

Gezondheidsraad

Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest



Gezondheidsraad

Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieden advies *Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest*
Uw kenmerk : 195840-116969-PG
Ons kenmerk : -1530/HH/ts/693-P5
Bijlagen : 1
Datum : 26 maart 2014

Geachte minister,

Op uw verzoek beoordeelde de Gezondheidsraad de geschiktheid van beide beschikbare combinatievaccins voor gebruik bij zuigelingen (uw brief van 7 februari 2014, kenmerk 195840-116969-PG). De kinkhoestcomponent van de vaccins stond daarbij centraal. De commissie Rijksvaccinatieprogramma oordeelt dat beide vaccins in aanmerking komen voor gebruik binnen het publieke vaccinatieprogramma. De commissie houdt echter een voorkeur voor het huidige combinatievaccin. Ik ben het eens met de conclusies van de commissie. Het advies is getoetst in de Beraadsgroep Infectie en immuniteit.

De Gezondheidsraad adviseerde al verschillende keren over de bestrijding van kinkhoest, een ziekte die vooral bij zuigelingen ernstige gevolgen kan hebben. Vaccinatie tegen kinkhoest heeft vanaf het begin, in 1957, deel uitgemaakt van het Rijksvaccinatieprogramma. Nadat de ziekte enkele decennia onder controle leek, stelt kinkhoest ons weer toenemend voor problemen. Een belangrijke reden daarvoor is dat de duur van de immuniteit na vaccinatie beperkt is. Zoals de commissie al eerder constateerde, weten we onvoldoende over de immunologische processen bij kinkhoest om met zekerheid de criteria te kunnen stellen waaraan een vaccin tegen kinkhoest moet voldoen. Ik ondersteun dan ook de aanbeveling van de commissie voor nieuw immunologisch en veldonderzoek op dit terrein.

De huidige vaccinatie van zuigelingen (met een herhalingsdosis op de leeftijd van vier jaar) is niet voldoende om de circulatie van de bacterie in de bevolking drastisch te verminderen

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : Aanbieden advies *Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest*

Ons kenmerk : -1530/HH/ts/693-P5

Pagina : 2

Datum : 26 maart 2014

en zodoende zuigelingen te beschermen in de periode voordat ze door vaccinatie beschermd zijn, vanaf de leeftijd van ongeveer 3 maanden. Om jonge zuigelingen ook dan te beschermen verdient het overweging om de vaccinatiestrategie aan te passen. Uw adviesvraag daarover zie ik gaarne tegemoet.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bezoekadres

Rijnstraat 50

2515 XP Den Haag

E-mail: h.houweling@gr.nl / l.van.rossum@gr.nl

Telefoon (070) 340 66 25 / 340 67 34

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

www.gr.nl

Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2014/11, Den Haag, 26 maart 2014

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 en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/11.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Criteria for the selection of a vaccine against pertussis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/11.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-000-6

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *15*

1 Inleiding *19*

1.1 De adviesvraag *19*

1.2 Commissie en werkwijze *19*

1.3 Begrenzing van het advies *20*

2 Bescherming tegen kinkhoest door vaccinatie *21*

2.1 Eerder advies over criteria voor de vaccinkeuze *21*

2.2 Immunologische parameters voor effectieve bescherming *22*

2.3 Selectie van bacteriestammen onder druk van vaccinatie *26*

2.4 Werkzaamheid en effectiviteit van kinkhoestvaccins *27*

2.5 Conclusie *31*

3 Veiligheid van kinkhoestvaccins *33*

3.1 Beschikbare gegevens *33*

3.2 Conclusie *34*

4	Gelijktijdig gebruik met andere vaccins en gebruik bij specifieke groepen	35
4.1	Gelijktijdig gebruik	35
4.2	Gebruik bij specifieke groepen	36
4.3	Conclusie	37

5	Uitvoeringsaspecten	39
5.1	Vaccinatieschema	39
5.2	Wisseling van vaccin	39
5.3	Monitoring en evaluatie	40
5.4	Vaccinatie tegen kinkhoest in de Nederlandse Cariben	40
5.5	Conclusie	40

6	Conclusies en advies	41
6.1	Advies voor de keuze van een vaccin	41
6.2	Advies voor de uitvoering	42
6.3	Advies voor de monitoring en evaluatie	42
6.4	Advies voor nieuw onderzoek	42

	Literatuur	43
--	------------	----

	Bijlagen	51
A	De adviesaanvraag	53
B	De commissie en geraadpleegde deskundigen	55
C	Hearing on pertussis: background and questions to be answered	59

Samenvatting

De adviesvraag

Voor de vaccinatie van zuigelingen tegen kinkhoest wordt in Nederland gebruik gemaakt van een combinatievaccin. Het combinatievaccin is gericht tegen zes infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, polio, invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B (DaKTPHibHepB-combinatievaccin). In de afgelopen jaren was hiervoor slechts één combinatievaccin van één fabrikant beschikbaar, Infanrix hexa[®] van GlaxoSmithKline. Sinds kort is in Europa een tweede hexavalent combinatievaccin toegelaten tot de markt en in Nederland beschikbaar, Hexyon[®] van Sanofi Pasteur MSD. Voor wat betreft het kinkhoestvaccin voldoet Hexyon[®] niet aan de criteria die de Gezondheidsraad in 2004 formuleerde in zijn advies 'Vaccinatie tegen kinkhoest'. Omdat sinds dat advies geruime tijd verlopen is, vraagt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad om advies (bijlage A). Met name wil zij weten of de raad in recente wetenschappelijke ontwikkelingen aanleiding ziet om zijn advies uit 2004 te herzien.

Eerder advies over de vaccinkeuze

In zijn advies over vaccinatie tegen kinkhoest van 2004 ging de Gezondheidsraad gedetailleerd in op de eisen waaraan een vaccin tegen deze ziekte dient te voldoen. De raad concludeerde dat de immunologie van kinkhoest complex is en maar ten dele begrepen wordt. De toen en nu gangbare vaccins zijn gebaseerd op hun vermogen om antistoffen tegen onderdelen van de kinkhoestbacterie op te wekken. De raad concludeerde dat ook de cellulaire immuniteit, gemedieerd door T-helpercellen en het aangeboren immuunsysteem, bij de bescherming tegen kinkhoest van belang zijn.

Op grond van de toenmalige kennis van de immunologie van kinkhoest stelde de Gezondheidsraad dat een acellulair vaccin naast pertussistoxine tenminste ook pertactine zou moeten bevatten. Acellulaire vaccins met uitsluitend pertussistoxine en filamenteus hemagglutinine, zoals nu Hexyon[®], kwamen naar het oordeel van de raad niet in aanmerking.

Recente inzichten in de correlaten van bescherming

Sinds het advies van 2004 is nog duidelijker geworden dat er voor rationele vaccinontwikkeling onvoldoende kennis is van de immunologie van kinkhoest. Onder wetenschappers bestaat nog altijd geen consensus over welke immunologische parameters op effectieve bescherming tegen kinkhoest duiden. Er zijn geen nieuwe kinkhoestvaccins beschikbaar gekomen waarbij het inzicht dat ook de cellulaire immuniteit van belang is aan de ontwikkeling heeft bijgedragen.

De commissie onderstreept opnieuw het belang van de cellulaire immuniteit, maar komt terug op haar eerdere stelling dat een acellulair vaccin naast pertussistoxine tenminste ook pertactine zou moeten bevatten. Voor die stelling is de kennis over welke bacterie-onderdelen (antigenen) nodig zijn voor een beschermende afweerreactie bij nader inzien onvoldoende. Naar het oordeel van de commissie is nieuw immunologisch en veldonderzoek nodig om de correlaten van bescherming vast te kunnen stellen.

Gegevens over werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid

Harde conclusies over de relatieve werkzaamheid – onder gecontroleerde omstandigheden – van Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] tegen kinkhoest zijn op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk. In de beperkte gegevens ziet de commissie wel een aanwijzing dat de werkzaamheid van Infanrix hexa[®] groter is dan van Hexyon[®]. Indien gebruikt in een strak programma als het Nederlandse Rijks-

vaccinatieprogramma, lijkt echter met beide combinatievaccins een goede effectiviteit in de bestrijding van kinkhoest mogelijk.

De veiligheid van beide combinatievaccins is goed en laat gebruik in het Rijksvaccinatieprogramma toe. In het geval van het nieuwe Hexyon[®] is de beschikbare informatie nog beperkt; extra monitoring is in dat geval noodzakelijk.

Met het gebruik van Infanrix hexa[®] bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem is in de loop van jaren ervaring opgedaan. Dergelijke informatie is voornamelijk beperkt voorhanden met betrekking tot Hexyon[®]. Het gebrek aan gegevens sluit het gebruik van Hexyon[®] in een publiek programma als het Rijksvaccinatieprogramma niet uit, maar vormt wel een beperking. Extra monitoring is ook hierom bij gebruik van Hexyon[®] noodzakelijk.

Conclusies en advies

Er is op dit moment onvoldoende kennis over welke bacterie-onderdelen (antigenen) nodig zijn voor een beschermende afweerreactie bij kinkhoest om zekere criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest te kunnen geven. Voor de ontwikkeling van toekomstige kinkhoestvaccins – met een langere beschermingsduur – acht de commissie nieuw immunologisch en veldonderzoek van groot belang.

Op basis van het verrichte immunologische onderzoek naar parameters voor effectieve bescherming, beschikbare gegevens over de werkzaamheid en beschikbare gegevens over gebruik in specifieke groepen heeft de commissie een voorkeur voor Infanrix hexa[®]. In een strak programma als het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma lijkt echter met beide combinatievaccins een goede effectiviteit in de bestrijding van kinkhoest mogelijk. Bij overstap naar Hexyon[®] is extra monitoring nodig.

Begrenzing van het advies

Vaccinatie tegen kinkhoest in het Rijksvaccinatieprogramma is gericht op de preventie van ernstige vormen van kinkhoest zoals die met name voorkomen bij zuigelingen jonger dan een half jaar.

