

vaccinaties zullen komen. De inspanningen die daarvoor verricht moeten worden, zullen nooit kunnen opwegen tegen het resultaat. Daarbij verloopt virale meningitis in de meeste gevallen minder ernstig dan een bacteriële meningitis, wat de noodzaak voor preventie van virale meningitis minder groot maakt.

Tegen een aantal bacteriën zijn of worden vaccins ontwikkeld of zullen misschien vaccins worden ontwikkeld (*E. coli* en GBS). Dat betekent dat de andere bacteriën, virussen en schimmels meningitis zullen blijven veroorzaken. Wat bacteriën betreft gaat het dan om ruim 100 gevallen per jaar.

#### Dankwoord

Met dank voor informatie, advies en/of correcties met betrekking tot inhoud en typefouten: dr. Loek van Alphen, RIVM Bilthoven, drs. Jolanda Crombach, Wyeth BV, drs. D. Broeke, Baxter B.V., dr. J.T. Poolman, GSK Rixensart België, dr. Hans Rümke, Vaxinosticks Rotterdam en Hans Timmermans, Soest.

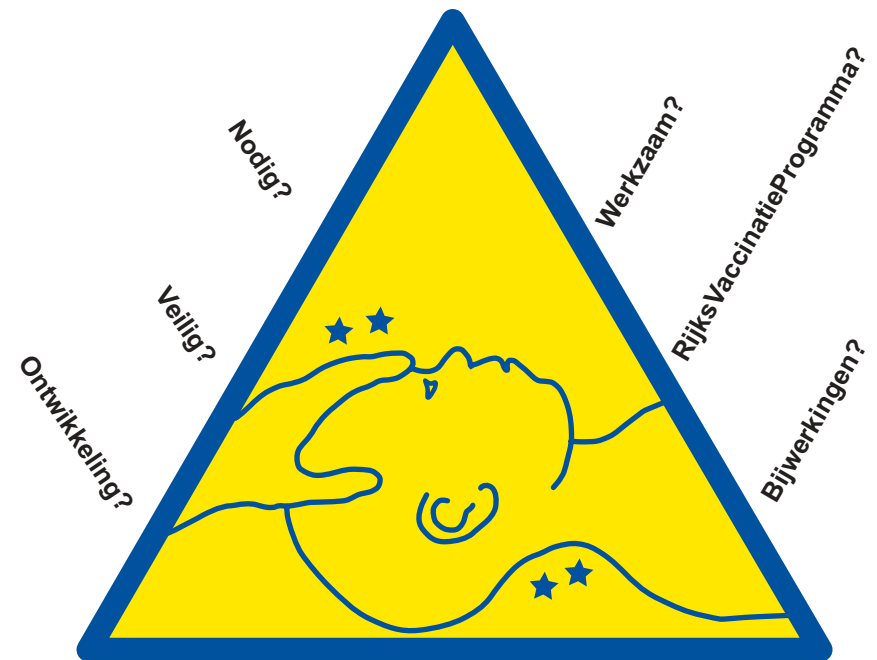
**Bronnen:** website EMEA, archief NMS, Bacter BV, NVI, Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis AMC Amsterdam, RIVM, bijsluiters Prevenar, Wyeth B.V., IGZ 's-Gravenhage.

Nederlandse Meningitis Stichting  
Postbus 265  
3760 AG SOEST

Tel.: 035-588-0072  
Fax: 035-5336415

E-mail: [info@meningitis-stichting.nl](mailto:info@meningitis-stichting.nl)  
Website: [www.meningitis-stichting.nl](http://www.meningitis-stichting.nl)

