan het gevolg zijn overgedragen worden aan hun kinderen en bij kunnen dragen aan de bescherming gedurende de belangrijke eerste levensmaanden. Vaccinatie van aanstaande moeders is echter nog niet aan de orde, zolang het genoemde wetenschappelijke onderzoek naar het belang van maternale antistoffen niet is verricht. Een mogelijke beperking van deze benadering is er bovendien in gelegen dat vaccinfabrikanten tot nog toe het gebruik van hun vaccins tijdens de zwangerschap ontraden en aansprakelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap afwijzen.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Vroege inenting

Een andere benadering om de jongste zuigelingen te beschermen is vervroeging van de vaccinatieleeftijd. Uit onderzoek is gebleken dat het immuunsysteem van pasgeborenen in staat is om na vaccinatie een goede afweer op te bouwen tegen kinkhoest.^{89,109} Men zou kunnen overwegen om de eerste vaccinatie van het RVP al toe te dienen bij de geboorte en de volgende doses op de leeftijd van één en twee maanden. De commissie is van mening dat deze mogelijkheid nader onderzocht moet worden. Een dergelijke switch kan pas worden aanbevolen als de effectiviteit en de veiligheid van de benadering gebleken zijn in herhaald onderzoek. Dat onderzoek zou ook de andere doelziekten van het DKTP+Hib-vaccin moeten omvatten. Ook zal moeten worden onderzocht in hoeverre ouders vaccinatie op een zo jonge leeftijd acceptabel vinden.

6.2 Vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen

Er zijn strategieën denkbaar die gericht zijn op eliminatie van de kinkhoestbacterie uit de gehele bevolking. Omdat de duur van de bescherming na vaccinatie beperkt is, gemiddeld namelijk zo'n 6 à 8 jaar, zou daartoe de gehele bevolking op gezette tijden gevaccineerd moeten worden. Naar het oordeel van de commissie is een dergelijk programma niet gemakkelijk uitvoerbaar en waarschijnlijk ook niet nodig.

Zij kiest daarentegen voor een benadering die gericht is op het oorspronkelijke uitgangspunt van de vaccinatie, de preventie van ziekte en sterfte bij kinderen vanaf de geboorte tot ongeveer vijf jaar. Nu het duidelijk is dat de huidige zuigelingenvaccinatie daarvoor niet toereikend is, heeft zij zich afgevraagd welke groepen oudere kinderen, adolescenten en volwassenen gevaccineerd moeten worden om een afdoende bescherming te bewerkstelligen van de zuigelingen die te jong zijn om een volledige vaccinatiecyclus te hebben doorgemaakt.

Er zijn veel onderzoeken verricht waaruit is gebleken dat vaccinatie van groepen ook indirecte bescherming biedt, namelijk aan mensen die zelf niet gevaccineerd zijn. Dit verschijnsel wordt groepsimmunitet genoemd. In de huidige situatie is groepsimmunitet de basis van de bescherming van de zeer jonge zuigelingen. Herhaalde malen is aangetoond dat een goede zuigelingenvaccinatie ook een daling van het aantal gevallen van kinkhoest tot gevolg heeft onder de zuigelingen die te jong zijn om een volledige vaccinatiecyclus te hebben doorgemaakt.^{8,27,28}

Er is echter nog een mogelijkheid om de zeer jonge zuigelingen te beschermen. Het blijkt namelijk dat infecties in die groep voor een belangrijke deel veroorzaakt worden door contacten met oudere kinderen in het gezin en met (groot)ouders en verzorgers.¹¹⁰⁻¹¹² Het onderzoek naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen is echter nog beperkt. Dergelijk onderzoek dient aan te sluiten op de lokale, Nederlandse situatie en

kan de basis te vormen voor aanbevelingen voor gerichte vaccinatie van groepen oudere kinderen en volwassenen.

De commissie beveelt sterk aan onderzoek naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen in de Nederlandse situatie te laten verrichten. Afhankelijk van de resultaten van dat onderzoek zouden bijvoorbeeld groepen volwassenen gevaccineerd kunnen worden die een grotere kans hebben in contact te komen met zeer jonge zuigelingen, zoals (groot)ouders, gezondheidswerkers en crècheleidsters.

Modelleringsonderzoek kan behulpzaam bij het zoeken van een balans tussen inspanningen en baten van vaccinatiestrategieën gericht op oudere kinderen en volwassenen.^{37,58,113} In dat modelleringsonderzoek dient ook onderzocht te worden op welke wijze de immuniteit tegen kinkhoest op de meest efficiënte wijze geboosterd kan worden. Op geleide daarvan zou de eerste boostering, die in de huidige situatie plaatsvindt op de leeftijd van vier jaar, wellicht verplaatst kunnen worden naar een later tijdstip.

6.3 Conclusie

Naast een goede zuigelingenvaccinatie zijn aanvullende maatregelen nodig voor een afdoende bescherming van zeer jonge zuigelingen. In het kader van dit advies kan de commissie deze maatregelen niet uitputtend bespreken. De commissie beveelt aan onderzoek te laten doen naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen in Nederland. Dat kan aanwijzingen geven voor de effectiviteit van gerichte vaccinatie van bepaalde groepen oudere kinderen en volwassenen. Modelleringsonderzoek kan behulpzaam zijn bij het zoeken van een balans tussen inspanningen en baten van vaccinatiestrategieën gericht op oudere kinderen en volwassenen.

Dilemma's en aanbevelingen

In dit hoofdstuk geeft de commissie antwoord op de adviesvraag welke maatregelen gewenst zijn om de vaccinatie van kinkhoest te verbeteren. Het hoofdstuk begint echter met een overzicht van de dilemma's die de commissie tegenkwam in haar beraadslagingen.

7.1 Vijf dilemma's

Het advies van de Gezondheidsraad uit 2000 liet aan duidelijkheid weinig te wensen over: het onderzoek naar de oorzaken van de epidemie in 1996 diende geïntensiveerd te worden, de surveillance moest verbeterd worden en de ontwikkeling van een combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent diende met grote voortvarendheid ter hand genomen te worden.² Naar het zich toen liet aanzien zou een acellulair combinatievaccin voor het RVP beschikbaar kunnen zijn in 2004. Bij het vaststellen van dit advies over vaccinatie tegen kinkhoest lag de situatie een stuk gecompliceerder. De commissie werd dan ook voor een aantal onverwachte dilemma's geplaatst.

Het eerste dilemma kwam voort uit de al in 2000 al bestaande overtuiging dat alleen de ontwikkeling van een effectiever en veiliger vaccin voor de zuigelingenvaccinatie onvoldoende is om kinkhoest bij de zeer jonge kinderen, waarbij bescherming het meeste telt, te kunnen bestrijden. In hoofdstuk 6 besprak de commissie daarom kort de aanvullende maatregelen die nodig en mogelijk zijn ter bescherming van zeer jonge zuigelingen. Uitputtende bespreking was echter niet mogelijk in het kader van dit advies,

omdat de commissie zich gedwongen zag om opnieuw de vaccinatie van zuigelingen te bespreken.

Het tweede dilemma betrof het voorkomen van genetische varianten van *Bordetella pertussis*. In Nederland is de opvatting wijd verspreid dat genetische varianten hier van belang zijn bij de verklaring van de verminderde vaccineffectiviteit en de epidemie van 1996-1997. In het buitenland hebben onderzoekers in het algemeen geen aanwijzingen gevonden voor een belangrijke rol van genetische varianten bij de veranderende epidemiologie van kinkhoest aldaar. De commissie besprak deze problematiek daarom uitgebreid in hoofdstuk 3.

Aangezien alternatieve vaccins ontwikkeld zijn op basis van dezelfde of bijna dezelfde bacteriestammen, is wel gesteld dat andere vaccins net zo min als het NVI-vaccin afdoende bescherming bieden tegen genetische varianten.

De commissie heeft getracht de impasse te doorbreken door grondige analyse van de resultaten van het wereldwijd verrichte onderzoek naar genetische varianten van *Bordetella pertussis*. De commissie concludeert dat het Nederlandse vaccin, meer dan andere vaccins, gevoelig is voor het optreden van virulente genetische varianten.

Sinds de publicatie van het advies in 2000 zijn belangrijke nieuwe inzichten in het functioneren van het immuunsysteem beschikbaar gekomen. Deze inzichten zijn relevant voor de keuze tussen een cellulair en een acellulair kinkhoestvaccin. Het derde dilemma had te maken met het gewicht dat aan deze nieuwe immunologische inzichten toegekend moest worden.

Alhoewel de commissie tot de conclusie komt dat aan de thans ter beschikking staande wetenschappelijke gegevens geen implicaties voor de keuze van vaccins verbonden kunnen worden, meent zij dat nieuwe inzichten in de fundamentele immunologie waarschijnlijk wel de ontwikkeling van nieuwe vaccins zullen sturen. Waar de Gezondheidsraad in 2000 nog stelde dat de ontwikkeling van een verbeterd cellulair vaccin geen enkele prioriteit diende te hebben, adviseert de commissie thans gericht onderzoek naar de immunologie van kinkhoest en het eventuele immunologische belang van nader te identificeren adjuverende (versterkende) en Th1-stimulerende componenten in cellulaire vaccins.

Het vierde dilemma kwam voort uit het gegeven dat het in de loop van 2003 duidelijk werd dat het NVI de beoogde planning om het nieuwe combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent in 2004 voor het RVP beschikbaar te hebben, niet zou halen. Daardoor diende zich de vraag naar het belang van de nationale vaccinproducent aan in de beraadslagingen van de commissie en was het de vraag hoe dit belang gewogen moest worden.

Het politieke besluit tot instelling van het NVI was al genomen. De commissie realiseerde zich het belang daarvan voor de volksgezondheid. Nu de planning niet gehaald werd, moest de commissie dat belang betrekken in haar advisering inzake de eventuele inkoop van een kinkhoestcombinatievaccin van een andere producent.

Het vijfde dilemma is er in gelegen dat de commissie zich realiseert dat een tijdelijke inkoop van een acellulair combinatievaccin gepaard zal gaan met relatief hoge kosten. Alhoewel de beslissing over de kosten niet tot de competentie van de commissie behoort, rekent zij het wel tot haar taak om de minister, waar mogelijk, inzicht te geven in de doelmatigheid van interventies. In de internationale wetenschappelijke literatuur ziet de commissie aanwijzingen voor een gunstige kosteneffectiviteitsverhouding. Een gedegen en onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse van de Nederlandse situatie ontbreekt echter.