In dit advies staat de vraag centraal aan welke eisen een DaKTPHibHepB-combinatievaccin dient te voldoen voor effectieve bescherming van de gevaccineerde zuigelingen tegen kinkhoest. Het huidige vaccinatieschema voorziet in

toediening van een dergelijk combinatievaccin op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden.

De huidige vaccinatie van zuigelingen (met een herhalingsdosis op de leeftijd van vier jaar) is onvoldoende om de circulatie van de bacterie in de bevolking substantieel te verminderen en zuigelingen te beschermen in de periode voordat bij hen door vaccinatie immuniteit is opgebouwd. Om jonge zuigelingen ook dan te beschermen verdient het overweging de vaccinatiestrategie aan te passen. Daarover zal de Gezondheidsraad apart adviseren.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Criteria for the selection of a vaccine against pertussis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/11.

The request for advice

In the Netherlands, a combination vaccine is used to vaccinate infants against pertussis. This combination vaccine targets six infectious diseases: diphtheria, pertussis, tetanus, polio, invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* type b and hepatitis B (DaKTPHibHepB combination vaccine). In recent years, only a single combination vaccine was available, from a single manufacturer. This was Infanrix hexa[®], which is manufactured by GlaxoSmithKline. A second hexavalent combination vaccine has recently received European marketing authorisation, and is now available in the Netherlands. This is Hexyon[®] from Sanofi Pasteur MSD. With regard to the pertussis vaccine, Hexyon[®] does not meet the criteria formulated by the Health Council of the Netherlands in 2004, in an advisory report entitled ‘Vaccination against pertussis’. As a considerable amount of time has passed since that advisory report was published, the Minister of Health, Welfare and Sport has requested the Health Council’s advice (Annex A). In particular, she wants to know whether, in the light of recent scientific developments, the Council feels that its 2004 advisory report is in need of revision.

Previous advisory report on the selection of a vaccine

In its 2004 advisory report on vaccination against pertussis, the Health Council gave a detailed description of the requirements that vaccines against this disease must meet. The Council concluded that the immunology of pertussis is complex and only partially understood. Then, as now, the commonly used vaccines were selected on the basis of their ability to generate antibodies against components of the pertussis bacterium. The Council concluded that cellular immunity, mediated by T-helper cells and the innate immune system, is also an extremely important aspect of protection against pertussis.

Based on the contemporary understanding of the immunology of pertussis, the Health Council suggested that, in addition to pertussis toxin, acellular vaccines should also contain pertactin. The Committee took the view that acellular vaccines containing only pertussis toxin and filamentous haemagglutinin (as is now the case with Hexyon[®]) were not eligible.

Recent insights into the correlates of protection

Since the 2004 advisory report was published, it has become even more evident that the immunology of pertussis is not sufficiently well understood to provide a reliable platform for rational vaccine development. There is still no consensus among scientists about which immunological parameters indicate effective protection against pertussis. The appreciation of the importance of cellular immunity has not contributed to the development of any new pertussis vaccines.

While again emphasising the importance of cellular immunity, the Committee has reconsidered its previous position that, in addition to pertussis toxin, acellular vaccines should also contain pertactin. In retrospect, too little is known about the bacterial components (antigens) needed to generate a protective immune response to support that position. The Committee takes the view that further immunological research and field studies are needed to establish the correlates of protection.

Data on efficacy, effectiveness and safety

The limited nature of the available data makes it impossible to draw firm conclusions about the relative efficacy of Infanrix hexa[®] and Hexyon[®] against pertussis, i.e. under controlled circumstances. Nevertheless, the Committee believes that this limited data indicates that the efficacy of Infanrix hexa[®] is greater than that of Hexyon[®]. However, when used in a rigorous programme,

such as the Dutch National Immunisation Programme, good effectiveness in the control of pertussis appears possible with both combination vaccines.

Both combination vaccines perform well in terms of safety, which means that they can be included in the National Immunisation Programme. Information concerning the more recent vaccine (Hexyon[®]) is still limited, so additional monitoring is required in this case.

Over the years, considerable experience has been gained in the use of Infanrix hexa[®] in children born prematurely and in children with disorders of the immune system. As yet, there is only a limited amount of information of this kind about Hexyon[®]. While this lack of data does not preclude the use of Hexyon[®] in public programmes such as the National Immunisation Programme, it does impose certain limitations. It also means that the use of Hexyon[®] will have to be subject to additional monitoring.

Conclusion and recommendation

As yet, too little is known about the bacterial components (antigens) needed to generate a protective immune response to pertussis to be able to identify specific criteria for the selection of a vaccine against pertussis. The Committee feels that further immunological research and field studies are vital to the development of future pertussis vaccines, offering longer periods of protection.

Based on the immunological research into parameters indicating effective protection against pertussis, together with the available data on efficacy, and available data on use in specific groups, the Committee has a preference for Infanrix hexa[®]. However, in a rigorous programme, such as the Dutch National Immunisation Programme, good effectiveness in the control of pertussis appears possible with both combination vaccines. A switch to Hexyon[®] would necessitate extra monitoring.

Scope of the advisory report

In the context of the National Immunisation Programme, vaccination against pertussis is intended to prevent the severe forms of this disease that primarily affect infants below the age of six months.

The question at the heart of this advisory report is what requirements must a DaKTPHibHepB combination vaccine meet if it is to give vaccinated infants effective protection against pertussis. The current vaccination schedule provides for the administration of a combination vaccine of this kind at the ages of 2, 3, 4 and 11 months.

As yet, the vaccination of infants (with a booster vaccination at the age of 4 years) has not been sufficiently effective to substantially reduce the levels of bacteria circulating in the population, nor has it been able to protect infants in the period before they have acquired vaccination immunity. Consideration should be given to modifying the vaccination strategy, with a view to protecting young infants during that period as well. The Health Council will advise on that matter separately.

Inleiding

1.1 De adviesvraag

Voor de vaccinatie van zuigelingen tegen kinkhoest wordt in Nederland gebruik gemaakt van een combinatievaccin. Het combinatievaccin is gericht tegen zes infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, polio, invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B (DaKTPHibHepB-combinatievaccin). In de afgelopen jaren was hiervoor slechts één combinatievaccin van één fabrikant beschikbaar, Infanrix hexa[®] van GlaxoSmithKline (GSK). Sinds kort is in Europa een tweede hexavalent combinatievaccin toegelaten tot de markt en in Nederland beschikbaar, Hexyon[®] van Sanofi Pasteur MSD (SPMSD). Voor wat betreft het kinkhoestvaccin voldoet Hexyon[®] echter niet aan de criteria die de Gezondheidsraad in 2004 formuleerde in zijn advies ‘Vaccinatie tegen kinkhoest’. Omdat sinds dat advies geruime tijd verlopen is, vraagt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad om advies (bijlage A). Met name wil zij weten of de raad in recente wetenschappelijke ontwikkelingen aanleiding ziet om zijn advies uit 2004 te herzien.

1.2 Commissie en werkwijze

De advisering is opgepakt door de commissie Rijksvaccinatieprogramma (bijlage B). Namens de raad inventariseert deze commissie de wetenschappelijke kennis over vaccinatie, en adviseert de minister van VWS over de inhoud en de

samenstelling van het Rijksvaccinatieprogramma. Voor dit advies heeft zij bovendien enkele deskundigen geraadpleegd (zie bijlage B). Verder hield zij op 30 oktober 2013 hoorzittingen voor de fabrikanten van beide relevante combinatievaccins, GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur MSD, afzonderlijk. Een andere relevante fabrikant, Novartis, werd schriftelijk geconsulteerd. Alle fabrikanten werden tevoren en schriftelijk dezelfde vragen voorgelegd (bijlage C).

1.3 Begrenzing van het advies

De huidige vaccinatie van zuigelingen (met een herhalingsdosis op de leeftijd van vier jaar) is onvoldoende om de circulatie van de bacterie in de bevolking substantieel te verminderen en zuigelingen te beschermen in de periode voordat bij hen door vaccinatie immuniteit is opgebouwd. Om jonge zuigelingen ook dan te beschermen verdient het overweging de vaccinatiestrategie aan te passen. Daarover zal de Gezondheidsraad apart adviseren.

Bescherming tegen kinkhoest door vaccinatie

Vaccinatie tegen kinkhoest in het Rijksvaccinatieprogramma is gericht op de preventie van ernstige vormen van kinkhoest zoals die met name voorkomen bij zuigelingen jonger dan een half jaar. In dit advies staat de vraag centraal aan welke eisen een DaKTPHibHepB-combinatievaccin dient te voldoen voor effectieve bescherming van de gevaccineerde zuigelingen tegen kinkhoest. Het huidige vaccinatieschema voorziet in toediening van een DaKTPHibHepB-combinatievaccin op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden.* Op de leeftijd van vier jaar wordt een revaccinatie gegeven met DaKTP-vaccin.

2.1 Eerder advies over criteria voor de vaccinkeuze

In haar advies uit 2004 ging de commissie gedetailleerd in op de vraag aan welke eisen een vaccin voor de bestrijding van kinkhoest dient te voldoen.² De commissie trok de volgende conclusies:

- 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

* Volgens de huidige uitvoeringsrichtlijnen van het Rijksvaccinatieprogramma worden zuigelingen voor de eerste vaccinatie opgeroepen op de leeftijd van 6-9 weken teneinde eerdere bescherming tegen kinkhoest te bereiken.

voor bescherming. 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 (blz. 56)

- 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 (blz. 61).

De minister van VWS vraagt nu of de Gezondheidsraad in recente wetenschappelijke ontwikkelingen aanleiding ziet om bovenstaand advies te herzien.