# Pneumokokken vaccinatie



Informatie van de  
**Nederlandse  
Meningitis  
Stichting**

## Inhoudsopgave:

Algemeen	2
Introductie	2
Huidige meningitis vaccins	4
Ontwikkeling van een vaccin	6
Bijwerkingen	6
Bijwerkingen pneumokokken vaccin (Prevenar)	7
Registratie van een vaccin	8
Registratie Prevenar voor jonge kinderen	8
Toepassing Prevenar in Nederland	9
Uitbreiding RijksVaccinatieProgramma (RVP) met Prevenar?	9
Wanneer kan Prevenar gegeven worden	7
Hoe duur is Prevenar	10
Wat vindt de NMS van Prevenar?	10
Meningitis de wereld uit?	11
Dankwoord	12
Bronnen	12

## Algemeen

In 2001 is een nieuw vaccin tegen pneumokokkenmeningitis op de markt gekomen. Aan de NMS worden hierover regelmatig vragen gesteld als "is het nodig", "is het vaccin wel veilig", "is het wel voldoende uitgetest" en "waarom zit het niet in het RijksVaccinatieProgramma".

In deze informatie worden de verwekkers van meningitis benoemd en wordt een kort overzicht gegeven van de huidige stand van zaken met betrekking tot meningitis vaccins.

Vervolgens wordt een beschrijving gegeven van de ontwikkeling van een vaccin tegen meningitis, de goedkeuring en de registratie ervan. Na een algemene beschrijving, richt deze informatie zich gaandeweg het stuk specifiek op het nieuwe vaccin tegen invasieve pneumokokken infecties waaronder meningitis.

## Introductie

Meningitis wordt veroorzaakt door virussen en bacteriën (in zeldzame gevallen ook door schimmels en parasieten).

Bacteriële meningitis is een aangifteplichtige ziekte. Hierdoor zijn de aantallen patiënten met bacteriële meningitis redelijk bekend. In Nederland is een speciaal Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis op het AMC te Amsterdam. Daar worden de verwekkers geregistreerd en verwerkt in jaarverslagen.

Dit is niet het geval voor virale meningitis, waardoor het onduidelijk is hoe vaak deze vorm van meningitis voorkomt.

Vaak hoort de NMS dat de kans zo ontzettend klein is dat et nu net jouw kind zal overkomen. Het gaat per jaar immers maar om 80 kinderen jonger dan 5 jaar.

Van mensen die zelf te maken hebben gehad met meningitis horen wij regelmatig een andere interpretatie van het woord "kans": "de kans dat je meningitis krijgt is klein, maar toevallig is het wel bij ons gebeurd. Dus wat heb je aan kansenberekening? De kans is er, en wanneer je die kunt verminderen, dan moet je dat doen."

Prevenar zal niet alle gevallen van pneumokokken meningitis uitsluiten.

Uitgaande van een gemiddelde van 80 gevallen bij kinderen tot 2 jaar, zou het gaan om minimaal 64%: 51 gevallen. Dit zou betekenen dat, wanneer alle 0-2 jarigen gevaccineerd zijn, er nog ongeveer 29 gevallen per jaar blijven voorkomen. Een aantal hiervan komt te overlijden en een aantal houdt klachten.

Er wordt gewerkt aan uitbreiding van Prevenar naar meer types. Ook andere producenten zijn bezig met pneumokokken vaccins waarin meer types vertegenwoordigd zijn. De NMS hoopt dat zo'n uitbreiding er snel zal zijn, want bescherming tegen meer types, zal een hogere dekking geven dan 64%, waardoor het aantal gevallen verder zal kunnen dalen.

Uit alle studies is Prevenar naar voren gekomen als een goed en veilig vaccin met niet meer of ernstiger bijwerkingen dan die van de huidige vaccins in het RVP.

De NMS is dan ook positief over het nieuwe vaccin dat een groot aantal van de gevallen door pneumokokken zal kunnen voorkómen. Wel heeft zij daarbij de kanttekening dat het vaccin wellicht ook negatieve effecten zal kunnen hebben: a. "serotype replacement". de bestrijding van een aantal pneumokkoken serotypen kan betekenen dat deze "vervangen" worden door andere serotypen die ook ziekte kunnen veroorzaken en waartegen het huidige vaccin niet beschermt.