7.2 Aanbevelingen

7.2.1 *Vaccinatie van zuigelingen*

De commissie heeft vaccinatie tegen kinkhoest getoetst aan de criteria die aan vaccinaties gesteld moeten worden voor opname in het RVP. Op grond van de toetsing aan de bedoelde criteria raadt de commissie aan zo spoedig mogelijk een combinatievaccin met acellulaire kinkhoestcomponent voor het RVP ter beschikking te stellen. Het gaat om een aanzienlijke verbetering van een als belangrijk aangemerkte, bestaande interventie binnen het RVP, één van de belangrijkste programma's voor primaire preventie. Zij acht het van groot belang dat Nederlandse burgers er op kunnen vertrouwen dat de in het RVP gebruikte vaccins voldoen aan hoge eisen van effectiviteit en veiligheid.

7.2.2 *Vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen*

De commissie doet in dit advies nog geen aanbevelingen voor de vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen. Zij zal deze vraag in een later advies behandelen, mede aan de hand van de resultaten van het in paragraaf 7.2.4 bedoelde onderzoek naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen en het in 7.2.5 bedoelde modelleringsonderzoek naar de effectiviteit van vaccinatiestrategieën gericht op oudere kinderen en volwassenen.

7.2.3 *Immunologisch onderzoek en vaccinontwikkeling*

De commissie acht het van groot belang dat gericht onderzoek wordt gedaan naar de immunologie van kinkhoest en het eventuele immunologische belang van nader te identificeren adjuverende (versterkende) en Th1-stimulerende componenten in cellulaire vaccins. Deze bevindingen kunnen gevolgen hebben voor de ontwikkeling van toekomstige vaccins.

De surveillance van bacteriestammen (kiemsurveillance) dient te worden gecontinueerd. De commissie beveelt aan onderzoek te doen uitvoeren naar het effect van genetische variatie van *Bordetella pertussis* op de effectiviteit van kinkhoestvaccins door onderzoekers die niet afhankelijk zijn van vaccinproducenten. Dergelijk onderzoek is belangrijk voor het begrip van de beschermende immuniteit tegen kinkhoest en de monitoring van vaccineffectiviteit.

7.2.4 *Onderzoek naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen*

De commissie beveelt aan onderzoek te doen uitvoeren naar de besmettingsbronnen van zeer jonge zuigelingen in Nederland. Op geleide van de bevindingen van dat onderzoek zijn aanbevelingen mogelijk voor gerichte vaccinatie van bepaalde groepen oudere kinderen en volwassenen.

7.2.5 *Modellering van vaccinatiestrategieën voor oudere kinderen en volwassenen*

De commissie beveelt aan modelleringsonderzoek te doen uitvoeren ten einde een efficiënte strategie te kunnen bepalen voor vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen gericht op de bescherming van zeer jonge zuigelingen (die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn). Op geleide van de bevindingen van dit modelonderzoek kan ook overwogen worden de huidige booster op de leeftijd van vier jaar te verplaatsen naar een latere leeftijd.

7.2.6 *Internationale samenwerking*

De commissie beveelt grensoverschrijdend onderzoek aan naar de epidemiologie en de immunologie van kinkhoest. De huidige, nationale organisatie van surveillance en onderzoek leidt tot fragmentatie en tot onvergelykbaarheid van gegevens, waardoor de effectiviteit van de kinkhoestbestrijding belemmerd wordt. Uitwisseling van kennis en ervaring met ontwikkelingslanden en voortgaande ondersteuning van cellulaire kinkhoestvaccins is essentieel voor de bestrijding van kinkhoest in grote delen van de

wereld. Veel landen kunnen zich een acellulair kinkhoestvaccin van een commerciële producent namelijk niet permitteren, terwijl ze een cellulair vaccin zelf kunnen produceren.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Pertussis: a critical appraisal. Advies 1997/16. Den Haag: Gezondheidsraad, 1997.
 - 2 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Pertussis: a critical appraisal (2). Advies 2000/14. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.
 - 3 van Wijngaarden JK, Huisman J, van der Meer JWM, Visser HKA. Pertussis: huidige epidemiologische situatie en aanbevelingen van de Gezondheidsraad voor het vaccinatiebeleid. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 2297-2301.
 - 4 David S, van Furth R, Mooi FR. Efficacies of whole cell and acellular pertussis vaccines against *Bordetella parapertussis* in a mouse model. Vaccine (in press).
 - 5 Cherry JD. Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis. Clin Infect Dis 1999; 28 (suppl 2) : s107-11.
 - 6 van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MAE, de Melker HE, Geubbels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Talsma E, e.a. The effects of vaccination, the incidence of the target diseases. Report no. 213676008. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu/National Institute of Public Health and teh Environment, 1998.
 - 7 Romanus V, Jonsell R, Bergquist S-O. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 364-71.
 - 8 Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. In: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S (eds). Pertussis vaccine trials. Dev Biol Stand 1997; 89: 15-23 (Basel: Karger).
 - 9 Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, e.a. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 2002; 185: 1448-53.
 - 10 bezocht op <http://www.fhi.no/nyhetsbrev/msis/2002/48/msis0248a.html>
-

- 11 Jefferson T, Rudin M, Dipietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003-14.
- 12 Nagel J. Zuivering van het beschermende antigeen van *Bordetella pertussis* in verband met detoxificatie van kinkhoestvaccin. Academisch proefschrift. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1970.
- 13 Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, e.a. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-61.
- 14 Baker JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. *Vaccine* 2003; 21: 4003-10.
- 15 Cohen H. Effectiveness of pertussis vaccination in the Netherlands. In: International Symposium on Pertussis, Bilthoven 1969. Symp Series Immunobiol Standard, vol. 13: 10-3. Basel/München/New York: Karger, 1970.
- 16 de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MAE, Schellekens JFP. The pertussis epidemic in 1996; description and evaluation based on surveillance data from 1976 to 1996. Report no. 128507005. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu/National Institute of Public Health and the Environment, 1997.
- 17 de Melker HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 48-57.
- 18 de Greeff SC, de Melker HE, Schellekens JFP, Conyn-van Spaendonck MAE. Pertussis; description and evaluation based on surveillance data of 1999 and 2000. Report no. 128507009. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu/National Institute of Public Health and the Environment, 2000.
- 19 de Greeff SC, Schellekens JFP, Mooi FR, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, 2001-2002. Report no. 128507010. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu/National Institute of Public Health and the Environment, 2004.
- 20 Andrews RA, Hecceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997. *Comm Dis Intell* 1997 ; 21 : 145-8.
- 21 Güris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, e.a. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1230-7.
- 22 Centers for Disease Control, and Prevention. Pertussis – United States, 1997–2000. *MMWR* 2002; 51: 73-6.
- 23 van Buynder PG, Owen D, Vurdien JE, Andrews NJ, Matthews RC, Miller E. *Bordetella pertussis* surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 403-11.
- 24 Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 2002; 86: 336-8.
- 25 Vitek CR, Brian Pascual F, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 628-34.
- 26 de Greeff S (RIVM), schriftelijke mededeling 2003.
- 27 Préziosi M-P, Yam A, Wassilik SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, e.a. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination programme. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 891-6.
-

- 28 Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TCh, van Rie A, e.a. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2015-21.
- 29 Van Damme P, Malfroot A. Kinkhoestgevallen in Vlaanderen 1997. *Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 1998; nr. 20: 1-3.
- 30 Juretzko P, Fabian-Marx T, Haastert B, Giani G, von Kries R, Wirsing von König CH. Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 63-71.
- 31 Gustafsson L, Hallander HO, Advani A, Olin P. Five year report pertussis surveillance in Sweden. Stockholm: Swedish Institute for Infectious Disease Control, 2003.
- 32 Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds.) *Vaccines* (Third edition). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 293-344.
- 33 Versteegh FGA, Schellekens JFP, Nagelkerke AF, Roord JJ. Laboratory-confirmed reinfections with *Bordetella pertussis*. *Acta Paediatr* 2002; 91: 95-9.
- 34 Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-50.
- 35 Global Pertussis Initiative. Meeting report 7th International symposium on pertussis: genome, pathogenesis and immunity. Hinxton, Cambridgeshire (UK), 18-22 September 2002.
- 36 Hessel L. Genetic variation of *Bordetella pertussis* strains. Report for a hearing of the Health Council of the Netherlands, 24 September 2002.
- 37 van Boven M, de Melker HE, Schellekens JFP, Kretzschmar M. Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in the Netherlands. *Math Biosci* 2000; 164: 161-82.
- 38 Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HGJ, Gaastra W, Willems RJL. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infection and Immunity* 1998; 66: 670-5.
- 39 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998; 16: 1907-16.
- 40 Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998; 16: 1901-6.
- 41 King AJ, Berbers G, van Oirschot HFLM, Hoogerhout P, Knipping K, Mooi FR. Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity. *Microbiology* 2001; 147: 2885-95.
- 42 Hellwig SMM, Rodriguez ME, Berbers GAM, van de Winkel JGJ, Mooi FR. Crucial role of antibodies to pertactin in *Bordetella pertussis* immunity. *J Infect Dis* 2003; 188: 738-42.
- 43 He Q, Mäkinen J, Berbers G, Mooi F, Viljanen MK, Arvilommi H, e.a. *Bordetella pertussis* protein pertactin induces type-specific antibodies: one possible explanation for the emergence of antigenic variants? *J Infect Dis* 2003; 187: 1200-5.
- 44 van Loo IHM, van der Heide HGJ, Nagelkerke NJD, Verhoef J, Mooi FR. Temporal trends in the population structure of *Bordetella pertussis* during 1949-1996 in a highly vaccinated population. *J Infect Dis* 1999; 179: 915-23.
-