2.2 Immunologische parameters voor effectieve bescherming

2.2.1 De kinkhoestbacterie: een moving target?

Voor een goed begrip is een kort historisch overzicht zinvol. Jules Bordet was, in 1900, de eerste die de bacterie die kinkhoest veroorzaakt identificeerde, in het speeksel van een vijf maanden oude baby met kenmerkende verschijnselen van de ziekte. De kinkhoestbacterie – later *Bordetella pertussis* genoemd – bleek nogal kwetsbaar en het lukte Bordet pas in 1906 om hem ook daadwerkelijk te isoleren.³ Omdat de bacterie zo kwetsbaar is, lukte het aanvankelijk ook niet om de toxinen (gifstoffen) van de bacterie te identificeren en te zuiveren, zoals bijvoorbeeld wel gelukt was bij tetanus en difterie. De eerste vaccins tegen kinkhoest waren dan ook gebaseerd op gedode, hele bacteriën, de zogeheten cellulaire vaccins. Het is bij cellulaire vaccins moeilijk gebleken om vaccin te produceren van constante kwaliteit. Een ander nadeel, namelijk dat ze relatief vaak aanleiding geven tot, soms heftige, bijwerkingen, werd steeds belangrijker naarmate de bestrijding van kinkhoest bij kinderen succesvoller werd en kinkhoest in die leeftijdsgroep steeds minder vaak voorkwam.⁴ Deze nadelen van cellulaire vaccins zijn aanleiding geweest voor hernieuwd onderzoek naar de virulentiefactoren van *B. pertussis* en de ontwikkeling van acellulaire vaccins, gebaseerd op relevante onderdelen (antigenen) van de kinkhoestbacterie. Dergelijke vaccins worden in Japan gebruikt sinds 1981 en zijn daar succesvol gebleken.⁵ Vanaf de jaren negentig van de vorige eeuw hebben acellulaire vaccins wereldwijd ingang gevonden. Sindsdien doen zich echter verschillende proble-

men voor bij de bestrijding van kinkhoest.⁶ Steeds meer gegevens duiden erop dat de duur van de bescherming tegen kinkhoest beperkt is, zowel na vaccinatie als na natuurlijke infectie.⁷⁻⁹ Hoewel het aantal gevallen van kinkhoest onder jonge kinderen zich al jaren op een laag niveau bevindt, doet zich nu op veel plaatsen een toename voor onder oudere kinderen en volwassenen.⁵

2.2.2 Onderzoek naar de correlaten van bescherming

Onder wetenschappers bestaat geen consensus over welke immunologische parameters op effectieve bescherming tegen kinkhoest duiden, de zogeheten correlaten van bescherming.^{5,10} Correlaten van bescherming worden meestal vastgesteld in gerandomiseerd en placebogecontroleerd klinisch onderzoek (placebogecontroleerde randomised clinical trial (RCT)) naar de werkzaamheid van vaccins. Daarbij worden de niveaus van bepaalde immuunparameters vastgesteld die samenhangen (correleren) met bescherming. Als de correlaten van bescherming precies bekend zijn, gelden zij voor alle vaccins en in alle situaties. Bij kinkhoest is het tot nog toe echter niet gelukt om dergelijke parameters en niveaus te identificeren. Het gebrek aan inzicht in de correlaten van bescherming belemmert rationele vaccinontwikkeling.

Edwards en Decker geven een goed en actueel overzicht van de kennis over de complexe immunologie van kinkhoest.⁵ Verschillende onderdelen van de kinkhoestbacterie zouden bij het ontstaan van en de bescherming tegen ziekte een rol kunnen spelen. Het meest in beeld zijn het *pertussistoxine*, een door de bacterie afgescheiden gifstof die verschillende afweerreacties in gang kan zetten, en stoffen die betrokken zijn bij de aanhechting van de bacterie aan het slijmvlies van de luchtwegen: *filamentous hemagglutinine*, *fimbriae* en *pertactine*. De genoemde stoffen zijn in wisselende combinaties opgenomen in verschillende acellulaire kinkhoestvaccins.

In 1986-1987 is in Zweden onderzoek gedaan met Japanse kinkhoestvaccins met pertussistoxine al dan niet in combinatie met filamentous hemagglutinine. Tegen de verwachting in bleken de antistofniveaus tegen deze antigenen in deze trials niet één-op-één te correleren met bescherming. Een tekortkoming van deze trials is dat het onderzochte vaccinatieschema bestond uit twee doses, die bovendien laat toegediend werden (eerste dosis 5-11 maanden, tweede dosis 2-3 maanden daarna).⁵ Ook in andere Europese werkzaamheidstrials, met nieuw ontwikkelde vaccins, in het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw, is tevergeefs geprobeerd om de correlaten van bescherming vast te stellen. In het algemeen

was de bescherming groter naarmate er meer onderdelen van de kinkhoestbacterie in het vaccin waren opgenomen. Vooral antistoffen tegen pertussistoxine, pertactine en fimbriae leken belangrijk.⁵ De auteurs van werkzaamheidstrials in Zweden concludeerden daarom dat antistoffen tegen pertussistoxine, pertactine en fimbriae gebruikt kunnen worden als surrogaat voor de correlaten van bescherming.¹¹ In een trial in Duitsland konden tamelijk precieze schattingen gemaakt worden van de antistofniveaus tegen de verschillende onderdelen (antigenen) van de kinkhoestbacterie op het moment van besmetting. Alleen bij hoge antistofniveaus tegen zowel pertussistoxine als pertactine trad geen ziekte op bij de deelnemers aan het onderzoek. Als antistoffen aanwezig waren tegen zowel pertussistoxine, pertactine als fimbriae-2, gaven antistoffen tegen filamenteus hemagglutinine geen verdere verbetering.^{12,13} Hoewel de Zweedse en Duitse trials dus duiden op het belang van pertussistoxine, pertactine en fimbriae, vindt de commissie dat er geen algemene stelregels voor alle kinkhoestvaccins uit kunnen worden afgeleid. Dat is omdat er ook kinkhoestvaccins bestaan met alleen pertussistoxine, al dan niet in combinatie met filamenteus hemagglutinine, die in de praktijk effectief zijn gebleken, die echter niet in de genoemde trials waren meegenomen.⁵

Recente inzichten

Het inzicht in de correlaten van bescherming is sinds het advies van 2004 maar beperkt toegenomen. Er is een aantal verklaringen waarom het onderzoek naar de correlaten van bescherming tot nog toe weinig succesvol is geweest. In trials meet men de antistofniveaus bij proefpersonen op gezette tijden. Een eerste verklaring zou kunnen zijn dat de gemeten antistofniveaus geen goede maat zijn voor de antistofniveaus op het moment van besmetting. Misschien ook meten de beschikbare tests niet precies de juiste immunoreacties en gaat het eigenlijk om andere antistoffen. Voorts is het mogelijk dat de bescherming in essentie niet berust op antistoffen in het bloed, maar op antistoffen die afgescheiden worden op de slijmvliezen of op activiteit van de cellulaire afweer.⁵

De huidige, acellulaire vaccins zijn er op gericht om een immunoreactie tegen een aantal belangrijke onderdelen (antigenen) van de kinkhoestbacterie op te wekken. Al in haar advies van 2004 gaf de commissie aan dat naast antistoffen ook de cellulaire immuniteit van belang is. Sindsdien zijn echter geen nieuwe kinkhoestvaccins beschikbaar gekomen, waarbij dat inzicht aan de ontwikkeling heeft bijgedragen.

Antistoffen tegen andere antigenen dan nu opgenomen in de vaccins zouden van belang kunnen zijn. Tracheaal cytotoxine is de enige virulentiefactor van *B. pertussis* die het trilhaarepithel van de luchtwegen kan verlammen en aantasten. Omdat die aantasting zo kenmerkend is voor kinkhoest, is het wellicht zinvol om tracheaal cytotoxine te betrekken in de vaccinontwikkeling.⁵ Volgens de kinkhoestdeskundige Guiso zijn er aanwijzingen dat de door de kinkhoestbacterie geproduceerde gifstof adenylaats-cyclase-hemolysine net zo belangrijk is als pertussistoxine. Zij pleit er dan ook voor om kandidaatvaccins met die stof te onderzoeken. Adenylaats-cyclase-hemolysine stimuleert de aangeboren en de cellulaire afweer en zou een link kunnen vormen met dat belangrijke deel van de afweer.⁴

Dat de cellulaire immuniteit niet richtinggevend is geweest bij de ontwikkeling van de huidige acellulaire vaccins, betekent niet dat dat deel van het afweersysteem geen rol speelt bij de door die vaccins opgewekte bescherming. Acellulaire vaccins wekken specifieke reacties op van T-cellen tegen de vaccinantigenen (CMI, cell-mediated immunity). In een Italiaanse trial naar de werkzaamheid van acellulaire vaccins werd bij een deel van de kinderen herhaaldelijk de activiteit van het cellulaire immuunsysteem tegen kinkhoest bepaald. Terwijl de antistoffen tegen pertussistoxine over de tijd daalden, was er geen afname van de activiteit van de cellulaire immuniteit.¹⁴⁻¹⁶ Bij vier- tot vijfjarige kinderen bleek het cellulaire immuunsysteem doorgaans nog altijd actief en geassocieerd met een sterkere lokale ontstekingsreactie na het toedienen van een vaccinboosterdosis.¹⁷ In onderzoek op een Finse school bleken leerlingen met aanhoudende activiteit van het cellulaire immuunsysteem beschermd tegen kinkhoest, terwijl er geen correlatie was tussen de niveaus van antistoffen en bescherming.¹⁸ Bij adolescenten werden cellulaire afweer en antistofniveaus bestudeerd drie jaar nadat ze een boostervaccinatie met acellulair vaccin hadden ontvangen. Zowel de activiteit van het cellulaire immuunsysteem als antistoffen tegen kinkhoest handhaafden zich op hogere niveaus dan voor de booster.¹⁹ In een Duits onderzoek naar boostervaccinatie met acellulair vaccin bleken lokale reacties onder adolescenten in tegenstelling tot bij kleuters niet vaak voor te komen. Ook in dit onderzoek onder adolescenten bleek het cellulaire immuunsysteem actief, maar anders dan bij jonge kinderen vooral in de vorm van een Th1-type immunreactie. Het optreden van een Th1-immunreactie was niet afhankelijk van het gebruik van een cellulair of een acellulair vaccin voor de primaire vaccinatierreeks. Bij vaccinatie met acellulair vaccin in de primaire vaccinatierreeks treedt vaak een zogeheten Th2-type immunreactie met sterke lokale reacties. De afwezigheid van lokale reacties bij adolescenten zou kunnen samenhangen met de Th1-orientatie van de immunreactie op die leeftijd.²⁰