Dit is een zaak die erg goed zal moeten worden gevolgd. Mocht dit zo zijn dan zal moeten worden afgewogen of het vaccin wel aan de verwachtingen voldoet.

b. het wekken van schijnveiligheid. Met een werkzaamheid van 64% blijven er nog ruim 35% gevallen van pneumokokkenmeningitis vóorkomen op jaarbasis. De NMS is dan ook een groot voorstander van de ontwikkeling van een vaccins die tegen meer serotypen beschermen. Mede gezien in het licht van de hierboven genoemde mogelijke serotype vervanging.

## Meningitis de wereld uit?

Meningitis de wereld uit door een totaal meningitisvaccin is een gedachte die geen werkelijkheid zal worden. Er zijn veel virussen en bacteriën die sporadisch meningitis veroorzaken. Daarnaast zijn er de zeldzame gevallen door schimmels. Het is niet reëel om te denken dat tegen al die veroorzakers

kunnen komen tot een verantwoorde keuze voor aanpassing van het RVP. In 2002 heeft de Gezondheidsraad een positief advies uitgebracht over de opname van het pneumokokkenvaccin. Echter, de kosten die de opname met zich mee zou brengen (meer dan het complete huidige vaccinatieprogramma voor zuigelingen), zijn een reden geweest dat dat vooralsnog niet gebeurd is.

Mocht besloten worden tot opname van een pneumokokkenvaccin in het RVP, dan is het aan de overheid om een keuze te maken uit de beschikbare vaccins. Op dit moment is dat Prevenar alleen. De verwachting is dat er binnen afzienbare tijd meerdere vaccins beschikbaar zijn zodat het kan zijn dat er uit meerdere vaccins een keuze zal moeten worden gemaakt.

6

### Wanneer kan Prevenar gegeven worden

Zuigelingen jonger dan 7 maanden krijgen drie doses, elk 0,5 ml, de eerste dosis normaliter op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

Voor kinderen vanaf 7 maanden tot 12 maanden geldt een ander schema: twee doses op bijvoorbeeld 7 en 8 maanden, 0,5 ml, een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

Voor kinderen vanaf 12 tot 24 maanden 2 doses, elk van 0,5 ml, met een tussenliggende periode van minimaal 2 maanden.

Voor kinderen van 2 tot 5 jaar wordt 1 vaccinatie aanbevolen.

Aanbevolen wordt om Prevenar met een periode van ongeveer 2 weken na/voor de DKTP en Hib vaccinaties toe te dienen.

Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend. DKTP en Hib worden meestal in de benen geplaatst, Prevenar kan dan in een arm, mochten ouders hun kind willen laten vaccineren eigen pneumokokken.

### Hoe duur is Prevenar

De marktprijs van Prevenar ligt rond de EUR 70 per injectie.

### Wat vindt de Nederlandse Meningitis Stichting (NMS) van Prevenar

De NMS heeft regelmatig te maken met ouders van kinderen (en de kinderen zelf) die een pneumokokkenmeningitis hebben gehad en daaraan soms ernstige gevolgen hebben overgehouden. Gevolgen als overlijden, doofheid, geestelijke en lichamelijke achterstand (altijd afhankelijk blijven van anderen en een rolstoel), gedragsproblemen, motorieke stoornissen, problemen met zicht etc.. Soms gaat het om kinderen die al langer tobben met oorinfecties, maar soms zijn het ook kinderen die nooit iets hebben gehad en van de een op de andere dag doodziek zijn en overlijden of een totaal andere levensverwachting krijgen.

### Virussen

Bijvoorbeeld: mazelen, bof, herpes, waterpokken en daarnaast nog vele anderen. Het is vaak moeilijk het meningitis veroorzakende virus te vinden; vaak blijft de diagnose bij virale meningitis, verwekker onbekend.