- 45 van Loo IHM, Mooi FR. Changes in the Dutch *Bordetella pertussis* population in the first 20 years after the
introduction of whole-cell vaccines. *Microbiology* 2002; 148: 2011-8.
- 46 Mooi FR, He Q, van Oirschot H, Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis
toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. *Infection and Immunity* 1999; 67:
3133-4.
- 47 Mastrantonio P, Spigaglia P, van Oirschot H, van der Heide HGJ, Heuvelman K, Stefanelli P, e.a. Antigenic
variants in *Bordetella pertussis* strains isolated from vaccinated and unvaccinated children. *Microbiology*
1999; 145: 2069-75.
- 48 Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Caro V, Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates cir-
culating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more
than 30 years. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4396-403.
- 49 Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular
pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 162-
7.
- 50 Fingerman M, Fernandez J, Sisti FB, Llanos C, Rocchia I, Gatti B, e.a. Phenotypic and genotypic characteri-
zation of *Bordetella pertussis* clinical isolates obtained in Argentina. *Pertussis: Genome, Pathogenesis, and*
Immunity; 18-22 September 2002, Hinxton, United Kingdom.
- 51 Gzyl A, Augustynowicz E, Loo I, Slusarczyk J. Temporal nucleotide changes in pertactin and pertussis toxin
genes in *Bordetella pertussis* strains isolated from clinical cases in Poland. *Vaccine* 2002; 20: 299-303.
- 52 Boursaux-Eude C, Thiberge S, Carletti G, Guiso N. Intranasal murine model of *Bordetella pertussis* infec-
tion: II. Sequence variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. *Vaccine* 1999; 17:
2651-60.
- 53 Fry NK, Neal SE, Harrison TG, Miller E, Matthews R, George RC. Genotypic variation in the *Bordetella*
pertussis virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent isolates in the United King-
dom. *Infect Immun* 2001; 69: 5520-8.
- 54 Cassidy PK, Sanden GN, Heuvelman K, Mooi F, Bisgard KM, Popovic T. Polymorphism in *Bordetella*
pertussis pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999. *J Infect Dis* 2000;
182: 1402-8.
- 55 Gzyl A, Augustynowicz E, Gniadek G, Rabzenko D, Dulny G, Slusarczyk J. Sequence variation in pertus-
sis S1 subunit toxin and pertussis genes in *Bordetella pertussis* strains used for the whole-cell pertussis vac-
cine produced in Poland since 1960. Efficiency of the DTwP vaccine-induced immunity against currently
circulating *B. pertussis* isolates. *Vaccine* (in press).
- 56 Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis
vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine* 2002; 20: 1290-4.
- 57 Cohen H. Pertussis: a shrew still to be tamed (eindrapport). Een onderzoek naar de kwaliteit van het kink-
hoestvaccin, wat betreft de immuniserende waarde en bijwerkingen, geproduceerd in het RIVM (periode
1986-1997). Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
- 58 van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretschmar M. A model based evaluation of the 1996-7 per-
tussis epidemic in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 73-85.
-

- 59 Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Advies nr. 2001/27. Den Haag, Gezondheidsraad, 2002: 11-13.
- 60 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, e.a. A controlled trial of two acellular pertussis vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
- 61 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334: 349-55.
- 62 Ramsay MEB, Farrington CP, Miller E. Age-specific efficacy of pertussis vaccine during epidemic and non-epidemic periods. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 41-8.
- 63 Güris D, Strebel PM, Tachdjian R, Bardenheier B, Wharton M, Hadler SC. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997; 176: 456-63.
- 64 van de Laar MJW, van de Water HPA, Leentvaar-Kuijpers A. Surveillance van kinkhoest in Amsterdam via aangiften uit peilstationpraktijken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 819-21.
- 65 van de Water HPA. Kinkhoestaangiften in Nederland in de periode 1976-1986 en de noodzaak van een uniforme ziekte-definitie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 821-8.
- 66 Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 121-35.
- 67 Wentz KR, Marcuse EK. DTP and serious neurologic illness: an updated review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics* 1991; 87: 287-97.
- 68 Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1997-2001. Advies nr. 2002/16. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002.
- 69 Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands, number VII (VIII) – reports in 2001. RIVM-rapport 000001007/2003. Bilthoven: RIVM, 2003.
- 70 Shields WD, Nielsen C, Buch D, Jacobsen V, Christenson P, Zachau-Christiansen B, e.a. Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr* 1988; 113: 801-5.
- 71 Cherry JD, Holtzman AE, Shields DW, Buch D, Nielsen C, Jacobsen V, e.a. Pertussis immunization and characteristics related to first seizures in infants and children. *J Pediatr* 1993; 122: 900-3.
- 72 Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, e.a. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656-61.
- 73 Bellman MH, Ross EM. Infantile spasms and pertussis immunisation. *Lancet* 1983; i: 1031-4.
- 74 Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225-31.
- 75 Brief d.d. 15 januari 2004 van M.J.W. Sprenger, directeur-generaal van het RIVM aan de artsen in Nederland. Bilthoven: RIVM, 2004.
- 76 Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, e.a. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combined vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2298-2306.
-

- 77 Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Reizenstein E, Storsaeter J. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S288-91.
- 78 Hellwig SM, Rodriguez ME, Berbers GA, van de Winkel JG, Mooi FR. Crucial role of antibodies to pertactin in *Bordetella pertussis* immunity. *J Infect Dis* 2003; 188: 7348-42.
- 79 Ausiello CM, Lande R, la Sala A, Urbani F, Cassone A. Cell-mediated immune response of healthy adults to *Bordetella pertussis* vaccine antigens. *J Infect Dis* 1998; 178: 466-70.
- 80 Ausiello CM, Lande R, Urbani F, la Sala A, Stefanelli P, Salmaso S, e.a. Cell-mediated immune responses in four-year-old children after primary immunization with acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1999; 67: 4064-71.
- 81 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunol* 2001; 2: 675-80.
- 82 Bendelac A, Medzhitov R. Adjuvants of immunity: harnessing innate immunity to promote adaptive immunity. *J Exp Med* 2002; 195: f19-23.
- 83 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-4.
- 84 Berbers GAM, Laféber AB, Labadie J, Vermeer-de Bondt PE, Bolscher DJA, Plantinga AD. A randomised controlled study with whole-cell or acellular pertussis vaccines in combination with regular DT-IPV vaccine and a new poliomyelitis (IPV-Vero) component in children 4 years of age in the Netherlands. Report nr. 105000001. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment, 1999.
- 85 McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003; 361: 1521-3.
- 86 Ausiello CM, Fedele G, Urbani F, Lande R, di Carlo B, Cassone A. Native and genetically inactivated pertussis toxins induce human dendritic cell maturation and synergize with lipopolysaccharide in promoting T helper type 1 responses. *J Infect Dis* 2002; 186: 351-60.
- 87 Grüber C, Lau S, Dannemann A, Sommerfeld C, Wahn U, Aalberse RC. Down-regulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by covaccination with cellular *Bordetella pertussis* vaccine. *J Immunol* 2001; 167: 2411-7.
- 88 Ryan M, Murphy G, Ryan E, Nillsson L, Shackley F, Gothefors L, e.a. Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology* 1998; 93: 1-10.
- 89 Mascart F, Verscheure V, Malfroot A, Hainaut M, Piérard D, Temerman S, e.a. *Bordetella pertussis* infection in 2-month-old infants promotes type 1 T cell responses. *J Immunol* 2003; 170: 1504-9.
- 90 Rowe J, Macaubas C, Monger TM, Holt BJ, Harvey J, Poolman JT, e.a. Heterogeneity in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine-specific cellular immunity during infancy: relationship to variations in the kinetics of postnatal maturation of systemic Th1 function. *J Infect Dis* 2001; 184: 80-8.
- 91 Guiso N, Begue P, Cohen R, Gaudelus J, Olivier C, Vie le Sage F, e.a. Comparison of pertussis antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in the second year of life with either DTPa or DTPw-based combination vaccines in France. Abstracts 40th ICAAC, Toronto, 2000.
-

- 92 Ausiello CM, Lande R, Urbani F, di Carlo B, Stefanelli P, Salmaso S, e.a. Cell-mediated immunity and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children with a history of pertussis infection and in recipients of an acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 1989-95.
- 93 Meyer CU, Guiso N, Begue P, Cohen R, Gaudelus J, Olivier C, e.a. Cell-mediated immunity in children 2.5 to 5 years of age 1-3 years after vaccination with either DTPa or DTPw-based combination vaccines in France. Abstracts 40th ICAAC, Toronto, 2000.
- 94 Centers for Disease Control. Notice to readers: Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine in a setting of vaccine shortage – Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2001; 50: 1140-2.
- 95 Centers for Disease Control. Notice to readers: Shortage of varicella and measles, mumps and rubella vaccines and Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2002; 51: 190-7.
- 96 Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TC, van Rie A, e.a. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2015-21.
- 97 Cohen H. Eindrapport Pertussis ‘A shrew still to be tamed’. Een onderzoek naar de kwaliteit van het kinkhoestvaccin, wat betreft immuniserende waarde en bijwerkingen, geproduceerd in het RIVM (periode 1986-1997). Bilthoven: RIVM, 1997.
- 98 van der Zeijst BAM, de Graaf TW, Bos JM, Burgmeijer RJF, Dijkman MI, Weststrate MW. De kinkhoestsituatie in Nederland: het probleem en mogelijke oplossingen. Bilthoven: Nederlands Vaccin Instituut, 2004.
- 99 Iskedjian M, Einarson TR, O’Brien BJ, De Serres JG, Gold R, Gemmill IM, e.a. Economic evaluation of a new acellular vaccine for pertussis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2002; 19: 551-63.
- 100 Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 797-803.
- 101 Tormans G, van Doorslaer E, Van Damme P, Clara R, Schmitt HJ. Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 395-401.
- 102 Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
- 103 Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21: 3483-6.
- 104 Van de Perre P. Transfer of antibody via mother’s milk. *Vaccine* 2003; 21: 3374-6.
- 105 Lemke H, Hansen H, Lange H. Non-genetic inheritable potential of maternal antibodies. *Vaccine* 2003; 21: 3428-31.
- 106 Paradiso PR. Maternal immunization: the influence of liability issues on vaccine development. *Vaccine* 2001; 20 (suppl. 1): s73-4.
- 107 Brent RL. Immunization of pregnant women: reproductive, medical and societal risks. *Vaccine* 2003; 21: 3413-21.
- 108 Gruber MF. Maternal immunization: US FDA regulatory considerations. *Vaccine* 2003; 21: 3487-91.
- 109 Belloni C, De Silvestre A, Tinelli C, Avanzini MA, e.a. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111: 1042-5.
-

- 110 Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants: the role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child* 1978; 132: 371-3.
- 111 Wirsing-von König CH, Postels-Mutani S, Bock HL, Schmidt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household contact. *Lancet* 1995; 346: 1326-9.
- 112 Wirsing-von König CH, Schmidt HJ, Bock HL, Laukamp S, Kiederle S, Postels-Mutani S. Factors influencing the spread of pertussis in households. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 391-4.
- 113 Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci* 1997; 145: 89-136.
- 114 Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6: 355-64.
- 115 Zupane ML. Infantile spasms. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 2039-48.