Ook in Nederlands onderzoek bleek dat de antistofniveaus twee tot drie jaar na vaccinatie met het hier destijds gebruikte cellulaire vaccin laag waren geworden. Tegelijkertijd werden echter geheugen B-cellen aangetroffen, in toenemende aantallen met de leeftijd.²¹ Een groep kinderen die een basisreeks van het cellulaire vaccin had gekregen en een acellulaire booster op de leeftijd van 4 jaar kreeg een tweede booster met 9 jaar. Zij werden vergeleken met kinderen zonder een tweede booster. De tweede booster liet een toename van cellulaire Th1- en Th2-immuunresponsen zien, maar niet zo sterk als bij de controlekinderen, die waarschijnlijk geboosterd waren door natuurlijke blootstelling. De boostering met acellulair vaccin na een basisreeks van cellulair vaccin bleek ook hier voornamelijk een Th1-karakter te hebben.²²

Recent onderzoek bij proefdieren bevestigt het belang van de cellulaire immuniteit bij kinkhoest. Een subgroep van T-lymfocyten, Th17-cellen, speelt hierbij een rol. Dit soort inzichten kan gebruikt worden bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen kinkhoest.²³

2.2.3 Conclusie

Het is niet precies bekend welke immunologische parameters op effectieve bescherming tegen kinkhoest duiden. Anders dan in 2004 concludeert de commissie nu dat de correlaten van bescherming tegen kinkhoest *in essentie* niet bekend zijn. Daarom ook komt de commissie terug op haar eerdere stelling dat een acellulair vaccin naast pertussistoxine tenminste ook pertactine zou moeten bevatten. Voor die stelling vindt zij de huidige, beperkte kennis van de immunoprocessen bij kinkhoest bij nader inzien onvoldoende. In het verrichte immunologische onderzoek ziet de commissie wel aanwijzingen voor het belang van pertussistoxine, pertactine en fimbriae.

In 2004 concludeerde de commissie dat naast antistoffen ook de cellulaire immuniteit belangrijk is, maar sindsdien zijn geen nieuwe kinkhoestvaccins beschikbaar gekomen waarbij dat inzicht aan de ontwikkeling heeft bijgedragen. De commissie onderstreept opnieuw het belang van de cellulaire immuniteit. Naar het oordeel van de commissie is nieuw immunologisch en veldonderzoek nodig om de correlaten van bescherming vast te kunnen stellen.

2.3 Selectie van bacteriestammen onder druk van vaccinatie

B. pertussis is een homogene bacteriesoort (species). Binnen dat species komt echter polymorfisme voor. Het huidige polymorfisme van de kinkhoestbacterie hangt voor een deel samen met de grootschalige vaccinatie, zoals die sinds het

midden van de jaren vijftig van de vorige eeuw plaatsvindt.²⁴⁻²⁶ De vraag doet zich voor of veranderingen in de *B. pertussis*-populatie implicaties dienen te hebben voor het te gebruiken kinkhoestvaccin, of voor de ontwikkeling van nieuwe kinkhoestvaccins. De commissie besprak deze problematiek eerder uitgebreid in haar advies van 2004.²

Polymorfisme bij de kinkhoestbacterie is niet nieuw en werd bijvoorbeeld al in 1907 beschreven door Bordet.²⁷ Als de veranderingen tot stand komen onder selectiedruk van vaccinatie, spreekt men van escapevarianten. Mooi en anderen hebben aanwijzingen gevonden dat selectie op kan treden van bacteriestammen met varianten van het pertussistoxine, pertactine en fimbriae. Ook komen circulerende stammen voor van *B. pertussis* (en *B. parapertussis*) die het gehele pertactine-antigeen hebben verloren.²⁸⁻³¹ In Nederland zijn in 2010-2012 voorts bacteriestammen aangetroffen die geen filamenteus hemagglutine meer produceren, zij het in lage frequentie (1 procent) (F.R. Mooi, schriftelijke mededeling 2013). Tenslotte blijkt uit onderzoek van Mooi en anderen dat zich bij *B. pertussis* veranderingen hebben voorgedaan in het pertussistoxine-promotergeren, duidend op een grotere virulentie.^{26,32-38}

Verscheidende onderzoekers hebben gerapporteerd over het optreden van genetische varianten en de samenhang met vaccinatie.^{6,25,39,40} Er is in de wetenschappelijke literatuur echter geen consensus over het belang dat gehecht moet worden aan het optreden van genoemde veranderingen.^{24,41-43} Er is geen onderzoek bij de mens waaruit duidelijk blijkt dat het voorkomen van escapevarianten samengaat met een verminderde effectiviteit van vaccinatie. Het klinische beeld bij infectie met pertactine-negatieve stammen wijkt voor zover bekend niet af van dat bij stammen die wel pertactine produceren.⁴⁴

De commissie concludeert dat de implicaties van de veranderingen in de *B. pertussis*-populatie op dit moment onvoldoende duidelijk zijn om daarop mede een keuze te kunnen baseren tussen Infanrix hexa[®] en Hexyon[®]. Welke de implicatie zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins is ook niet duidelijk. Het lijkt bij de ontwikkeling van een nieuw kinkhoestvaccin wel logisch om dat te baseren op de nu circulerende bacteriestammen.

2.4 Werkzaamheid en effectiviteit van kinkhoestvaccins

2.4.1 Werkzaamheidstrials

De werkzaamheid van vaccins wordt bepaald onder ideale, gecontroleerde omstandigheden, in gerandomiseerd klinisch onderzoek of RCT's (randomised

clinical trials). Belangrijk voor beoordeling van de werkzaamheid van de huidige acellulaire kinkhoestvaccins waren grootschalige trials in Italië en Zweden in de jaren negentig van de vorige eeuw. De commissie berichtte over deze onderzoeken al in het advies uit 2004. Sindsdien zijn geen substantiële nieuwe gegevens beschikbaar gekomen.

Alleen de werkzaamheid van voorlopervaccins van Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] is onderzocht in gerandomiseerd klinisch onderzoek. Geen van de in de trials onderzochte vaccins wordt nu nog gebruikt in de toen onderzochte combinatie. Alle nu nog leverbare producten worden inmiddels geleverd in bredere combinaties, met bijvoorbeeld toevoeging van vaccins tegen poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b en/of hepatitis B. Voor vergelijking van de werkzaamheid van Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] doet de commissie – noodzakelijkerwijs – de aanname dat de werkzaamheid van beide vaccins identiek is aan die van de onderzochte voorlopervaccins.

Er is geen onderzoek beschikbaar van voorlopervaccins van Infanrix hexa[®] én Hexyon[®] om de werkzaamheid direct te kunnen vergelijken. Vergelijkingen tussen beide vaccins zijn alleen indirect mogelijk, via vergelijking met andere vaccins. Indirecte vergelijking houdt het risico in van vertekening en laat per definitie minder harde conclusies toe.

De belangrijkste gegevens over de werkzaamheid van kinkhoestvaccins werden al samengevat in het advies van de commissie uit 2004.² In een trial in Italië, in 1992, werd een D3aKT-voorlopervaccin* van Infanrix hexa[®], vergeleken met placebo. In dat onderzoek werd ook een D3aKT-vaccin van Chiron onderzocht dat gebaseerd was op dezelfde kinkhoestantigenen als het GSK-vaccin. De vaccins verschilden wel in bereidingswijze. De werkzaamheid van het GSK-vaccin tegen typische kinkhoest werd bepaald op 84 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%BI) 76-89). De werkzaamheid van het vaccin van Chiron werd eveneens bepaald op 84 procent (95%BI 76-90).^{5,45} In een trial in Duitsland (1992) werd de werkzaamheid van het D3aKT-vaccin van GSK tegen typische kinkhoest bepaald op 89 procent; waarschijnlijk door het kleinere aantal proefpersonen in dit onderzoek viel het 95%-betrouwbaarheidsinterval ruimer uit dan in het Italiaanse onderzoek: 77-95.^{5,46} In niet-geblindeerd vervolgonderzoek werd aanhoudende werkzaamheid van de vaccins van GSK en Chiron tot en met zes jaar follow-up gevonden.^{47,48} Edwards en Decker noemen in hun overzicht de over-

* D3aKT-vaccin: gericht tegen difterie, kinkhoest (3 componenten van de kinkhoestbacterie: pertussistoxine, filamenteus hemagglutinine en pertactine) en tetanus

eenkomsten van beide vaccins opmerkelijk, maar wijzen ook op verschillen in samenstelling en bereidingswijze. Het pertussistoxine in het vaccin van Chiron is genetisch in plaats van chemisch geïnactiveerd.^{5,49}

Trialgegevens voor het SPMSD-vaccin zijn beschikbaar uit één dubbelblind, gecontroleerd onderzoek, verricht in 1990 in Senegal. In dat onderzoek werd een D2aKT-voorlopervaccin* van Hexyon[®] vergeleken met een cellulair vaccin van SPMSD en met placebo. De opzet was zodanig dat de relatieve werkzaamheid bepaald werd. De absolute werkzaamheid werd daarna bepaald op basis van een case-contact-onderzoek van de beide, niet-geblindeerde controlegroepen. Zodoende werd de werkzaamheid tegen typische kinkhoest bepaald op 74 procent (95%BI 51-86).^{5,50}

Systematische reviews

Er zijn verschillende systematische reviews beschikbaar van de verrichte trials.^{51,52} Op grond van noodzakelijkerwijs indirecte vergelijking concluderen de auteurs van deze reviews dat multicomponentenvaccins, met drie of meer kinkhoestantigenen, een betere werkzaamheid hebben dan vaccins met één of twee antigenen. Bij meta-analyse van zes dubbelblinde, gecontroleerde trials werd de werkzaamheid van multicomponentenvaccins tegen typische kinkhoest bepaald op 84-85 procent, die van één- of tweecomponentenvaccins op 59-75 procent. De conclusie van de reviews is door medewerkers van SPMSD bekritiseerd.⁵³ Het onderscheid tussen vaccins met twee respectievelijk drie componenten valt in de praktijk samen met het onderscheid tussen vaccins met en zonder pertactine. Een tweecomponentenvaccin van GSK (met pertussistoxine en filamenteus hemagglutinine) bleek inferieur aan het driecomponentenvaccin (met daarnaast ook pertactine) van dezelfde firma en is nooit op de markt gebracht.⁵⁴ Als dat tweecomponentenvaccin buiten beschouwing wordt gelaten, vervalt volgens de critici de basis voor de conclusie van de Cochrane Collaboration.