Sinds de BMR (Bof, Mazelen Rubella = Rode Hond) vaccinatie is meningitis veroorzaakt door het Bof virus zeldzaam geworden. Meningitis veroorzaakt door mazelen kwam niet vaak voor, meestal ging het om encefalitis (hersenensteking). Dit komt na invoering van de vaccinatie nog zelden voor.

### Bacteriën

Bijvoorbeeld: *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), *Streptococcus agalactiae* (groep B streptokok (GBS)), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocytogenes* (listeria). In totaal gaat het om minimaal 25 soorten die op jaarbasis ongeveer 950 gevallen van bacteriële meningitis veroorzaken.

De meest voorkomende veroorzaker van meningitis in Nederland is de **meningokok**. Deze neemt >50% van de meningitisgevallen voor zijn rekening en komt per jaar ongeveer 750 keer voor. De meningokok haalt regelmatig de krant met de kop "kindje met nekkramp", of "overleden aan nekkramp". In de meeste gevallen heeft de betreffende persoon dan geen meningitis gehad, maar een sepsis (bloedvergiftiging). Sepsis is een snel verlopend ziektebeeld met in de meeste gevallen een typerend symptoom: puntbloedinkjes, kleine onderhuidse bloeditstortinkjes die snel groter worden. Nekkramp ontbreekt meestal. Is er sprake van een meningitis, dan is er meestal geen sprake van deze puntbloedinkjes, maar wel van nekstijfheid. Wanneer er sprake is van een combinatie van sepsis en meningitis, dan kunnen zowel nekstijfheid als puntbloedinkjes wel tegelijkertijd voorkomen, naast andere symptomen.

De bacterie **pneumokok** is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de meningitis gevallen per jaar.

Pneumokokkenmeningitis overkomt per jaar rond  $\pm$  240 personen, waarvan  $\pm$  36% kinderen jonger dan 5 jaar.  $\pm$  20% van hen is jonger dan 1 jaar.

Naast meningitis, kan de pneumokok ook andere, ziektebeelden veroorzaken. De meest bekende zijn longontsteking en middenoorontsteking. Deze ziektebeelden komen in hogere aantallen voor dan meningitis. Ook sepsis kan voorkomen (alleenstaand, in combinatie met longontsteking of in combinatie met hersenvliesontsteking). In de meeste gevallen gaat een pneumokokkensepsis zonder puntbloedinkjes gepaard.

De gevolgen van een pneumokokkenmeningitis kunnen ernstig zijn. Ongeveer 25% van de patiënten komt te overlijden. Ongeveer 20% zal restverschijnselen overhouden welke kunnen variëren van doofheid (geheel of gedeeltelijk) tot motorische klachten tot geestelijke achterstand. Voor kinderen tot twee jaar is

het overlijdenspercentage hoger: 36%. Het risico op restverschijnselen is in deze groep iets lager, ongeveer 17%. De pneumokok staat bekend als een bacterie die zware neurologische schade kan achterlaten na een meningitis.

Een mogelijkheid om het aantal meningitisgevallen te verminderen is preventie door vaccinatie. Dankzij intensief vaccinonderzoek, zijn vaccins tegen de grotere veroorzakers van bacteriële meningitis zoals de meningokok en de pneumokok zijn een realistische gedachte

## Huidige meningitis vaccins

### Hib (*Haemophilus influenzae type b*)

Hib was een grote veroorzaker van meningitis bij kinderen tot 4 jaar. Na de introductie in het RijksVaccinatieProgramma van een vaccin tegen deze veroorzaker van meningitis in 1993 is het aantal gevallen drastisch gedaald. Het Hib vaccin is een conjugaat vaccin. Dit betekent dat een polysaccharide (suiker) uit het kapsel (laagje om de bacterie heen) van de Hib bacterie is geconjugeerd (gekoppeld) aan een dragereiwit.