-
- A Adviesaanvraag
-
- B Commissie en geraadpleegde deskundigen
-
- C Samenstelling, antistofrespons, effectiviteit en
bijwerkingen van kinkhoestcombinatievaccins

Bijlagen

Adviesaanvraag

Op 7 mei 1997 vroeg de toenmalige staatssecretaris van VWS de Gezondheidsraad om een beoordeling van de toename van kinkhoest in Nederland. Op 30 juni 1997 bracht de Gezondheidsraad daarop het advies ‘Pertussis: a critical appraisal’ uit.¹ Op 12 november 1999 richtte de toenmalige minister van VWS zich tot de Gezondheidsraad met het verzoek om een nieuwe beoordeling van de situatie in het licht van de op dat moment beschikbare informatie. Specifiek werd advies gevraagd met betrekking tot de eventuele introductie van een herhalingsvaccinatie van vierjarige kinderen. Het advies ‘Pertussis: a critical appraisal (2)’ werd uitgebracht op 28 juni 2000.²

In september 2000 verscheen het rapport ‘Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21^e eeuw’, waarin het RIVM een analyse maakt van relevante ontwikkelingen op het gebied van vaccins en vaccinatie voor de periode tussen 2000 en 2020. Voor al beschikbare en verwachte vaccins is gekeken naar te voorkomen ziektelast, doelmatigheid en inpasbaarheid in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Naar aanleiding van dat rapport vroeg de Minister van VWS de Gezondheidsraad op 29 september 2000 om advies met betrekking tot de volgende aspecten (brief nr. GZB/GZ 2.108.780):

- de wenselijkheid om nieuwe vaccins in te voeren in het RVP
- de keuze voor specifieke vaccins en combinaties van vaccins; met speciale aandacht voor de te verwachten bijwerkingen
- de leeftijd waarop de vaccins worden toegediend
- de door het RIVM gehanteerde uitgangspunten bij het berekenen van de kosteneffectiviteit van de betreffende vaccins

- het aantal injecties dat men op één moment kan geven gezien de acceptatie door de bevolking
- het aantal vaccinaties dat men in zijn totaliteit kan geven gezien de werking van het immuunsysteem
- de mogelijkheid/wenselijkheid om te stoppen met bepaalde onderdelen van het huidige RVP

De huidige advisering is opgevat in het kader van bovenstaande brede adviesvraag aangaande het RVP.

Commissie en geraadpleegde deskundigen

Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma

- prof. dr EJ Ruitenberg, *voorzitter*
hoogleraar immunologie; Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - A Ambler-Huiskes, *adviseur*
arts maatschappij en gezondheid; Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - drs DJA Bolscher
jeugdarts, Stichting Provinciale Entadministratie Gelderland, Arnhem; Stichting Provinciale Entadministratie Overijssel-Flevoland, Ommen
 - ir G van 't Bosch, *adviseur* (sinds 1 oktober 2003)
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - drs W Dol, *adviseur* (tot 1 oktober 2003)
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr W van Eden
arts-microbioloog / hoogleraar veterinaire immunologie; Universiteit Utrecht
 - prof. dr R de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - prof. dr J Huisman
emeritus hoogleraar infectieziektenbestrijding, Rotterdam
 - dr HE de Melker, *adviseur* (sinds 1 juli 2003)
epidemioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
-

- prof. dr JT van Oirschot
hoogleraar veterinaire vaccinologie; Universiteit Utrecht, ID-Lelystad
- dr TGWM Paulussen
senior-onderzoeker gezondheidsbevordering; TNO PG, Leiden
- dr MJ Postma
gezondheidseconoom; Rijksuniversiteit Groningen
- prof. dr JJ Roord
hoogleraar kindergeneeskunde; Vrije Universiteit, Amsterdam
- drs J Sekhuis, *adviseur* (tot 31 december 2003)
arts; Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr SP Verloove-Vanhorick
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen; Universiteit Leiden, TNO PG, Leiden
- dr HP Verbrugge
jeugdarts; Santpoort
- dr M Verweij
ethicus; Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- drs ACG Voordouw, *adviseur*
arts, MPH; College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr HL Zaaijer
arts-microbioloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr H Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog; Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie consulteerde de volgende deskundigen:

- drs B Bissumbhar, Consultancy Technology Transfer, Utrecht
 - dr ir TW de Graaf, NVI
 - ir S de Greeff, RIVM
 - prof. dr N Guiso, Institut Pasteur, Parijs
 - prof. dr JDF Habbema, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 - L Hessel MD, Aventis Pasteur MSD, Lyon
 - dr E Miller, Health Protection Agency, Londen
 - prof. dr FR Mooi, RIVM
 - dr Th van Oers, Bio Science Application International BV, Amsterdam
 - dr JT Poolman, GlaxoSmithKline, Rixensart
 - dr AJ Reynolds, Department of Health, Londen
 - dr DM Salisbury, Department of Health, Londen
 - dr JFP Schellekens, RIVM
-

- H Villard MD, Aventis Pasteur MSD, Brussel
- prof. dr BAM van der Zeijst, NVI

De commissie bedankt Ir S de Greeff (RIVM) voor het beschikbaar stellen en bewerken van epidemiologische gegevens.

Samenstelling, antistofrespons, effectiviteit en bijwerkingen van kinkhoestcombinatievaccins

Tabel 1 Samenstelling van enkele (combinatie)vaccins met acellulaire kinkhoestcomponent (bron: Edwards³²).

Fabrikant	Naam vaccin en samenstelling	Pertussis antigenen ($\mu\text{g}/\text{dosis}$)				Difterie-toxoid (Lf/dosis)	Tetanus-toxoid (Lf/dosis)
		PT	FHA	PRN	FIM		
Aventis	Tetravac D2aKTP	25	25	-	-	15	5
GSK*	SKB-2 2aK	25	25	-	-	25	10
GSK	Tricomponenten 3aK	25	25	8	-	-	-
Chiron*	Triacelluvax D3aKT	5	2,5	2,5	-	25	10
GSK	Infanrix D3aKT	25	25	8	-	25	10
Aventis	Pediacel D5aKT	10	5	3	5	15	5

* = uit productie genomen, - = niet aanwezig; GSK = GlaxoSmithKline

D = difterie, K = kinkhoest, aK = acellulair kinkhoest, T = tetanus, P = polio

PT = pertussistoxine, FHA = filamenteus hemagglutinine, PRN = pertactine, FIM = fimbriae

Tabel 2 Antistofniveaus tegen geselecteerde pertussisantigenen één maand na de derde dosis van het combinatievaccin (Multicenter Acellular Pertussis Trial en follow-up) (bron: Edwards³²).

Fabrikant	Naam vaccin en samenstelling	GMT (95%BI) één maand na vaccinatie op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden			
		PT	FHA	PRN	FIM
Wyeth-Lederle*	DKT	67 (54-83)	3,0 (2,7-3,4)	63 (54-74)	191 (161-227)
Aventis	Tetravac D2aKTP	68 (60-76)	143 (126-161)	3,3 (3,1-3,6)	1,9 (1,6-2,1)
GSK*	SKB-2	104 (94-116)	110 (99-122)	3,3 (3,1-3,5)	1,9 (1,7-2,1)
Chiron*	Triacelluvax D3aKT	99 (87-113)	21 (18-25)	65 (53-79)	1,9 (1,7-2,1)
GSK	Infanrix D3aKT	54 (46-64)	103 (88-120)	185 (148-231)	1,9 (1,7-2,2)
Aventis	Pediacel D5aKT	36 (32-41)	37 (32-42)	114 (93-139)	240 (204-282)

* = uit productie genomen; GSK = GlaxoSmithKline; D = difterie, K = kinkhoest, aK = acellulair kinkhoest, T = tetanus, P = polio; GMT = geometric mean titre; PT = pertussistoxine, FHA = filamenteus hemagglutinine, PRN = pertactine, FIM = fimbriae

Tabel 3 Vaccineffectiviteit tegen kinkhoest van geselecteerde combinatievaccins (WHO-definitie van kinkhoest), absoluut percentage of relatief risico op kinkhoest (95%-betrouwbaarheidsinterval), bepaald in formele trials (bron: Edwards³²).

Vaccin	VE-absoluut % (95%BI)	relatief risico (95%BI)	opmerkingen
Wyeth-Lederle*	93 (83-97)		
Aventis DKT*	92 (81-97)		ook beschikbaar als DKTPHib (PentActHib)
Tetravac D2aKTP	74 (51-86)	2,42 (1,4-4,3)	vergeleken met PentActHib (DTP)
SKB-2*	59 (51-66)	2,3 (1,5-3,5)	vergeleken met Evans-Wellcome DTP
Acelluvax*	84 (76-90)	1,38 (0,71-2,69)	vergeleken met Evans-Wellcome DTP
Infanrix D3aKT	84 (76-89)		ook beschikbaar als D3aKTPHib
Aventis D5aKT		0,85 (0,41-1,79)	t.o.v. Evans-Wellcome DKT, ook beschikbaar als D5aKTPHib (Pediacel)

* = uit productie genomen; GSK = GlaxoSmithKline; D = difterie, K = kinkhoest, aK = acellulair kinkhoest, T = tetanus, P = polio, Hib = *Haemophilus influenzae* type b

Tabel 4 Frequentie (per 1000 doses) van geselecteerde bijwerkingen na primaire vaccinatie met combinatievaccins met kinkhoestcomponent, trials 1992-1997 (naar Edwards³²).

Naam vaccin	aantal doses	koorts > 40 °	HHE	schreeuwend huilen (> 3 h.)	stuipen
Evans-Wellcome DKT*	60 792	0,61	0,55	-	0,21
Aventis DKT*	6 595	-	0	1,2	0,39
Wyeth-Lederle DKT*	16 424	0,19	0,06	8,8	0,18
Acelluvax*	13 713	0,29	0,07	0,66	0
Infanrix D3aKT	13 761	0,36	0	0,44	0,07
Pediacel D5aKT	61 220	0,11	0,47	-	0,06

* = uit productie genomen, - = niet bepaald; GSK = GlaxoSmithKline; D = difterie, K = kinkhoest, aK = acellulair kinkhoest, T = tetanus; HHE = hypotonic hyporesponsive episodes



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Bijwerkingen kinkhoestvaccin
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-1133/JAK/HH
Bijlagen : 1
Datum : 24 augustus 2004

Mijnheer de minister,

In het advies *Vaccinatie tegen kinkhoest* heeft de Gezondheidsraad dit voorjaar, in lijn met eerdere adviezen in 1997 en 2000, aanbevolen om over te gaan op een ander, acellulair vaccin. De aanbeveling in het meeste recente advies was om dit vaccin tijdelijk in het buitenland in te kopen, nu het Nederlands Vaccin Instituut dit niet voor 2007 beschikbaar kan hebben. De commissie Herziening Rijksvaccinatieprogramma, belast met advisering over het RVP, kwam tot deze aanbeveling, omdat van de aanbevolen acellulaire vaccins vooral een betere effectiviteit en tevens minder bijwerkingen verwacht kunnen worden. Naar aanleiding van kritiek van het Nederlands Vaccin Instituut op de schatting van het aantal door omschakeling op een acellulair vaccin te vermijden zeer belastende bijwerkingen (aanhoudend schreeuwend huilen, collaps, stuipen), heb ik het Dutch Cochrane Centre (DCC) gevraagd de daartoe in het advies gebruikte meta-analyse van Jefferson en medewerkers (2003) te beoordelen. Daarbij is onder meer gekeken naar de kwaliteit van de meta-analyse en naar de manier waarop de commissie deze meta-analyse heeft geïnterpreteerd. Ook heeft het DCC de eerder uitgevoerde meta-analyse van Tinnion en Hanlon (2002) in de beoordeling betrokken, en een eigen schatting gemaakt van het door overschakeling vermijdbare aantal zeer belastende bijwerkingen. De DCC-rapportage is als bijlage bij deze brief gevoegd.