In de meest recente versie van hun Cochrane-review handhaven Zhang en medewerkers de plaats van het tweecomponentenvaccin van GSK in de analyse en houden zij vast aan het belang van dubbelblind, gecontroleerd onderzoek voor het oordeel over de werkzaamheid van kinkhoestvaccins – naar het oordeel van de commissie terecht. Wel nuanceren zij hun conclusie:

* D2aKT-vaccin: gericht tegen difterie, kinkhoest (2 componenten van de kinkhoestbacterie: pertussistoxine en filamenteus hemagglutinine) en tetanus.

Currently available evidence *suggests* that multi-component vaccines confer better protection against both classical whooping cough and mild pertussis infection than vaccines containing only one or two components.⁵²

Hoewel de beschikbare gegevens geen harde conclusies toelaten, ziet de commissie er wel een aanwijzing in dat de werkzaamheid van Infanrix hexa[®] groter is dan die van Hexyon[®].

2.4.2 *Gegevens over de effectiviteit*

Wordt de werkzaamheid van vaccins dus per definitie bepaald onder ideale, gecontroleerde omstandigheden, in gerandomiseerd klinisch onderzoek (RCT's), bij bepaling van de effectiviteit gaat het om het effect onder alledaagse, niet-gecontroleerde omstandigheden. Volgens de eerder genoemde critici van het systematische overzicht van de Cochrane Collaboration blijven bij beoordeling van de werkzaamheid in trials ten onrechte observationele onderzoeken buiten beschouwing. Een andere beperking van het focus op dubbelblind, gecontroleerd onderzoek is volgens de critici dat dergelijk onderzoek in het algemeen gekenmerkt is door een korte follow up, waardoor het verloop van de bescherming over de tijd buiten beeld blijft.⁵³ Uit observationeel onderzoek – dat uit de aard van zijn opzet mindere zeggingskracht heeft – lijken verschillende gebruikte vaccins een goede effectiviteit te hebben, onafhankelijk van het aantal componenten van de kinkhoestbacterie.

In Japan is met gebruikmaking van één- en tweecomponentenvaccins een effectieve bestrijding van kinkhoest mogelijk gebleken.⁵ Ook Zweeds onderzoek is van belang, omdat de trials van de jaren negentig opgevolgd zijn in zogeheten postmarketing surveillance. In het vervolgonderzoek werden verschillende (combinatie)vaccins gebruikt, met vijf, drie en twee kinkhoestcomponenten. Het onderzoek laat het niet toe de verschillende vaccins direct met elkaar te vergelijken. Bij personen die twee of meer doses van willekeurig welk vaccin hadden ontvangen bleek een goede bescherming tot stand gekomen (Pertussis surveillance in Sweden: fifteen year report. The Swedish Institute for Communicable Disease Control, schriftelijke mededeling, 2013).⁵⁵ Wel bleek, overeenkomstig bevindingen elders, de duur van de bescherming na vaccinatie beperkt. Boosterdoses voor oudere kinderen bleken nodig.⁵⁷

Uit diverse andere landen zijn gegevens beschikbaar over de effectiviteit van kinkhoestcombinatievaccins op populatieniveau. De epidemiologie van kink-

hoest is echter te complex en de gegevens zijn te zeer afhankelijk van lokale factoren voor een vergelijkende beoordeling van de gebruikte vaccins. Dat geldt bijvoorbeeld ook voor gegevens over de effectiviteit van een monocomponentvaccin (alleen pertussistoxine) in Denemarken.^{58,59} Wel lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie niet alleen afhankelijk is van het gebruikte vaccin, maar ook van het systeem waarin de vaccinatie verstrekt wordt en de daarbij bereikte vaccinatiegraad. Het lijkt zo te zijn, dat bij een hoge vaccinatiegraad met verschillende vaccins (ook zonder pertactine) goede resultaten behaald kunnen worden. Naar het oordeel van de commissie lijkt met zowel Infanrix hexa[®] als Hexyon[®] een goede effectiviteit in de bestrijding van kinkhoest mogelijk.

2.5 Conclusie

Sinds het advies van 2004 is nog duidelijker geworden dat er voor rationele vaccinontwikkeling onvoldoende kennis is over de immuunprocessen bij kinkhoest. Toen al concludeerde de commissie dat naast antistoffen ook de cellulaire immuniteit belangrijk is. Sindsdien zijn er echter geen nieuwe kinkhoestvaccins beschikbaar gekomen waarbij dat inzicht aan de ontwikkeling heeft bijgedragen. Dat een acellulair vaccin naast pertussistoxine tenminste ook pertactine zou moeten bevatten acht de commissie nu onvoldoende onderbouwd. Nieuw immunologisch en veldonderzoek is nodig om de correlaten van bescherming vast te kunnen stellen. In het verrichte immunologische onderzoek naar parameters voor effectieve bescherming ziet de commissie wel aanwijzingen voor het belang van pertussistoxine, pertactine en fimbriae.

Hoewel de beschikbare gegevens over werkzaamheid – onder gecontroleerde omstandigheden – geen harde conclusies toelaten, ziet de commissie er wel een aanwijzing in dat de werkzaamheid van Infanrix hexa[®] groter is dan die van Hexyon[®]. Gegevens over de effectiviteit van kinkhoestvaccins – onder alledaagse omstandigheden – in andere landen zijn niet geschikt voor een vergelijkende beoordeling van de gebruikte vaccins. Indien gebruikt in een strak programma als het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma, lijkt met zowel Infanrix hexa[®] als Hexyon[®] een goede effectiviteit in de bestrijding van kinkhoest mogelijk.

Veiligheid van kinkhoestvaccins

3.1 Beschikbare gegevens

Acellulaire kinkhoestvaccins zijn in het algemeen veilig en weinig reacto-geen.^{5,52} Met Infanrix hexa[®] bestaat uitgebreide ervaring en daarbij is de veiligheid van het combinatievaccin bevestigd.⁶⁰⁻⁶³ Dat geldt in mindere mate voor het nieuwe combinatievaccin Hexyon[®]; wel is er ervaring met twee gerelateerde combinatievaccins van dezelfde firma, Pentavac[®] en Hexavac[®]. Pentavac[®] omvat geen hepatitis B-vaccin en Hexavac[®] een ander hepatitis B-vaccin, maar overigens komen deze beide combinatievaccins overeen met Hexyon[®]. Vanwege verminderde werkzaamheid van het hepatitis B-onderdeel werd de registratie van Hexavac[®] in 2005 opgeschort. Met Pentavac[®] en Hexavac[®] bestaat uitgebreide ervaring en ook daarin is de veiligheid van de onderdelen van deze combinatievaccins, onder andere die tegen kinkhoest, bevestigd.⁶⁴

Als onderdeel van de toetsings- en toelatingsprocedure onderging Hexyon[®] vergelijkend veiligheidsonderzoek met Pentavac[®] in combinatie met een bewezen effectief hepatitis B-vaccin (Engerix[®]), en met Infanrix hexa[®]. De bijwerkingen die zich in die trials bij de verschillende (combinatie)vaccins voordeden, waren mild van aard. In het European Public Assessment Report (EPAR) vermeldt de Europese Geneesmiddelenautoriteit EMA (European Medicines Authority) dat Hexyon[®] vaker dan vergelijkbare vaccins aanleiding geeft tot lokale reacties op de plaats van injectie, maar dat het veiligheidsprofiel overigens vergelijkbaar is. Er is geen informatie beschikbaar over gebruik bij kinderen met

een aandoening van het afweersysteem, kinderen met acute en chronische hart- en nierziekten, kinderen met een voorgeschiedenis van toevallen en kinderen met genetisch polymorfisme.^{65,66} De fabrikant van Hexyon heeft zich naar EMA verplicht een zogeheten Risk Management Plan uit te voeren om de veiligheid van het vaccin te bewaken en aanvullende gegevens te verzamelen. Naar het oordeel van de commissie betekent dit dat Hexyon[®] vooralsnog niet zonder extra monitoring gebruikt kan worden. Bij elke verandering in het Rijksvaccinatieprogramma doen RIVM en het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB onderzoek naar de reactogeniciteit. Dergelijk onderzoek heeft in het geval van een omschakeling naar Hexyon[®] extra belang.