### Meningokok (*Neisseria meningitidis*)

De meningokokken bacterie, kortweg meningokok, is een bekende veroorzaker van twee ziektebeelden: meningitis (hersenvliesontsteking) en sepsis (bloedvergiftiging). Beide beelden worden samengevat onder de naam "meningokokkenziekte".

De meningokok is onder te verdelen in serogroepen: A, B, C, Y, W135 etc. Er zijn ongeveer 12 serogroepen, waarvan de meest bekende in Nederland B en C zijn.

In 2000 was in Nederland een stijging waar te nemen van serogroep C. Die stijging heeft zich in 2001 en 2002 voortgezet voortgezet.

Sinds 1999 zijn vaccins tegen serogroep C beschikbaar die werkzaam zijn bij hele kinderen: conjugaatvaccins. Deze vaccins zijn gebaseerd op polysaccharide gekoppeld aan een eiwit van een andere bacterie zoals difterie of tetanus (dragereiwit).

In Nederland is deze vaccinatie sinds september 2002 opgenomen in het RijksVaccinatieProgramma (RVP). Het wordt gegeven aan kinderen vanaf 14 maanden.

Meningokokken serogroep A komt vooral voor in Afrikaanse landen. W135 veroorzaakt af en toe infecties bij Mekka gangers.

Tegen de serogroepen A en C, W135 en Y zijn al sinds langere tijd vaccins beschikbaar, polysaccharide vaccins. Deze vaccins zijn gebaseerd op polysaccharide dat in het kapsel van de meningokok serogroep van deze

## Toepassing Prevenar in Nederland

Sinds maart 2001 is het vaccin verkrijgbaar in Nederland. Op dit moment kan het via de huisarts of specialist verkregen worden, op eigen initiatief en kosten. Het wordt (nog) niet door de verzekering vergoed.

Inmiddels is wel bekend dat in een aantal gevallen voor kinderen met een speciale indicatie zoals luchtwegproblemen, oorproblemen door pneumokokken of kinderen zonder milt een uitzondering gemaakt kan worden. Prevenar beschermt in <10% van de gevallen ook tegen deze niet-invasieve infecties. Bij de NMS

zijn meldingen geweest dat er maatschappijen zijn die de vaccinatie dan wel blijken te vergoeden. Maar officieel is daar nog niets over vastgelegd.

## Uitbreiding RijksVaccinatieProgramma (RVP) met Prevenar?

Naar verwachting zal een vaccin tegen de pneumokok te zijner tijd in het RVP worden opgenomen. In de door het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu uitgebrachte "RVP notitie", staat een pneumokokken vaccin genoemd voor het toekomstige RVP. Dit is uiteindelijk een beslissing van de overheid. Zij wordt hierin geadviseerd door de Gezondheidsraad.

Op dit moment zitten er standaard 4 vaccinaties voor zuigelingen in het RVP: DKTP, Hib, BMR en meningokokken groep C. DKTP en Hib worden tegelijkertijd gegeven vanaf 2 maanden. BMR en meningokokken C wordt op latere leeftijd gegeven (14 maanden). In het RVP worden bij voorkeur niet meer dan 2 vaccinaties tegelijkertijd gegeven. Dit betekent dat wanneer de overheid besluit tot het opnemen van een pneumokokken vaccin, dat consequenties heeft voor de huidige samenstelling van de vaccins: DKTP uitbreiden met Hib of pneumokokken samen in een spuit met Hib.

Dat is niet een kwestie van even mengen en het is klaar. Ook hiervoor geldt dat het getest zal moeten worden middels klinische studies, om werkzaamheid, stabiliteit en veiligheid te kunnen garanderen. Naar alle waarschijnlijkheid zal er binnen een aantal jaar een combinatie op de Nederlandse markt zijn.

Op dit moment is Prevenar het enige vaccin dat in Nederland geregistreerd is voor jonge kinderen. Wereldwijd zijn een aantal vaccinontwikkelaars en –producenten bezig met de ontwikkeling van vergelijkbare vaccins tegen de pneumokok.