Op grond van deze beoordeling concludeer ik het volgende:

- Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende gegevens voor het Nederlandse kinkhoestvaccin kan een schatting van het verschil in bijwerkingen ten opzichte van een acellulair vaccin alleen berusten op meta-analyse van beschikbare *randomised controlled trials* verricht met andere vaccins. Het gaat hier om *best available evidence*. De DCC-analyse maakt daarbij beter



Onderwerp : Bijwerkingen kinkhoestvaccin
Ons kenmerk : U-1133/JAK/HH
Pagina : 2
Datum : 24 augustus 2004

- gebruik van de beschikbare onderzoeksgegevens dan de analyse van Jefferson. De DCC-analyse hanteert terecht als analyse-eenheid de vaccinatierreeks bij een kind, in tegenstelling tot de analyse van Jefferson, die daarvoor observaties van bijwerkingen gebruikt. Voor schatting van het aantal vermijdbare bijwerkingen verdient gebruik van de DCC-analyse daarom de voorkeur.
- Zoals de commissie Herziening Rijksvaccinatieprogramma reeds constateerde, blijkt uit de beschikbare wetenschappelijke gegevens dat acellulaire vaccins gemiddeld duidelijk minder bijwerkingen hebben dan cellulaire vaccins. De extrapolatie die het DCC maakte voor Nederland komt uit op in totaal 5472 vermijdbare zeer belastende bijwerkingen per jaar (95%-betrouwbaarheidsinterval 3961-6177). Meer precies betreft dit 128 gevallen van convulsie*, 162 gevallen van collaps, en 5182 gevallen van langer dan drie uur aanhoudend schreeuwend huilen. Het geschatte aantal 5472 vermijdbare zeer belastende bijwerkingen per jaar is lager dan de ongeveer 8000, zoals geschat door de commissie Herziening Rijksvaccinatieprogramma.
 - Bij interpretatie van genoemde aantallen is het van belang dat de commissie het criterium 'langer dan twee uur' hanteerde in de definitie van aanhoudend schreeuwend huilen in plaats van langer dan drie uur. Verder is het DCC, zoals gebruikelijk in de internationale onderzoeken, uitgegaan van drie prikmomenten in de primaire serie. In Nederland wordt vaccin toegediend op vier momenten, hetgeen betekent dat het aantal vermijdbare bijwerkingen mogelijk iets groter is.
 - Schatting van de aantallen vermijdbare zeer belastende bijwerkingen op grond van extrapolatie van buitenlandse gegevens impliceert een bepaalde mate van onzekerheid. De bevindingen geven een orde van grootte aan.

* Het geschatte aantal convulsies zal mogelijk naar beneden worden bijgesteld op grond van informatie die nu nog niet beschikbaar is (zie rapport).



Onderwerp : Bijwerkingen kinkhoestvaccin
Ons kenmerk : U-1133/JAK/HH
Pagina : 3
Datum : 24 augustus 2004

- Het is van groot belang actief en prospectief gegevens te verzamelen over de frequentie van bijwerkingen in de Nederlandse situatie. Inmiddels genomen initiatieven kunnen mogelijk in het bestaande hiaat voorzien.

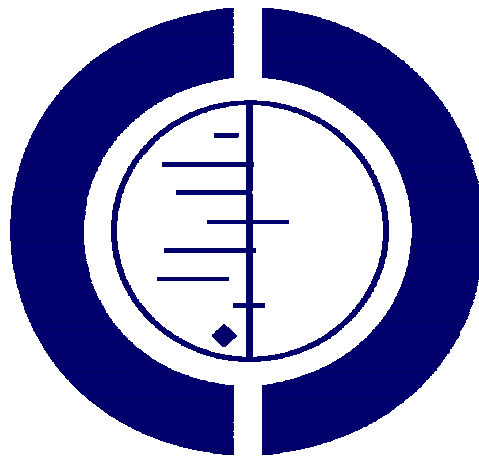
Voor de goede orde merk ik nog op dat een en ander geen consequenties heeft voor het advies dat, uit een oogpunt van effectiviteit en bijwerkingenpatroon, het overgaan op een acellulair vaccin aanbeveling verdient. Tegelijkertijd dient er geen misverstand over te bestaan dat, zolang het nieuwe vaccin nog niet beschikbaar is, vaccinatie met het huidige vaccin volgens het gebruikelijke schema van groot belang is.

Deze brief en het rapport van het DCC zullen als addendum bij het advies *Vaccinatie tegen kinkhoest* gevoegd worden.

Met vriendelijke groet,

Prof.dr JA Knottnerus

**SCHATTING VAN HET AANTAL
VERMIJDBARE ZEER BELASTENDE BIJWERKINGEN
BIJ GEBRUIK VAN EEN
ACELLULAIR KINKHOESTVACCIN
TEN OPZICHTE VAN EEN CELLULAIR VACCIN**



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Drs. L. Hooft, epidemioloog
Dr. L.C.M. Kremer, kinderarts
Dr. S. Middeldorp, internist
Prof.dr. M. Offringa, kinderarts-epidemioloog
Dr. R.J.P.M. Scholten, arts-epidemioloog

DUTCH COCHRANE CENTRE
Postbus 22660
1100 DD AMSTERDAM
Telefoon: 020 – 5665602
Fax: 020 – 691 2683
E-mail: [cochrane@amc.uva .nl](mailto:cochrane@amc.uva.nl)

18 augustus 2004

Inleiding

In juni 2004 werd het Dutch Cochrane Centre door de voorzitter van de Gezondheidsraad gevraagd een second opinion te geven over de berekening van de hoeveelheid vermijdbare zeer belastende bijwerkingen van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins aan de hand van de meta-analyse van Jefferson et al. (Jefferson, 2003).

Het ging hierbij zowel om de vraag of de kwaliteit van de meta-analyse aanvaardbaar is en of de interpretatie die de commissie RVP van de Gezondheidsraad daaraan heeft gegeven, verdedigbaar is.

Jefferson et al. publiceerden in 2003 een systematische review over de *efficacy* en *safety* van acellulaire en cellulaire kinkhoestvaccins (Jefferson, 2003). Hoewel Jefferson betrokken is bij The Cochrane Collaboration is hier geen sprake van een Cochrane Review. De review is immers niet in de Cochrane Library verschenen. In de Cochrane Library is wel een vergelijkbaar review verschenen (Tinnion & Hanlon, 2002) in de Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Hoewel ouder, wordt laatstgenoemde Cochrane Review ook in de analyse betrokken.

Eerst wordt de methodologische kwaliteit van beide systematische reviews kritisch beoordeeld. Vervolgens worden meta-analysen betreffende het optreden van zeer belastende bijwerkingen van acellulaire vaccins versus cellulaire vaccins opnieuw uitgevoerd. Op grond van de resultaten van deze hernieuwde meta-analysen worden schattingen gegeven van het aantal vermijdbare zeer belastende bijwerkingen bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin ten opzichte van een cellulair vaccin.

I. **Methodologische kwaliteit van de systematische reviews van Jefferson et al. en Tinnion & Hanlon**

Methodode

Beide reviews zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit aan de hand van acht criteria. In deze beoordeling is louter gelet op de kwaliteit van de directe vergelijking met betrekking tot safety uitkomsten van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins (*head-to-head comparisons*). Meta-analyses die indirecte vergelijkingen betreffen, waarbij resultaten uit studies die verschillende vaccins vergelijken, indirect met elkaar vergeleken worden, zijn vatbaar voor vertekening, hetgeen doorgaans leidt tot een overschatting van het effect (Bucher, 1997; Deeks, 2001; Song, 2003).

Resultaten

De resultaten van de methodologische beoordeling staan samengevat in Tabel 1.

De zoekactie van Jefferson et al. was uitgebreid en recent uitgevoerd. De selectie van onderzoeken, het bepalen van de methodologische kwaliteit ervan en de data-extractie werden uitgevoerd door twee reviewers onafhankelijk van elkaar. Bij de meta-analyse echter hanteerden zij "observaties" als noemer i.p.v. "deelnemers". Dergelijke noemers resulteren in zogenoemde afhankelijke waarnemingen en kunnen leiden tot vertekende uitkomsten. Resultaten met betrekking tot de verschillende typen acellulaire kinkhoestvaccins werden apart gepresenteerd.

Tinnion & Hanlon hebben een beperkte zoekactie uitgevoerd die al van oudere datum is (laatste zoekactie januari 1998). De selectie van onderzoeken, het bepalen van de methodologische kwaliteit ervan en de data-extractie werden uitgevoerd door één van de twee reviewers aan de hand van heldere criteria. De meta-analyse betrof de juiste analyse-eenheid ("deelnemers").

De verschillende acellulaire kinkhoestvaccins werden geclusterd gepresenteerd. De verschillende bijwerkingen werden apart geanalyseerd en in de meeste gevallen per vaccinatiemoment gepresenteerd.

Conclusie

Beide systematische reviews zijn over het algemeen van goede kwaliteit, maar de kwaliteit van de verschillende onderdelen wisselt. Beide reviews zijn echter zodanig transparant dat in een heranalyse de tekortkomingen van beiden te ondervangen zijn.

Hierna wordt de Cochrane-review van Tinnion & Hanlon geactualiseerd met recente, door Jefferson et al. gevonden onderzoeken en worden de analyses met betrekking tot de bijwerkingen, zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad, herhaald, waarbij de analysefout (observaties in plaats van kinderen) van Jefferson et al. hersteld wordt.