3.2 Conclusie

De veiligheid van beide DaKTPHibHepB-combinatievaccins is goed en laat gebruik in het Rijksvaccinatieprogramma toe. Voor het nieuwe Hexyon[®] is de beschikbare informatie beperkt; extra monitoring is in dat geval noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins en gebruik bij specifieke groepen

4.1 Gelijktijdig gebruik

Gegevens over gelijktijdig gebruik van Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] zijn met name relevant voor vaccinaties die op (ongeveer) dezelfde leeftijden plaatsvinden binnen het Rijksvaccinatieprogramma: tegen hepatitis B (de geboortedosis bij hepatitis B-dragerschap van de moeder), pneumokokkenziekte (2, 4 en 11 maanden), invasieve ziekte door meningokokken C (14 maanden) en bof, mazelen en rodehond (14 maanden). Alhoewel de vaccins tegen invasieve ziekte door meningokokken C en tegen bof, mazelen en rodehond normaalgesproken dus later worden toegediend dan DaKTPHibHepB-combinatievaccin, zijn gegevens over de mogelijkheid van gelijktijdig gebruik van belang voor het geval de boosterdosis verlaat is. Gegevens over gelijktijdig gebruik met andere vaccins kunnen relevant worden, als die vaccins zouden worden opgenomen in het publieke programma: vaccinatie tegen waterpokken, gastro-enteritis door rotavirusinfectie.

Met gelijktijdige toepassing van Infanrix hexa[®] en andere vaccins bestaat ruime ervaring. Het combinatievaccin kan zonder bezwaar gelijktijdig gebruikt worden met bestaande vaccins tegen hepatitis B (de geboortedosis bij hepatitis B-dragerschap van de moeder)^{67,68}, pneumokokkenziekte⁶⁹⁻⁷², invasieve ziekte door meningokokken C⁷³⁻⁷⁵, het viervoudig combinatievaccin tegen bof, mazelen, rodehond en waterpokken⁷⁶ en vaccin tegen gastro-enteritis door rotavirusinfectie.^{77,78} Er zijn maar weinig gepubliceerde gegevens over gelijktijdig gebruik met het combinatievaccin tegen bof, mazelen en rodehond (BMR)⁷⁹; omdat zich

bij viervoudig combinatievaccin tegen bof, mazelen, rodehond en waterpokken geen relevante interferentie voordeed, gaat de commissie ervan uit dat ook geldt voor het BMR-vaccin.

Met het nieuwe Hexyon[®] bestaat minder ervaring. Als onderdeel van de toetsings- en toelatingsprocedure onderging Hexyon[®] onderzoek naar mogelijke interferentie met vaccins tegen hepatitis B (dosis bij de geboorte in het geval van dragerschap bij de moeder), pneumokokkenziekte, gastro-enteritis door rotavirusinfectie en combinatievaccins tegen bof, mazelen en rodehond (informatie is gebaseerd op schriftelijke mededeling van de fabrikant en het European Public Assessment Report (EPAR) van het combinatievaccin⁶⁶). Daarbij kwamen geen relevante beperkingen van het gebruik naar voren. In het geval van vaccin tegen pneumokokkenziekte waren wel gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik met Prevenar[®], maar niet met Synflorix[®], dat op dit moment in Nederland gebruikt wordt. Hexyon[®] kan niet gelijktijdig worden gebruikt met (combinatie)vaccins tegen waterpokken (varicella).⁸⁰ Er zijn geen gegevens over gelijktijdig gebruik van Hexyon[®] met vaccin tegen invasieve ziekte door meningokokken C, maar daarnaar zal volgens opgave van de fabrikant in de loop van 2014 wel onderzoek worden verricht.

4.2 Gebruik bij specifieke groepen

4.2.1 Prematuur geboren kinderen

Hoewel de immunrespons bij prematuur geboren kinderen soms minder is dan bij à terme geboren kinderen, is vaccinatie volgens huidig inzicht niet gecontra-indiceerd en zelfs van groter belang vanwege hogere infectierisico's.^{1,81-85} Met Infanrix hexa[®] is ervaring opgedaan met het gebruik bij prematuur geboren kinderen.⁸⁶⁻⁸⁹ Met Hexyon[®] bestaat die ervaring nog niet. Specifieke groepen als prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem waren tot nog toe van het onderzoek met Hexyon[®] uitgesloten. De fabrikant van het laatstgenoemde vaccin bereidt nu onderzoek naar het gebruik bij prematuur geboren kinderen voor (schriftelijke mededeling van de fabrikant, 2014).

4.2.2 Kinderen met een aandoening van het afweersysteem

Een aandoening van het afweersysteem kan aangeboren zijn of het gevolg van een immuunsuppressieve behandeling, bijvoorbeeld bij kanker of orgaantransplantatie. Bij een ernstige stoornis van de afweer zijn levend verzwakte vaccins gecontraïndiceerd, maar dat geldt niet voor dode combinatievaccins als Infanrix

hexa[®] en Hexyon[®]. In het geval van een stoornis van de afweer kan de werkzaamheid van vaccins verminderd zijn. In het algemeen vormt dat geen reden om dergelijke kinderen vaccinatie te onthouden. Bij HIV-infectie, bijvoorbeeld, kan de werkzaamheid van vaccins verminderd zijn, maar vaccinatie verdient in dat geval toch aanbeveling.^{90,91} Met Infanrix hexa[®] is in de loop van jaren ervaring opgedaan bij vaccinatie van kinderen met een aandoening van het afweersysteem.^{92,93} Dergelijke informatie is er niet voor het nieuwe Hexyon[®]. De fabrikant van Hexyon[®] heeft zich naar de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA verplicht onderzoek op te zetten naar de effecten van vaccinatie bij kinderen met een aandoening van het afweersysteem.⁶⁶

4.3 Conclusie

Beide vaccins kunnen zonder bezwaar gecombineerd worden met een geboortedosis vaccin tegen hepatitis B en met pneumokokkenvaccin. Voor Hexyon[®] zijn alleen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik met het pneumokokkenvaccin Prevenar[®] en niet met het op dit moment in Nederland gebruikte Synflorix[®]. Voor Hexyon[®] zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik met vaccin tegen invasieve ziekte door meningokokken C.

Met het gebruik van Infanrix hexa[®] bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem is in de loop der jaren ervaring opgedaan. Dergelijke informatie is vooralsnog niet voorhanden met betrekking tot Hexyon[®]. Het gebrek aan gegevens sluit het gebruik van Hexyon[®] in een publiek programma als het Rijksvaccinatieprogramma niet uit, maar vormt wel een beperking. Naar het oordeel van de commissie kan Hexyon[®] vooralsnog niet gebruikt worden bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem zonder extra monitoring van de veiligheid en de effectiviteit. Door de fabrikant gepland onderzoek in deze groepen kan mogelijk op termijn in deze lacune voorzien.

Uitvoeringsaspecten

Zijn er relevante programmatische verschillen en uitvoeringsaspecten met betrekking tot de beide vaccins?

5.1 Vaccinatieschema

Infanrix hexa[®] kan worden toegepast in een 2+1-schema, maar dat geldt niet voor Hexyon[®]. De commissie geeft nu geen oordeel over de toepassing van een 2+1-schema. Daarom is dit verschil vooralsnog niet relevant.

5.2 Wisseling van vaccin

In beide combinatievaccins is tetanustoxoid gebruikt als dragereiwit voor het geconjugeerde vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b. Ook overigens zijn de overeenkomsten in samenstelling van de beide hexavalente vaccins Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] groot, met uitzondering van het vaccin tegen kinkhoest. Er is echter geen onderzoek verricht naar de vraag of men binnen de primaire reeks bij één kind het ene combinatievaccins door het andere zou kunnen vervangen. Er is wel onderzoek gedaan waaruit blijkt dat bij kinderen die in de basisreeks gevaccineerd zijn met Infanrix hexa[®] een booster met Hexyon[®] voldoende immunogeen is.⁹⁴ Een eventuele wisseling van vaccin dient dus cohortsgewijs plaats te vinden: als men in een groep kinderen de primaire reeks begonnen is met Infan-

rix hexa[®], dient men deze ook met dat vaccin af te ronden. Voor de booster op de leeftijd van 11 maanden kan dan wel Hexyon[®] gebruikt worden.

In de dagelijkse praktijk vraagt een wisseling van vaccin om extra aandacht. In de overgangperiode is het nodig om beide vaccins op voorraad te hebben, met het risico van verwisseling.

5.3 Monitoring en evaluatie

Voor een publiek programma is continuïteit belangrijk. Wisseling van het gebruikte vaccin bemoeilijkt de interpretatie van epidemiologische gegevens en maakt het monitoren van eventuele veranderingen lastiger.

Bij een eventuele switch naar Hexyon[®] is extra monitoring noodzakelijk. Daarbij gaat het naast het monitoren van eventuele epidemiologische veranderingen ten gevolge van de verandering van vaccin om het gebruik bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem. Zolang gegevens van gepland onderzoek van de fabrikant niet beschikbaar zijn, komt dergelijke monitoring ten laste van het Rijksvaccinatieprogramma.

5.4 Vaccinatie tegen kinkhoest in de Nederlandse Cariben

De commissie Rijksvaccinatieprogramma geeft bij elk advies over het RVP aandacht aan de situatie in Caribisch Nederland. De overwegingen van het huidige advies over criteria voor de keuze van een vaccin tegen kinkhoest zijn onveranderd van toepassing in het Caribische deel van het land.

5.5 Conclusie

Programmatisch gezien is er een voordeel om door te gaan met het huidige vaccin, zowel met het oog op de uitvoering als de surveillance. Gegeven de professionele organisatie van het vaccinatieprogramma in ons land is overstappen echter wel goed mogelijk, maar daarmee zijn extra inspanningen en kosten gemoeid. Bij een eventuele switch naar Hexyon[®] is extra monitoring noodzakelijk.

Conclusies en advies

6.1 Advies voor de keuze van een vaccin

Harde conclusies over de relatieve werkzaamheid – onder gecontroleerde omstandigheden – van Infanrix hexa[®] en Hexyon[®] tegen kinkhoest zijn op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk. In de beschikbare gegevens ziet de commissie wel een aanwijzing dat de werkzaamheid van Infanrix hexa[®] groter is dan die van Hexyon[®]. Een definitief oordeel over de effectiviteit van beide vaccins – onder alledaagse omstandigheden – is eveneens niet mogelijk. Wel lijkt het zo te zijn dat in een strak programma als het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma met beide combinatievaccins een goede effectiviteit in de bestrijding van kinkhoest mogelijk is.