De keuze om een pneumokokken vaccin op te nemen in het RVP heeft te maken met meerdere factoren waaronder het *kosten-baten plaatje*: is het kosten-effectief om een vaccin op te nemen: wegen de kosten (vaccinatie) ervan op tegen de baten (gezondheidswinst); *andere vaccins*: komen er andere nieuwe vaccins in de nabije toekomst waarvan verwacht kan worden dat ze in het RVP zullen komen, bijvoorbeeld tegen meningokokken: is het in dat geval beter om te wachten met opname tot de andere vaccins ook daadwerkelijk beschikbaar zijn en alles in één keer kan? Kortom, overwegingen die tijd in beslag nemen om te



## Registratie van een vaccin

Nadat de klinische studies zijn afgerond en gebleken is dat het vaccin goede bescherming geeft, stabiel (houdbaar) is en geen ernstige bijwerkingen heeft, kan het geïntroduceerd worden voor algemene toepassing.

Hiervoor dient het vaccin geregistreerd te worden. Deze registratie neemt ongeveer een jaar tijd in beslag.

Wereldwijd zijn er meerdere instellingen die zich daarmee bezig houden. De twee belangrijkste zijn:

1. Food and Drugs Administration (FDA) in the Verenigde Staten
  2. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) in Europa
- Zowel de FDA als de EMA kunnen na grondige inspectie met behulp van deskundigen, besluiten dat een vaccin aan alle eisen voldoet en mag worden geregistreerd. Gebeurt dat bij de FDA, dan wordt het in Amerika geregistreerd. Wordt een vaccin geregistreerd volgens een centrale procedure bij de EMA, dan is het geregistreerd voor alle lidstaten van de Europese Unie (EU) (en niet voor bijvoorbeeld Zwitserland, dat niet aan de EU deelneemt).

Een andere mogelijkheid om een vaccin te registreren is landelijk. In dat geval vindt er een registratie procedure plaats via de overheidsinstelling van dat land (College ter Beoordeling voor Geneesmiddelen, CBG in Nederland).

## Registratie Prevenar voor jonge kinderen

Het vaccin tegen pneumokokken bij jonge kinderen (Prevenar) is ontwikkeld door een bedrijf in de Verenigde Staten. De eerste veldstudies zijn ook in de Verenigde Staten uitgevoerd. In de Verenigde Staten is de pneumokok een regelmatig voorkomende veroorzaker van pneumokokken meningitis. Nadat de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin gebleken was, is het vaccin ter registratie aangeboden aan de FDA. Hieruit is registratie voortgekomen en het vaccin wordt inmiddels breed toegepast in de Verenigde Staten.

Na de studies in Amerika zijn er ook in Europa studies gedaan met dit vaccin, o.a. in Finland. Dit heeft geresulteerd in registratie bij de EMA, waardoor het vaccin nu ook in Europa beschikbaar is.

Uit de klinische studies in Europa is gebleken dat Prevenar een dekking geeft tussen de 60% en 86%. In Nederland zal Prevenar tenminste 64% van het totaal aantal gevallen van pneumokokken meningitis kunnen voorkomen bij 0 tot 2-jarigen, indien de hele doelgroep wordt gevaccineerd.

Studies met volwassenen zijn aan de gang om te kijken of het vaccin ook voor hen geschikt is.

Door alle onderzoeken en studies wordt gegarandeerd dat het een veilig, stabiel en werkzaam vaccin is dat aan de eisen van registratie voldoet.

groepen voorkomt. Dit vaccin geeft niet voldoende bescherming aan kinderen jonger dan 2 jaar en is kortdurend werkzaam.

Tegen de meningokok groep B, de grootste verwekker, is nog geen vaccin beschikbaar. Het is niet mogelijk een vaccin te maken tegen groep B, dat gebaseerd is op hetzelfde principe als dat van meningokokken groep C of Hib. Het polysaccharide van groep B lijkt namelijk op een component die in de hersenen van de mens voorkomt.