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van de systematische reviews van Jefferson et al. en Tinnion & Hanlon m.b.t. de uitkomst “bijwerkingen” van acellulaire kinkhoestvaccins versus cellulaire kinkhoestvaccins

Kwaliteitscriteria	Jefferson	Tinnion & Hanlon
1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?	Ja (algemeen en impliciet)	Duidelijk gedefinieerd
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?	Zeer uitgebreid Zoekactie uitgevoerd in december 2001	Geen EMBASE Geen aanvullende zoekacties, zoals controleren van referenties, aanschrijven auteurs / fabrikanten Zoekactie uitgevoerd in januari 1998
3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?	Ja	Duidelijke in- en exclusiecriteria; 1 reviewer
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?	“Cf Cochrane handbook”, dus waarschijnlijk wel. Onafhankelijk door 2 reviewers	Alleen concealment of allocation (dubbel-blind-zijn was inclusie criterium); 1 reviewer
5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?	Onafhankelijk door 2 reviewers	Duidelijke, transparante criteria; 1 reviewer
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?	Nee	Ja
7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?	Ja	Ja, klinische heterogeniteit betrokken in beslissing wel/niet poolen; power Q-test verhoogd door drempel significantie hoger te stellen (<0,1)
8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?	Nee: analyse-eenheid = aantal observaties ipv aantal kinderen	Ja

II. Berekening van potentieel vermijdbare zeer belastende bijwerkingen bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin versus een cellulair kinkhoestvaccin

Methode

Update review

De systematische review van Tinnion & Hanlon werd als uitgangspunt genomen. De review werd geactualiseerd met de door Jefferson et al. gevonden nieuwe onderzoeken.

Beschouwde bijwerkingen

Prolonged crying wordt berekend per vaccinatiemoment (exclusief booster) per kind. Op deze wijze is sprake van onafhankelijke waarnemingen. De volgende categorieën worden onderscheiden:

1. > 3 uur huilen
2. > 1 uur huilen

Voor de eerste (en scherpste) definitie is ook een analyse uitgevoerd van *prolonged crying* tijdens ten minste 1 van de 3 vaccinatiemomenten, waarbij de berekeningen opnieuw per kind zijn uitgevoerd.

Voor de bijwerkingen convulsies en collaps kon geen analyse per vaccinatiemoment uitgevoerd worden. Onder de aanname dat kinderen die een dergelijke ingrijpende gebeurtenis ondervinden, deze slechts 1 keer tijdens de eerste serie meemaken waardoor deze gebeurtenissen in de teller in de door Tinnion & Hanlon uitgevoerde meta-analyse slechts 1 keer voorkomen, wordt ook hier een analyse uitgevoerd van convulsies en collaps optredend tijdens ten minste 1 van de 3 vaccinatiemomenten. Ook hier zijn de berekeningen per kind uitgevoerd.

[NB In Nederland worden in de primaire serie vier vaccinaties gebruikt op 2, 3, 4, en 11 maanden, i.t.t. in de meeste trials waar drie vaccinaties worden toegediend op wisselende momenten. Dit betekent dat het aantal bijwerkingen groter zal zijn dan de hierna berekende aantallen bijwerkingen.]

Contrasten

Alleen de onderzoeken waarin acellulaire vaccins (van welk type dan ook) direct vergeleken werden met cellulaire vaccins (van welk type dan ook), werden in de meta-analyse betrokken.

Meta-analyse

In geval van zeldzame uitkomsten (convulsies en collaps) werd de Peto oddsratio (OR) als effectparameter genomen (Deeks 1998). In de andere gevallen werd een relatief risico (RR) berekend. In geval van statistische heterogeniteit (ofwel sterk uiteenlopende resultaten) werd het random effects model toegepast, in geval van homogeniteit het fixed effect model.

Aan de hand van de gepoolde resultaten werd voor iedere bijwerking een *number needed to prevent* (NNP = het aantal kinderen dat met een acellulair vaccin gevaccineerd moet worden om vergeleken met een cellulair vaccin één ongewenste bijwerking te voorkómen). Het NNP

werd berekend voor de volgende kansen op de bijwerking bij gebruik van een cellulair vaccin (achtergrondrisico):

1. De gepoolde kans op de bijwerking in de cellulaire vaccinatiegroep, berekend op alle in de desbetreffende meta-analyse (gebaseerd op de geactualiseerde systematische review van Tinnion & Hanlon) opgenomen onderzoeken.
2. De gepoolde kans op de bijwerking in de cellulaire vaccinatiegroep, zoals destijds berekend door de Gezondheidsraad aan de hand van de in de meta-analyse van Jefferson opgenomen onderzoeken.

Voor het afleiden van de NNP's werden de volgende formules gebruikt.

In geval van een gepoold RR:

$$\text{NNP} = 1 / (\text{achtergrondrisico} - \text{RR} * \text{achtergrondrisico})$$

In geval van een gepoolde OR:

$$\text{NNP} = (1 / (\text{achtergrondrisico} - (1 / (1 + (1 - \text{achtergrondrisico}) / (\text{OR} * \text{achtergrondrisico}))))))$$

Vervolgens werd het potentieel aantal vermijdbare gevallen van de desbetreffende bijwerkingen berekend voor 200.000 gevaccineerde kinderen per jaar door 200.000 te delen door het afgeleide NNP.

In de bijlage wordt een uitgewerkt voorbeeld gepresenteerd van deze berekeningen.

Resultaten

De in Jefferson et al. opgenomen onderzoeken bleken allen reeds opgenomen te zijn in de Cochrane Review van Tinnion & Hanlon (Tabel 2). Laatstgenoemden voegden alle publicaties over hetzelfde onderzoek samen en kenden aan deze groepen één label toe. Er zijn derhalve geen recente nieuwe onderzoeken verschenen en de Cochrane Review van Tinnion & Hanlon kan als up-to-date beschouwd worden met betrekking tot de directe vergelijkingen van acellulaire met cellulaire kinkhoestvaccins.

De resultaten van de verschillende meta-analysen staan vermeld in Figuur 1a t/m 1d. Bij deze resultaten zijn we uitgegaan van de aantallen bijwerkingen die genoemd staan in de Cochrane review van Tinnion & Hanlon. Voor de uitkomst meer dan 3 uur huilen zijn de afzonderlijke studies doorgenomen.

Er viel een discrepantie op tussen twee oorspronkelijke onderzoeken en de systematische review van Tinnion & Hanlon met betrekking tot het aantal convulsies na toepassing van het cellulaire vaccin (Figuur 1A): Tinnion & Hanlon vermelden bij het onderzoek van Greco 11 convulsies (in plaats van 3 in het brondocument) en bij het onderzoek van Gustafsson 8 convulsies (in plaats van 3 in het brondocument). Voor deze discrepantie kon geen verklaring gevonden worden in de beschrijving van de methoden en resultaten. De discrepantie kan berusten op een foute overname van de respectieve getallen of op een correctie van de gepubliceerde gegevens op grond van aanvullende informatie over welke de reviewers mogelijk beschikten. Wij hebben over deze discrepantie opheldering gevraagd bij de reviewers die echter nog niet hebben kunnen reageren. Hierna wordt uitgegaan van de door Tinnion & Hanlon gerapporteerde aantallen en worden tevens de resultaten op basis van de in de brondocumenten gerapporteerde aantallen in een voetnoot vermeld.

Tabel 2. Vergelijking van de ingesloten onderzoeken betreffende directe vergelijkingen van acellulaire en cellulaire kinkhoestvaccins in de systematische reviews van Jefferson et al. en Tinnion & Hanlon

Bijwerking: Convulsie

Onderzoek	Jefferson 2003	Tinnion 2002
Decker, 1995	X	X
Feldman, 1993	X	X
Gustafsson, 1996	X	X
Simondon, 1997	X	X
Greco, 1996	X	X
Podda, 1994	X	X
AHGSPV97:		X
- Heijbel, 1997 ^a	---	
- Heijbel, 1997 ^b	---	
- Olin, 1997 ^c	---	
- Olin, 1997 ^d	X	
Afari, 1996	---	X
Anderson, 1988	---	X
Black, 1997	---	X
Blennow, 1988	---	X
Blumberg, 1991	---	X
Edwards, 1989	---	X
Halperin, 1996	---	X
PVSG97:		X
- Heijbel, 1997 ^a	---	
- Schmitt-Grohe, 1997 ^e	---	
- Stehr, 1997 ^f	Stehr, 1998	
- Uberall, 1997 ^g	---	

^a Heijbel H *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 101-3

^c Olin P *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 52-4

^e Schmitt-Grohe *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 113-8

^g Uberall *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 83-9

Bijwerking: Collaps

Onderzoek	Jefferson 2003	Tinnion 2002
Feldman, 1993	X	X
Gustafsson, 1996	X	X
Decker, 1995	X	X
Greco, 1996	X	X
Podda, 1994	X	X
Pichichero, 1994	X	X
Halperin, 1995	X	Halperin, 1996
Pichichero, 1997	X	
AHGSPV97:		X
- Heijbel, 1997 ^a	---	
- Heijbel, 1997 ^b	---	
- Olin, 1997 ^c	---	
- Olin, 1997 ^d	X	
Blennow, 1988	---	X
Blumberg, 1991	---	X
Simondon, 1997	X	X
PVSG97:		X
- Heijbel, 1997 ^a	---	
- Schmitt-Grohe, 1997 ^e	---	
- Stehr, 1997 ^f	Stehr, 1998	
- Uberall, 1997 ^g	---	

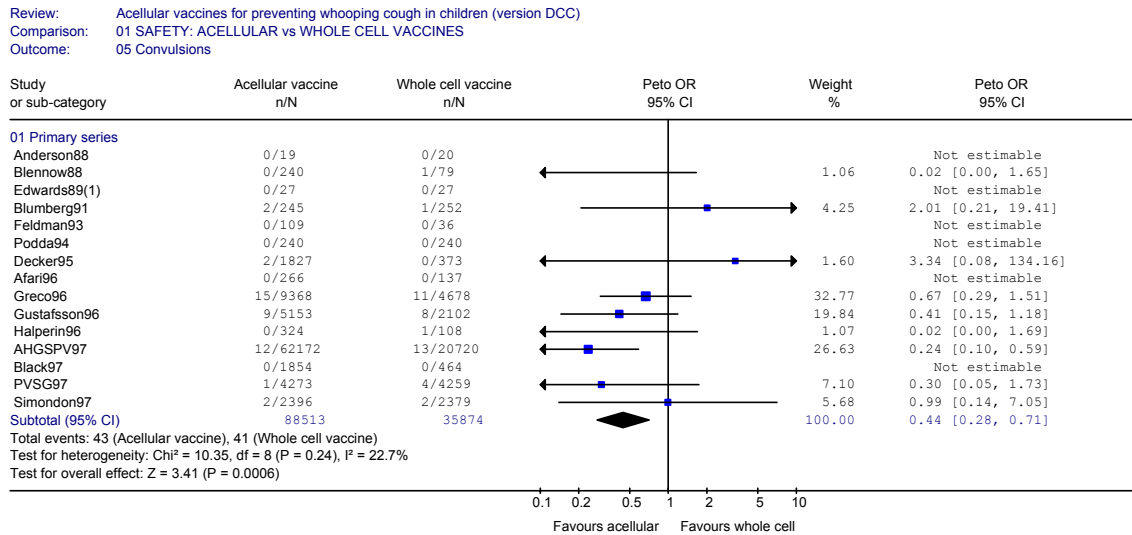
^b Heijbel H *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 99-100