De veiligheid van beide combinatievaccins is goed en laat gebruik in het Rijksvaccinatieprogramma toe. Naar het oordeel van de commissie kan Hexyon[®] vooralsnog niet zonder extra monitoring van de veiligheid en de effectiviteit gebruikt worden bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem. Door de fabrikant gepland onderzoek in deze groepen kan mogelijk op termijn in deze lacune voorzien.

Op basis van het verrichte immunologische onderzoek naar parameters voor effectieve bescherming, beschikbare gegevens over werkzaamheid en gegevens over gebruik in specifieke groepen heeft de commissie een voorkeur voor Infanrix hexa[®].

6.2 Advies voor de uitvoering

Programmatisch is er een voordeel om door te gaan met het huidige vaccin. Gegeven de professionele organisatie van het vaccinatieprogramma in ons land is overstappen echter wel goed mogelijk.

6.3 Advies voor de monitoring en evaluatie

Een eventuele switch naar Hexyon[®] maakt extra inspanningen voor de monitoring noodzakelijk. Daarbij gaat het naast het monitoren van eventuele epidemiologische veranderingen ten gevolge van de verandering van vaccin om het gebruik bij prematuur geboren kinderen en kinderen met een aandoening van het afweersysteem. Zolang gegevens van gepland onderzoek van de fabrikant niet beschikbaar zijn, komt dergelijke monitoring ten laste van het Rijksvaccinatieprogramma.

6.4 Advies voor nieuw onderzoek

Er is op dit moment onvoldoende kennis over welke bacterie-onderdelen (antigenen) nodig zijn voor een beschermende afweerreactie tegen kinkhoest om zekere criteria voor de keuze van een vaccin te kunnen geven. Voor de ontwikkeling van toekomstige kinkhoestvaccins – met een langere beschermingsduur – is nieuw immunologisch en veldonderzoek van groot belang.

Literatuur

-
- 1 Centrum voor Infectieziektebestrijding. Uitvoeringsregels Rijksvaccinatieprogramma 2012. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2012.
 - 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest (inclusief addendum). Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/04. Internet: <http://gr.nl/sites/default/files/04@04n+addn.pdf>. Geraadpleegd op 13-03-2014.
 - 3 Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1906; 20: 731-741.
 - 4 Guiso N. Bordetella pertussis: why is it still circulating? *J Infect* 2014; 68 Suppl 1: S119-S124.
 - 5 Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Elsevier Saunders; 2013: 447-492.
 - 6 Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012; 129(5): 968-970.
 - 7 Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1730-1735.
 - 8 Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10): 1434-1435.
 - 9 Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012; 308(5): 454-456.
 - 10 Cherry JD. Immunity to pertussis. *Clin Infect Dis* 2007; 44(10): 1278-1279.
 - 11 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(20): 1907-1916.
-

- 12 Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, Überall M, Laussucq S e.a. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics* 1998; 101(1 Pt 1): 1-11.
- 13 Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998; 16(20): 1901-1906.
- 14 Ausiello CM, Lande R, Urbani F, Di CB, 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(6): 1989-1995.
- 15 Cassone A, Ausiello CM, Urbani F, Lande R, Giuliano M, La SA e.a. Cell-mediated and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children vaccinated with acellular or whole-cell pertussis vaccines. The Progetto Pertosse-CMI Working Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151(3): 283-289.
- 16 Cassone A, Mastrantonio P, Ausiello CM. Are only antibody levels involved in the protection against pertussis in acellular pertussis vaccine recipients? *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1575-1577.
- 17 Scheifele DW, Ochnio JJ, Halperin SA. Cellular immunity as a potential cause of local reactions to booster vaccination with diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis antigens. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(11): 985-989.
- 18 Tran Minh NN, He Q, Edelman K, Olander RM, Viljanen MK, Arvilommi H e.a. Cell-mediated immune responses to antigens of *Bordetella pertussis* and protection against pertussis in school children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(4): 366-370.
- 19 Edelman KJ, He Q, Makinen JP, Haanpera MS, Tran Minh NN, Schuerman L e.a. Pertussis-specific cell-mediated and humoral immunity in adolescents 3 years after booster immunization with acellular pertussis vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 179-185.
- 20 Rieber N, Graf A, Hartl D, Urschel S, Belohradsky BH, Liese J. Acellular pertussis booster in adolescents induces Th1 and memory CD8+ T cell immune response. *PLoS One* 2011; 6(3): e17271.
- 21 Hendrikx LH, Ozturk K, de Rond LG, Veenhoven RH, Sanders EA, Berbers GA e.a. Identifying long-term memory B-cells in vaccinated children despite waning antibody levels specific for *Bordetella pertussis* proteins. *Vaccine* 2011; 29(7): 1431-1437.
- 22 Schure RM, de RL, Ozturk K, Hendrikx L, Sanders E, Berbers G e.a. Pertussis circulation has increased T-cell immunity during childhood more than a second acellular booster vaccination in Dutch children 9 years of age. *PLoS One* 2012; 7(7): e41928.
- 23 Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A e.a. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog* 2013; 9(4): e1003264.
- 24 Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol* 2010; 10(1): 36-49.
-

- 25 Octavia S, Maharjan RP, Sintchenko V, Stevenson G, Reeves PR, Gilbert GL e.a. Insight into evolution of *Bordetella pertussis* from comparative genomic analysis: evidence of vaccine-driven selection. *Mol Biol Evol* 2011; 28(1): 707-715.
- 26 Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G e.a. Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying *prn2* and *ptxP3* alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010. *J Infect Dis* 2012; 205(8): 1220-1224.
- 27 Bordet J, Gengou O. Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1907; 21: 720-726.
- 28 Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S e.a. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetellae* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(9): E340-E346.
- 29 Barkoff AM, Mertsola J, Guillot S, Guiso N, Berbers G, He Q. Appearance of *Bordetella pertussis* strains not expressing the vaccine antigen pertactin in Finland. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(10): 1703-1704.
- 30 Otsuka N, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H, Nakamura Y, Arakawa Y, Shibayama K e.a. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. *PLoS One* 2012; 7(2): e31985.
- 31 Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 583-584.
- 32 Kallonen T, Mertsola J, Mooi FR, He Q. Rapid detection of the recently emerged *Bordetella pertussis* strains with the *ptxP3* pertussis toxin promoter allele by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(10): E377-E379.
- 33 Mooi FR, van L, I, van GM, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ e.a. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(8): 1206-1213.
- 34 Advani A, Gustafsson L, Ahren C, Mooi FR, Hallander HO. Appearance of *Fim3* and *ptxP3*-*Bordetella pertussis* strains, in two regions of Sweden with different vaccination programs. *Vaccine* 2011; 29(18): 3438-3442.
- 35 Gent M van, Bart MJ, van der Heide HG, Heuvelman KJ, Kallonen T, He Q e.a. SNP-based typing: a useful tool to study *Bordetella pertussis* populations. *PLoS One* 2011; 6(5): e20340.
- 36 Petersen RF, Dalby T, Dragsted DM, Mooi F, Lambertsen L. Temporal trends in *Bordetella pertussis* populations, Denmark, 1949-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(5): 767-774.
- 37 Schmidtko AJ, Boney KO, Martin SW, Skoff TH, Tondella ML, Tatti KM. Population diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935-2009. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(8): 1248-1255.
- 38 Gouw D de, Hermans PW, Bootsma HJ, Zomer A, Heuvelman K, Diavatopoulos DA e.a. Differentially expressed genes in *Bordetella pertussis* strains belonging to a lineage which recently spread globally. *PLoS One* 2014; 9(1): e84523.
-

- 39 Grenfell B. Boosting understanding of pertussis outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(18): 7279-7280.
- 40 Mills KH, Ross PJ, Allen AC, Wilk MM. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? *Trends Microbiol* 2014; 22(2): 49-52.
- 41 Godfroid F, Denoel P, Poolman J. Are vaccination programs and isolate polymorphism linked to pertussis re-emergence? *Expert Rev Vaccines* 2005; 4(5): 757-778.
- 42 He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008; 3(3): 329-339.
- 43 Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(7): 863-875.
- 44 Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(3): 471-474.
- 45 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A e.a. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 341-348.
- 46 Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H e.a. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275(1): 37-41.
- 47 Salmaso S, Anemona A, Mastrantonio P, Stefanelli P, Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML. Long-term efficacy of pertussis vaccines in Italy. PROPER Study Working Group. *Dev Biol Stand* 1998; 95: 189-194.
- 48 Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML e.a. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001; 108(5): E81.
- 49 Rappuoli R. Rational design of vaccines. *Nat Med* 1997; 3(4): 374-376.
- 50 Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I e.a. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997; 15(15): 1606-1612.
- 51 Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 2012-2023.
- 52 Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001478.
- 53 André PP, Johnson DR. Response to Zhang et al. In: Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001478.
- 54 Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997; 350(9091): 1569-1577.
- 55 Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis--lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009; 27(42): 5709-5718.
-

- 57 Trollfors B, Dotevall L, Sundh V, Welinder-Olsson C. Pertussis after end of a mass vaccination project--end of the "vaccination honey-moon". *Vaccine* 2011; 29(13): 2444-2450.
- 58 Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner MA, Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults--a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine* 2013; 31(45): 5178-5191.
- 59 Statens Serum Institut. Whooping cough 2011 and 2012. Statens Serum Institut. 2013. Internet: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2013/No15%20-%202013.aspx>. Geraadpleegd op 13-03-2014.
- 60 European Medicines Agency. Infanrix hexa - Summary of product characteristics. 2011. Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf. Geraadpleegd op 13-03-2014.
- 61 Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F e.a. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Hemophilus influenzae type b vaccine; Infanrix hexa: Twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 10(1).
- 62 Berner R, Boisnard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP(5)-IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediacel(R)) compared to DTaP(3)-HBV-IPV/Hib (Infanrix(R) Hexa) when coadministered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11-18 months of age: a phase III, modified double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Vaccine* 2012; 30(35): 5270-5277.
- 63 Dhillon S. Spotlight on DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa). *BioDrugs* 2010; 24(5): 299-302.
- 64 Liese JG, Stojanov S, Berut F, Minini P, Harzer E, Jow S e.a. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP--T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2001; 20(3-4): 448-454.
- 65 European Medicines Agency. Hexyon - Summary of product characteristics. 2014. Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002796/WC500145758.pdf. Geraadpleegd op 13-03-2014.
- 66 European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)). Hexyon – Assessment report. 2013. Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002796/WC500145760.pdf. Geraadpleegd op 13-03-2014.
- 67 Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type B vaccine. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36(10): 801-806.
- 68 Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC e.a. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-
-

acellular pertussis-hepatitis B- inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 854-859.