Dit betekent dat een vaccin een afweerreactie zou kunnen oproepen die gericht is tegen het eigen lichaam.

Daarom is voor een vaccin tegen groep B een andere aanpak gekozen, gebaseerd op een eiwit dat in het buitenmembraan van de bacterie voorkomt. Technisch is dat moeilijker te ontwikkelen dan een polysaccharide vaccin.

## Pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*)

De pneumokok is een bekende veroorzaker van meningitis, middenoorontsteking, longontsteking en sepsis.

De pneumokok bestaat uit ongeveer 90 serotypen. Een aantal daarvan veroorzaakt nauwelijks meningitis gevallen, een aantal doet dat wel

Tot maart 2001 was er geen mogelijkheid om kinderen tot 2 jaar te beschermen tegen deze bacterie. Er bestonden al wel vaccins tegen de pneumokok (polysaccharide vaccins), maar deze werken niet of onvoldoende bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Sinds maart 2001 is er een nieuw pneumokokken vaccin beschikbaar in Nederland dat wel kinderen onder de 2 jaar beschermt.

Het gaat om een conjugaat vaccin dat is gebaseerd op een ander principe dan dat van het polysaccharide vaccin.

Het is vergelijkbaar met dat van het meningokokken serogroep C vaccin.

In Nederland is het goedgekeurd en geregistreerd voor kinderen tot 2 jaar. Dit vaccin beschermt tegen de 7 serotypes die horen bij de belangrijke veroorzakers van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen van 0 tot 2 jaar. Vanaf ongeveer 5 jaar is het immuniteitssysteem van kinderen normaal gesproken volledig ontwikkeld. Vooral bij kinderen tot 2 jaar is het risico op pneumokokken meningitis groter, zie tabel 1. Voor oudere kinderen die een te lage afweer hebben tegen de pneumok, kan dit vaccin een goede oplossing zijn. Door de vaccinatie krijgen ze afweerstoffen en hoeven ze bijvoorbeeld niet tot hun 5e jaar antibiotica te slikken.

Tabel 1. Totaal aantal gevallen van pneumokokken meningitis in 2002

Aantal gevallen	0-4 jaar	5-9	10-15	15-19	20-29	30-39	40-49	50-64	65-79	± 80
tot: 248	90	11	4	3	3	18	24	40	43	12
%	36.6	4.4	1.6	1.2	1.2	7.3	9.8	16.1	17.3	4.8

Bron: Jaarverslag 2001, Nederlands Referentie Laboratorium voor meningitis, AMC, Amsterdam

## Ontwikkeling van een vaccin

Alvorens een vaccin op de markt mag worden gebracht, moet er een lang traject worden afgelegd om vast te stellen dat het werkzaam en veilig is. Dit begint in het laboratorium met de ontwikkeling ervan. Wanneer uit laboratoriumresultaten blijkt dat men een potentieel vaccin in handen zou kunnen hebben, begint een volgend traject: productie en uittesten. In eerste instantie gebeurt dit uittesten met proefdieren. Wanneer de resultaten daarvan positief zijn worden er studies met mensen gedaan: klinische studies.

Klinische studies gebeuren in 3 fases;

*Fase 1:* een studie bij ongeveer 30 volwassenen waarbij gekeken wordt naar toxiciteit (giftigheid) van het vaccin; of er ernstige bijwerkingen op korte termijn zijn.

*Fase 2:* een studie met ongeveer 150 personen uit de doelgroep (bij het pneumokokken vaccin bijvoorbeeld baby's). Hier wordt gekeken naar immunogeniteit (raakt iemand immuun voor de bacterie) en veiligheid; of er een afweer reactie komt en of het vaccin veilig is (bijwerkingen) op middellange termijn (tijdens de hele studie van bv 1 of 2 jaar). De groep wordt vaak in groepen verdeeld, die verschillende doses toegediend krijgen, om de ideale dosis te kunnen bepalen.