^d Olin P *et al.*, Lancet 1997; 350: 1569-77

^f Stehr *et al.*, Dev Biol Stand 1997; 89: 58-62

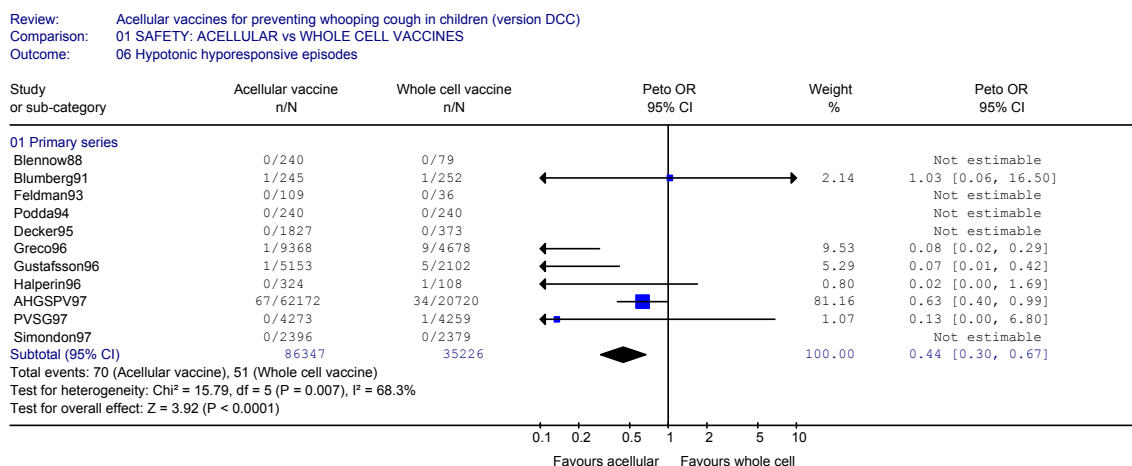
De oddsratio voor het optreden van convulsies van acellulaire ten opzichte van cellulaire vaccins bedraagt 0,44 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,28 tot 0,71) (Figuur 1A).¹

Figuur 1A. Meta-analyse van directe vergelijkingen van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins. Uitkomst: convulsies in de eerste vaccinatieserie (op welk moment dan ook) per kind



De oddsratio voor het optreden van “hypotonic hyporesponsieve episodes” van acellulaire ten opzichte van cellulaire vaccins bedraagt 0,44 (95%-BI van 0,30 tot 0,67) (Figuur 1B).

Figuur 1B. Meta-analyse van directe vergelijkingen van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins. Uitkomst: “hypotonic hyporesponsieve episodes” in de eerste vaccinatieserie (op welk moment dan ook) per kind

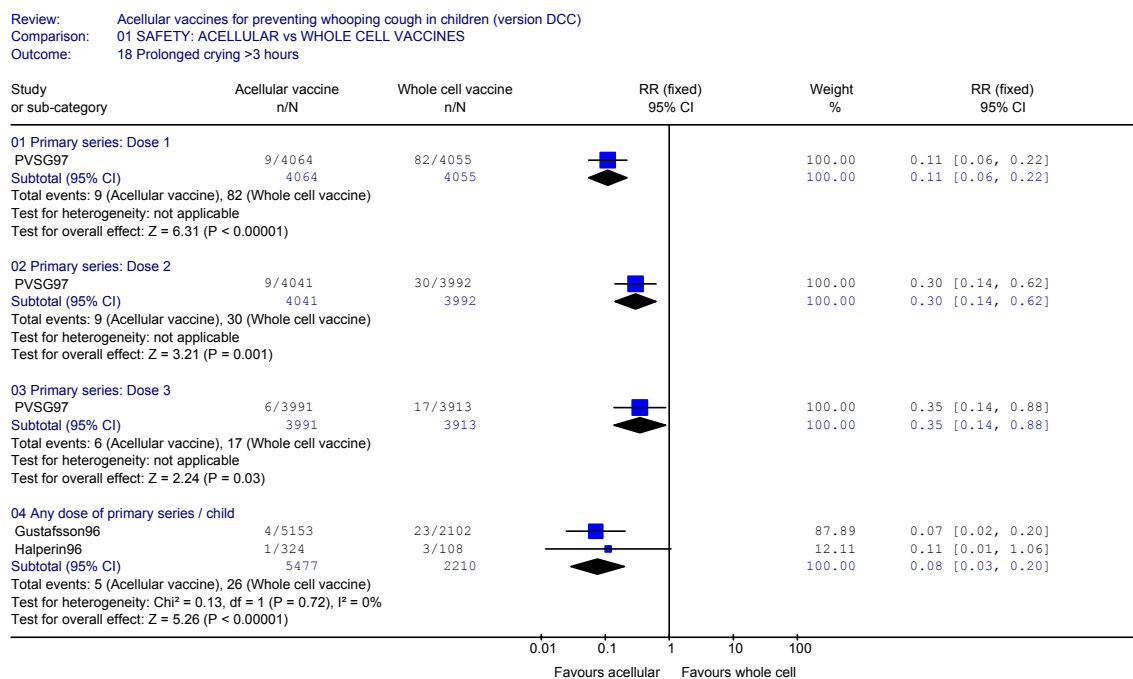


¹ Wordt uitgegaan van de door Greco en Gustafsson vermelde aantallen convulsies, dan bedraagt deze oddsratio 0,69 (95%-BI van 0,42 tot 1,15).

Het relatieve risico voor het optreden van *prolonged crying gedurende meer dan 3 uur* van acellulaire ten opzichte van cellulaire vaccins bedraagt 0,11 (95%-BI van 0,06 tot 0,22) bij de eerste vaccinatie (1 onderzoek), 0,30 (95%-BI van 0,14 tot 0,62) bij de tweede vaccinatie (1 onderzoek) en 0,35 (95%-BI van 0,14 tot 0,88) bij de derde vaccinatie (1 onderzoek) (Figuur 1C).

Voor het optreden van *prolonged crying gedurende meer dan 3 uur tijdens tenminste één van de eerste drie vaccinaties* is het relatieve risico van acellulaire ten opzichte van cellulaire vaccins 0,08 (95%-BI van 0,03 tot 0,20) (2 onderzoeken) (Figuur 1C).

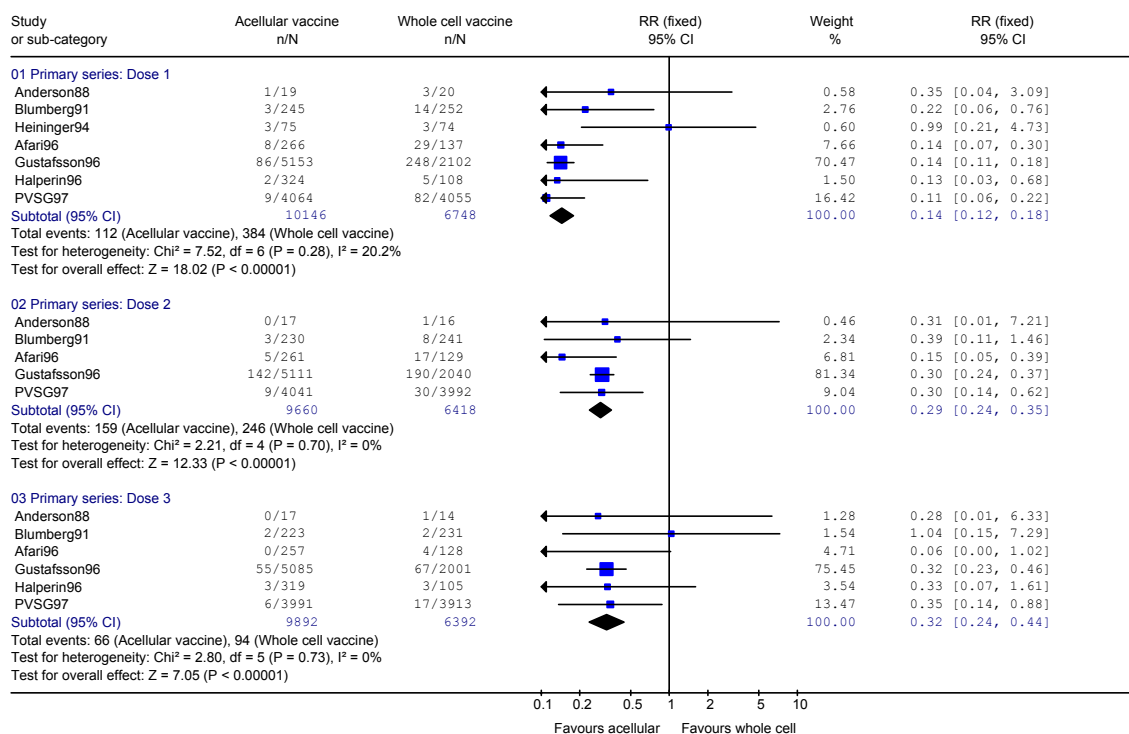
Figuur 1C. Meta-analyse van directe vergelijkingen van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins. Uitkomst: “prolonged crying > 3 hours” per kind per vaccinatiemoment



Het relatieve risico voor het optreden van *prolonged crying gedurende meer dan 1 uur* van acellulaire vaccins ten opzichte van cellulaire vaccins bedraagt 0,14 (95%-BI van 0,12 tot 0,18) bij de eerste vaccinatie (7 onderzoeken), 0,29 (95%-BI van 0,24 tot 0,35) bij de tweede vaccinatie (5 onderzoeken) en 0,32 (95%-BI van 0,24 tot 0,44) bij de derde vaccinatie (6 onderzoeken) (Figuur 1D).

Figuur 1D. Meta-analyse van directe vergelijkingen van acellulaire versus cellulaire kinkhoestvaccins. Uitkomst: “prolonged crying of at least 1 hour” per kind per vaccinatiemoment

Review: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (version DCC)
 Comparison: 01 SAFETY: ACELLULAR vs WHOLE CELL VACCINES
 Outcome: 11 Prolonged crying (any definition)



De berekeningswijze van de achtergrond risico's (kans op de bijwerking bij gebruik van een cellulair kinkhoestvaccin) staat vermeld in Tabel 3.

Omdat Jefferson et al. geen gegevens presenteren apart voor de verschillende vaccinatiemomenten, werden de achtergrond risico's voor het tweede en derde vaccinatiemoment geschat door dezelfde verhouding te nemen als die bij de berekening van het DCC werd gevonden.