- 69 Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G e.a. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(1): 70-77.
- 70 Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24(22): 4727-4736.
- 71 Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L e.a. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl): S97-S108.
- 72 Whelan J, Hahne S, Berbers G, van der KF, Wijnands Y, Boot H. Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in The Netherlands. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(6): 743-748.
- 73 Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdager J, Van ED, Esporin C e.a. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(12): 1109-1115.
- 74 Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Esporin C, Molina V, Mares J e.a. Antibody persistence after primary vaccination with a hexavalent DTPa-HBV-IPV/HiB vaccine coadministered with a meningococcal C-CRM197 vaccine and response to a DTPa-IPV/HiB booster at 18 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10): 943-945.
- 75 Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML e.a. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(8): 713-720.
- 76 Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W e.a. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr* 2007; 166(8): 857-864.
- 77 Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF e.a. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3): 177-181.
-

- 78 Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F e.a. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine* 2010; 28(32): 5272-5279.
- 79 Paulke-Korinek M, Fischmeister G, Grac A, Rendi-Wagner P, Kundi M, Mohsenzadeh-Rabbani A e.a. Persistence of antibodies in 4-8 year old Austrian children after vaccination with hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib and MMR vaccines. *Vaccine* 2011; 29(32): 5130-5136.
- 80 Madhi SA, Koen A, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine coadministered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 15-18 months of age in healthy South African infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(8): 889-897.
- 81 D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs* 2007; 9(1): 17-32.
- 82 Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 929-935.
- 83 Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1): 193-198.
- 84 European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccination schedules. 2013. Internet: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/pages/schedules.aspx>. Geraadpleegd op 13-03-2014.
- 85 American Academy of Pediatrics. Scheduling Immunizations. In: Pickering LK, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: 2009.
- 86 Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G e.a. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1292-1298.
- 87 Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga-Hernando A, Garcia-Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(9): 824-829.
- 88 Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics* 2007; 119(1): e179-e185.
- 89 Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1243-1249.
- 90 Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H e.a. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29(16): 2825-2833.
-

- 91 Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Elsevier Saunders; 2014: 1243-1256.
- 92 Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G e.a. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109(6): 2322-2326.
- 93 Meisel R, Dilloo D. Pneumococcal vaccination of children after hematopoietic stem cell transplantation: timing is crucial. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3): 397-398.
- 94 Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B e.a. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine* 2012; 30(45): 6492-6500.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie en geraadpleegde deskundigen
-
- C Hearing on pertussis: background and questions to be answered

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 7 februari 2014 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (kenmerk 195840-116969-PG).

Aan de voorzitter van de Gezondheidsraad,

Voor de vaccinatie van zuigelingen tegen kinkhoest in het Rijksvaccinatieprogramma wordt in Nederland gebruik gemaakt van een hexavalent combinatievaccin. Het combinatievaccin is gericht tegen zes infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, polio, hepatitis B en invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b. Bij aanbesteding van een dergelijk combinatievaccin is het advies van de Gezondheidsraad uit 2004* richtinggevend geweest. Tot voor kort was hiervoor slechts één vaccin beschikbaar, Infanrix hexa van GlaxoSmithKline.

Binnenkort is een nieuwe aanbesteding voor het hexavalente vaccin noodzakelijk. Sinds kort is in Europa echter een tweede hexavalent combinatievaccin toegelaten tot de markt en daardoor ook in Nederland beschikbaar: Hexyon van Sanofi Pasteur MSD. De kinkhoestcomponent in het nieuwe vaccin is samengesteld uit pertussistoxine en filamenteus hemagglutinine en voldoet daarmee niet

* Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest (inclusief addendum). Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/04. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/preventie/vaccinatie-tegen-kinkhoest-inclusief-addendum>.

aan de criteria die de Gezondheidsraad in 2004 formuleerde dat een acellulair vaccin naast pertussis-toxine tenminste ook pertactine zou moeten bevatten.

Omdat sinds het vorige advies geruime tijd is verlopen, en nieuwe wetenschappelijk kennis is vergaard, vraag ik u hierbij of de raad in recente wetenschappelijke ontwikkelingen aanleiding ziet om zijn advies uit 2004 te herzien. Ik verzoek u zich hier bij te concentreren op de vraag welk(e) combinatievaccin(s) de raad geschikt acht voor gebruik in het Rijksvaccinatieprogramma en of er beperkingen zijn van één of beide combinatievaccins voor het gebruik in speciale groepen, zoals prematuur geboren kinderen of kinderen met een afweerstoornis.

w.g.

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers

De commissie en geraadpleegde deskundigen

-
- prof. dr. E.J. Ruitenber*g*, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. J.J. Roord, *vicevoorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. W. van Eden
arts-microbioloog en hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. R. de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen
 - dr. T.G.W.M. Paulussen
hoofd sector Gezondheidsbevordering, TNO kwaliteit van Leven, Leiden
 - prof. dr. M.J. Postma
hoogleraar farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen
 - dr. H.C. Rümke
arts-epidemioloog, coördinator vaccins, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's Hertogenbosch
 - prof. dr. E.A.M. Sanders
hoogleraar immuundeficiëntie en recidiverende infecties, Universitair Medisch Centrum Utrecht
-

- prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof. dr. B.H.Ch. Stricker
hoogleraar farmaco-epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick
emeritus hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen, Oegstgeest
- drs. H.J. Vermeulen-Schakel
jeugdarts, GGD Kennemerland, Hoofddorp
- prof. dr. M.F. Verweij
hoogleraar filosofie, Wageningen Universiteit
- prof. dr. H.L. Zaaijer
hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Academisch Medisch Centrum en Sanquin, Amsterdam
- dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, *adviseur*
arts-epidemioloog/RVP-manager, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. H.E. de Melker, *adviseur*
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr. P.J. van Dalen, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L. van Rossum, *secretaris*
epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekle-

den, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

De commissie raadpleegde de volgende deskundigen:

- dr. W.A.M. Berbers, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- L. Hanssens MD PhD, GlaxoSmithKline, Rixensart, België
- drs. ing. S.D. Jones, Sanofi Pasteur MSD, Hoofddorp
- prof. dr. F. Mooi, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. R. van Olden, GlaxoSmithKline, Zeist
- R. Rappuoli PhD, Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena, Italy
- A. Sabouraud PharmD PhD, Sanofi Pasteur MSD, Lyon, Frankrijk
- B. Soubeyrand MD, Sanofi Pasteur MSD, Lyon, Frankrijk

Hearing on pertussis: background and questions to be answered

Hearing for the industry organized by the health Council of the Netherlands (Committee on the National Immunisation Programme), on 31 October 2013 for GlaxoSmithKline and Sanofi Pasteur separately. The same questions were posed to Novartis in writing.

Background:

- Locally produced whole cell vaccine became less effective in the mid 1990s.
 - Health Council assessment (2004):
 - Cause of the loss of effectiveness probably is a combination of factors specific to the Dutch vaccine (heat treatment and low pertussis toxin and pertactin content) and changes in the bacterium.
 - An efficacious pertussis vaccine should at least contain pertussis toxin (Ptx) and pertactin (Prn).
 - From 2005 a commercially acquired acellular pertussis vaccine has been used. In the last few years only one hexavalent combination vaccine was available in the Netherlands, Infanrix hexa (GSK). Recently, an alternative became available, Hexyon/Hexaxim (SPMSD). This combination vaccine, however, contains Ptx and filamentous hemagglutinin (FHA) and as such does not comply with the Health Council's advisory report of 2004.
 - A tender for a new hexavalent combination vaccine to be used in infants will be held. The Minister of Health asks the Health Council scientific advice on
-

the criteria on which the choice of a pertussis combination vaccine should be based.

Scientific questions to be answered

For each claim give reference(s) to the scientific literature!

- 1 What can be said about the immunological correlates of protection against pertussis in man? Which antibodies and/or cellular immunological mechanisms are important for protection?
- 2 Can/should this immunological knowledge be used to determine which antigens a pertussis vaccine should contain? Please reflect specifically on the evidence for:
 - Pertussis toxin
 - Filamentous hemagglutinin
 - Fimbriae
 - Pertactin
- 3 Is the number of antigens in a pertussis vaccine by itself important for protection, over and above the importance of specific antigens?
- 4 Is the number and type of antigens in a pertussis vaccine important for the prevention of genetic variants and escape mutants? Please reflect specifically on the occurrence of mutations in the pertussis toxin promoter gen and the occurrence of pertactin negative strains.
- 5 How should the available evidence from trials and postmarketing surveillance on the efficacy and effectiveness of pertussis vaccines be interpreted? From this epidemiological evidence, what should the conclusions be with respect to the requirement of specific antigens and the number of antigens in pertussis vaccines? If your answers to this question differs from that to the earlier questions , explain why.

Additional questions

- 1 Is your company developing a pertussis vaccine based on currently circulating *B. pertussis* strains?
- 2 Is your company developing/planning to market a stand alone pertussis vaccine to be used in adults? What is the stage of development?

The 2004 Health Council advisory report on pertussis vaccination is available through <http://gr.nl/sites/default/files/engreport.pdf>.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