*Fase 3:* een studie met grote aantallen uit de doelgroep, bijvoorbeeld een jaar lang alle kinderen die dat jaar geboren worden. Hier wordt gekeken of door de vaccinatie daadwerkelijk de ziekte, voorkomen wordt.

In alle studies wordt gewerkt met controlegroepen. Dat wil zeggen dat de helft van de groep een ander middel krijgt toegediend dat de ziekte niet voorkomt (naar verwachting). Dit gebeurt om te kunnen bewijzen dat het vaccin zijn werk doet. Hiermee kan het effect worden gemeten van het vaccin in de groep die het toegediend heeft gekregen t.o.v. de groep die een ander middel heeft gekregen.

## Bijwerkingen

Tijdens de studies wordt onder andere gekeken naar bijwerkingen van een vaccin. Aan (ouders van) gevaccineerden wordt bijvoorbeeld gevraagd: "zijn er veel bijwerkingen", "zijn ze kortdurend", "zijn ze blijvend", "hebben ze gevolgen op de lange termijn" of "zijn ze ernstig"?

Zijn er erg veel of ernstige bijwerkingen, dan zal de vaccinproducent zijn product moeten veranderen, anders zal het vaccin nooit goedgekeurd worden voor registratie. Wat er tijdens de studie als bijwerking is aangetoond, zal uiteindelijk in de produktomschrijving terecht komen, zodat men weet wat voor klachten er eventueel kunnen komen.

## Bijwerkingen pneumokokken vaccin (Prevenar)

In klinische studies met het pneumokokken vaccin (Prevenar) voor jonge kinderen, uitgevoerd voor registratie van het vaccin, werden reacties op de injectieplaats, koorts boven de 38°C, prikkelbaarheid, slaperigheid, onrustige slaap, verminderde eetlust, braken en diarree als de meest voorkomende bijwerkingen gerapporteerd. Deze bijwerkingen werden als mild ervaren en waren niet blijvend.

De veiligheid van het pneumokokken vaccin is beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij meer dan 20.000 zuigelingen (6 weken tot 18 maanden) waren betrokken. De meeste veiligheidservaring komt van het effectiviteitonderzoek waarin ongeveer 18.000 zuigelingen ruim 55.350 doses Prevenar kregen.

Ook de veiligheid bij voorheen niet gevaccineerde, oudere, kinderen is vastgesteld.

Bij alle studies werd Prevenar tegelijkertijd toegediend met de aanbevolen kindervaccinaties. De meest gemelde bijwerkingen zijn reacties op de plaats van injectie en koorts. Dit soort reacties wordt ook voor andere vaccins gemeld.

Beperkte data zijn beschikbaar over oudere kinderen waarin lokale reacties, voornamelijk van voorbijgaande aard, meer werden gezien na een enkele dosis. Bij kinderen tussen de leeftijd van 36 en 59 maanden werd gevoeligheid gemeld bij tot 58% van de kinderen, waarbij 20% beperkt tot de ledematen.

Voor alle leeftijdsgroepen zijn in tabel 2. de volgende reacties en systemische gebeurtenissen binnen 2 tot 3 dagen opgesomd (bron:EMEA):

Tabel 2, bijwerkingen: voorkomen in percentages

Vaak (meer dan 10%)	Reacties op de plaats van de injectie, koorts (meer dan 38°C), irriteerbaarheid, duifheid, rusteloosheid, slaap, verminderde eetlust, braken, diarree.
Normaal (tussen de 1 en 10%)	Zwelling en rode plek (groter dan 2,4 cm), gevoeligheid die de bewegingen beperkt, koorts meer dan 39°C.
Soms (tussen de 0,1 en 1%)	Huiduitslag/netelroos
Zelden (tussen de 0,01 en 0,1%)	Insulten(toevallen) en hypotoon-hypotensieve reactie (lage bloeddruk).