Tabel 3. Berekening van achtergrond risico's

	Dutch Cochrane Centre	Gezondheidsraad
Convulsies	41/35874 = 0,00114 (Figuur 1A)	4/6780 (Jefferson, 2003)
Collaps	51/35226 = 0,00145 (Figuur 1B)	14/6780 (Jefferson, 2003)
Prolonged crying >3 uur: vaccinatie 1	82/4055 = 0,02022 (Figuur 1C)	81/6851=0,01182 (Jefferson, 2003)
Prolonged crying >3 uur: vaccinatie 2	30/3992 = 0,00752 (Figuur 1C)	0,00752/0,02022 * 0,01182 = 0,00439
Prolonged crying >3 uur: vaccinatie 3	17/3913 = 0,00434 (Figuur 1C)	0,00434/0,00752 * 0,00439 = 0,00254
Prolonged crying >3 uur: vaccinatie 1-3	26/2210 = 0,01176 (Figuur 1C)	81/6851=0,01182 (Jefferson, 2003)

De geschatte aantallen vermijdbare zeer belastende bijwerkingen per jaar bij 200.000 kinderen die met de vaccinatie starten, staan vermeld in Tabel 4A.

Tabel 4A. Aantal potentieel vermijdbare zeer belastende bijwerkingen bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin ten opzichte van een cellulair kinkhoestvaccin bij 200.000 te vaccineren kinderen per jaar

CONVULSIES	OR (95%-BI) =	0,44	(0,28	0,71)			
	Geschat risico bij cell. vaccin	NNP	(95% BI)		# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,00114	1564	1216	3020	128	66	164
Gezondheidsraad	0,00059	3028	2355	5848	66	34	85
COLLAPS	OR (95%-BI) =	0,44	(0,30	0,67)			
	Geschat risico bij cell. vaccin	NNP	(95% BI)		# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,00145	1235	988	2096	162	95	202
Gezondheidsraad	0,00206	866	693	1470	231	136	289
HUILEN > 3 UUR							
Vaccinatie 1	RR (95%-BI) =	0,11	(0,06	0,22)			
	Geschat risico bij cell. vaccin	NNP	(95% BI)		# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,02022	56	53	64	3571	3125	3774
Gezondheidsraad	0,01182	96	90	109	2083	1835	2222
Vaccinatie 2	RR (95%-BI) =	0,30	(0,14	0,62)			
	Geschat risico bij cell. vaccin	NNP	(95% BI)		# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,00752	191	155	351	1047	570	1290
Gezondheidsraad	0,00439	326	265	599	613	334	755
Vaccinatie 3	RR (95%-BI) =	0,35	(0,14	0,88)			
	Geschat risico bij cell. vaccin	NNP	(95% BI)		# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,00434	355	268	1919	563	104	746
Gezondheidsraad	0,00254	606	458	3281	330	61	437
Totaal huilen > 3 uur					# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre					5182	3799	5810
Gezondheidsraad					3027	2230	3414
Geschat totaal aantal vermijdbare bijw / jaar					# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre					5472	3961	6177
Gezondheidsraad					3324	2400	3787

Tabel 4B. Aantal potentieel vermijdbare gevallen van *prolonged crying* > 3 uur bij tenminste één van de vaccinaties van de primaire serie bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin ten opzichte van een cellulair kinkhoestvaccin bij 200.000 te vaccineren kinderen per jaar

HUILEN >3 UUR

>= 1 vaccinatie	<i>RR (95%-BI) =</i>	<i>0,08</i>	<i>(0,03 0,20)</i>				
	Geschat risico bij	cell. vaccin	NNP	(95% BI)	# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,01176	93	88	107	2151	1869	2273
Gezondheidsraad	0,01182	92	88	106	2174	1887	2273

Tabel 4B. Aantal potentieel vermijdbare gevallen van *prolonged crying* > 1 uur bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin ten opzichte van een cellulair kinkhoestvaccin bij 200.000 te vaccineren kinderen per jaar

HUILEN >1 UUR

Vaccinatie 1	<i>RR (95%-BI) =</i>	<i>0,14</i>	<i>(0,12 0,18)</i>				
	Geschat risico bij	cell. vaccin	NNP	(95% BI)	# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,05691	21	20	22	9524	9091	10000
Vaccinatie 2	<i>RR (95%-BI) =</i>	<i>0,29</i>	<i>(0,24 0,35)</i>				
	Geschat risico bij	cell. vaccin	NNP	(95% BI)	# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,03833	37	35	41	5405	4878	5714
Vaccinatie 3	<i>RR (95%-BI) =</i>	<i>0,32</i>	<i>(0,24 0,44)</i>				
	Geschat risico bij	cell. vaccin	NNP	(95% BI)	# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre	0,01471	100	90	122	2000	1639	2222
Totaal huilen > 1 uur					# vermijdbare bijw/jaar (95%-BI)		
Dutch Cochrane Centre					16929	15608	17937

Als uitgegaan wordt van het op grond van alle in de desbetreffende meta-analyse opgenomen onderzoeken berekende achtergrondrisico, dan kunnen op jaarbasis potentieel 5472 (95%-BI van 3961 tot 6177) zeer belastende bijwerkingen vermeden worden bij gebruik van een acellulair vaccin ten opzichte van een cellulair vaccin. Dit betreft 128 gevallen van convulsie, 162 gevallen van collaps en 5182 gevallen van *prolonged crying* langer dan 3 uur.²

² Neemt men de door Greco en Gustafsson in de brondocumenten vermelde aantallen convulsies, dan wordt het achtergrondrisico op convulsies $28/35874 = 0,00078$. Bij een oddsratio voor het optreden van convulsies van acellulaire ten opzichte van cellulaire vaccins van 0,69 daalt het aantal potentieel vermijdbare convulsies van 128 naar 48 en het totaal aantal potentieel vermijdbare zeer belastende bijwerkingen van 5472 naar 5392.

Definieert men *prolonged crying* als huilen gedurende ten minste 1 uur (Tabel 4C), dan betreft het 17.219 kinderen (95%-BI van 15.770 tot 18.303) met een zeer belastende bijwerking. Dit hogere aantal is een direct gevolg van de andere definitie.³

Voert men de berekeningen uit aan de hand van achtergrondrisico's zoals door de Gezondheidsraad berekend (en met dezelfde kansverhouding op vaccinatiemomenten 2 en 3 als bij de DCC berekeningen), dan wordt het aantal vermijdbare bijwerkingen (met huilen > 3 uur) 3324 (Tabel 4A).

Beschouwing

Het aantal vermijdbare zeer belastende bijwerkingen (convulsies, collaps en *prolonged crying* langer dan 3 uur) bij gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin ten opzichte van een cellulair vaccin wordt door ons geschat op 5472 (95%-BI van 3961 tot 6177). Onze schattingen zijn verkregen door NNP's te berekenen (op basis van een meta-analyse) voor een aantal zeer belastende bijwerkingen van acellulaire kinkhoestvaccins ten opzichte van cellulaire vaccins.

Het geoorloofd zijn van het uitvoeren van een meta-analyse in deze context is aangevochten vanwege het mogelijk bestaan van klinische heterogeniteit (Simondon, 2004). Wij menen echter dat in dergelijke situaties wel degelijk een meta-analyse uitgevoerd kan worden, zolang die maar op de juiste wijze geïnterpreteerd wordt. Wij hebben het gemiddelde aantal vermijdbare zeer belastende bijwerkingen dan ook gekwantificeerd. Onze berekening moet als volgt worden geïnterpreteerd.

De onderhavige vergelijking betreft de gehele (al dan niet heterogene) groep van acellulaire vaccins ten opzichte van de gehele (al dan niet heterogene) groep van cellulaire vaccins. Uitspraken betreffen dan "grootste gemene delers" die gebruikt kunnen worden om de nulhypothese "Er is geen verschil in bijwerkingen tussen de groepen vaccins" te weerleggen. De groep acellulaire vaccins blijkt gemiddeld minder bijwerkingen te hebben dan de groep cellulaire vaccins en gemiddeld kunnen bij 200.000 kinderen ca. 5000 bijwerkingen voorkómen worden als op een acellulair vaccin (als groep gezien) zou worden overgegaan.

De hier gepresenteerde berekeningen zijn gebaseerd op de resultaten van een meta-analyse van *randomised controlled trials* (RCT's) van directe vergelijkingen van acellulaire kinkhoestvaccins met cellulaire kinkhoestvaccins. Deze RCT's waren van goede methodologische kwaliteit (Tinnion & Hanlon). Op dit moment is dit het best mogelijke beschikbare bewijs voor een schatting van het verschil in bijwerkingen tussen acellulaire kinkhoestvaccins en cellulaire vaccins.

Men kan op grond van dergelijke analyses geen uitspraken doen over specifieke vaccins. Extrapolatie naar de Nederlandse situatie is lastig omdat het in Nederland gebruikte cellulair vaccin nooit op wetenschappelijk valide wijze in een directe vergelijking met een acellulair vaccin is onderzocht. Dit laat onverlet dat het ontbreken van bewijs nimmer synoniem is met bewijs dat er wel of geen effect (verschil) is.

Overwogen kan worden aannames te doen over redelijke onder- en bovengrenzen van achtergrondrisico's van het in Nederland gebruikte vaccin teneinde een indruk te krijgen van de aantallen vermijdbare zeer belastende bijwerkingen. De transparantie van de voorliggende meta-analyse maakt deze exercitie mogelijk.

³ Zie noten 1 en 2: totaal aantal potentieel vermijdbare zeer belastende bijwerkingen wordt dan $17.219 - 80 = 17.139$

Referenties

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91.

Deeks JJ, Bradburn MJ, Localio R, Berlin J. Much ado about nothing: meta-analysis for rare events [abstract]. 6th Cochrane Colloquium, Baltimore, MD, 1998.

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group, 2001. ISBN 0-7279-1488-X

Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.

Simondon F. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children [letter]. *Vaccine*, 2004 (in press).

Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472

Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 2, 2002. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

BIJLAGE

Voorbeeld van een berekening van het aantal vermijdbare bijwerkingen: convulsies

Achtergrondrisico (DCC) = $41 / 35874 = 0,00114$ (Figuur 1A)

Oddsratio (OR) = 0,44 (95%-BI van 0,28 tot 0,71) (Figuur 1A)

Number needed to prevent (NNP) =
 $(1 / (0,00114 - (1 / (1 + (1 - 0,00114) / (0,44 * 0,00114)))) = 1563,24$ (afgerond 1564)

Aantal vermijdbare bijwerkingen per jaar bij 200.000 te vaccineren kinderen
= $200.000 / 1564 = 128$