

Klinische ineffectiviteit van gecombineerde vaccinatie met 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen met recidiverende acute otitis media; een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek*

R.H.VEENHOVEN, D.BOGAERT, A.G.M.SCHILDER, C.S.P.M.UITERWAAL, G.T.RIJKERS, P.W.M.HERMANS EN E.A.M.SANDERS‡

Streptococcus pneumoniae is op dit moment de belangrijkste bacteriële verwekker van meningitis, pneumonie en otitis media acuta (OMA) bij kinderen. De laatste decennia is veel onderzoek gedaan naar preventie van pneumokokkeninfecties door vaccinatie. De sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw bekende polyvalente pneumokokkenpolysaccharidevaccins blijken bij zuigelingen en peuters niet effectief vanwege een onvoldoende antistofrespons op kapselpolysacchariden op deze leeftijd. Analooq aan het *Haemophilus influenzae*-type-b (Hib)-conjugaatvaccin, waarin het kapselpolysaccharide van Hib is gekoppeld aan een dragereiwit, zijn recent ook multivalente pneumokokkenconjugaatvaccins ontwikkeld.

Een conjugaatvaccin kan in tegenstelling tot een polysaccharidevaccin al vanaf de leeftijd van 2 maanden een goede antistofrespons induceren na herhaalde vaccinaties.¹ Het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (pneumokokkenserotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F) heeft bij gezonde zuigelingen een effectiviteit van 95% ten aanzien van het voorkómen van invasieve infecties (meningitis, bacteriëmie) veroorzaakt door deze 7 pneumokokkenserotypen, mits toegediend op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden met een herhalingsvaccinatie op 12-15 maanden.¹ Ten aanzien van het voorkó-

SAMENVATTING

Doel. Vaststellen van de effectiviteit van gecombineerde vaccinatie met 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, gevolgd door 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen met recidiverende otitis media acuta (OMA).

Opzet. Prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde studie.

Methode. 383 kinderen van 1-6 jaar oud, die in het voorafgaande jaar tenminste 2 OMA-episoden hadden doorgemaakt, werden geïncludeerd. Randomisatie vond plaats binnen 4 groepen volgens leeftijd (12-24 maanden en 25-83 maanden) en het aantal OMA-episoden in het voorafgaande jaar (2-3 OMA-episoden en 4 of meer episoden). De kinderen van de interventiegroep werden gevaccineerd met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin, gevolgd door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin. De controlegroep werd gevaccineerd met hepatitis-A- of -B-vaccins. Gedurende een follow-up van 18 maanden werden alle OMA-recidieven vastgelegd. Secundaire uitkomstmaten waren nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken en pneumokokken als verwekkers van recidief OMA-episoden.

Resultaten. Na pneumokokkenvaccinatie werd in vergelijking met controlevaccinatie geen afname gevonden van OMA-episoden ('intention to treat'-analyse: relatief risico: 1,25; 95%-BI: 0,99-1,57). In de nasofarynx werd een verschuiving waargenomen van conjugaatvaccintypepneumokokken naar niet-vaccintypen.

Conclusie. Een combinatie van het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin en het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voorkomt OMA-episoden niet bij kinderen > 1 jaar die al herhaalde OMA-episoden hebben doorgemaakt.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *The Lancet* (2003;361: 2189-95) met als titel 'Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study'.

‡Dit artikel is geschreven namens de OMAVAX-studiegroep, waarvan de overige deelnemers achteraan dit artikel zijn vermeld.

Spaarne Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 1644, 2103 BR Haarlem.

R.H.Veenhoven, kinderarts.

Erasmus Medisch Centrum, locatie Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.D.Bogaert, assistent-geneeskundige.

Laboratorium Kindergeneeskunde: dr.P.W.M.Hermans, microbioloog. Universitair Medisch Centrum Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

Afd. KNO-heelkunde: mw.dr.A.G.M.Schilder, kno-arts/epidemioloog. Divisie Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: dr.C.S.P.M.Uiterwaal, klinisch epidemioloog.

Afd. Immunologie: dr.G.T.Rijkers, medisch immunoloog; mw.dr.E.A.M.Sanders, kinderarts-immunoloog.

Correspondentieadres: R.H.Veenhoven.

men van OMA is de effectiviteit echter slechts 6-7%.¹⁻³ Zuigelingen met een verhoogd risico op het krijgen van oorontstekingen lijken het meeste profijt te hebben van het pneumokokkenconjugaatvaccin; het aantal kinderen met 3-6 OMA-episoden per jaar verminderde met 9-23% en het percentage kinderen dat met trommelvliesbuisjes behandeld werd, nam met 20% af.¹⁻³

Op grond van deze gegevens bij gezonde zuigelingen hebben de American Academy of Pediatrics (AAP) en het Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in 2000 een advies uitgebracht om alle kinderen met recidiverende of ernstige episoden van OMA en kinderen met trommelvliesbuisjes vanwege recidiverende otitiden in te enten met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin.⁴⁻⁵

Het is echter de vraag of gegevens die verkregen zijn bij een populatie van gezonde zuigelingen geëxtrapoleerd mogen worden naar oudere kinderen die al een aantal OMA-episoden hebben doorgemaakt. Bij deze risicokinderen wordt immers regelmatig een verminderde respons op vaccinatie gezien.⁶⁻⁸ Bovendien kan het feit dat bij oudere kinderen de nasofarynx veel vaker gekoloniseerd is met pneumokokken dan bij zuigelingen, het effect van vaccinatie beïnvloeden. Tot slot dragen oudere kinderen relatief vaker pneumokokkenserotypen die niet in het 7-valente vaccin zijn opgenomen.⁹ Het is duidelijk dat onderzoek naar de effectiviteit van het pneumokokkenconjugaatvaccin bij peuters en oudere kinderen met recidiverende OMA noodzakelijk is om de genoemde AAP/ACIP-adviezen te onderbouwen.

In 1998 is in Nederland een onderzoek gestart naar de effectiviteit van vaccinatie met een 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, gecombineerd met een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin ten aanzien van preventie van OMA bij kinderen van 1-6 jaar oud, die tevoren tenminste 2 OMA-episoden hadden doorgemaakt (OMAVAX-studie). Deze combinatie van conjugaat- met polysacharidevaccin werd gekozen omdat na een eerste vaccinatie met het conjugaatvaccin, het polysacharidevaccin vervolgens zowel bij gezonde zuigelingen als bij oudere kinderen met een verhoogd risico op OMA goede antistoftiters induceerde.^{10 11} Tevens beschermt het 23-valente polysacharidevaccin kinderen in potentie tegen meer pneumokokkenserotypen dan de 7 typen die opgenomen zijn in het conjugaatvaccin. In de OMAVAX-studie is naast het effect van vaccinatie op de incidentie van OMA en haar verwekkers ook het effect ervan op het nasofaryngeale dragerschap van pneumokokken onderzocht.

METHODE

De OMAVAX-studie is uitgevoerd in de periode van 1 april 1998-31 januari 2002 op de afdeling Kinderneeskunde van het Spaarne Ziekenhuis Haarlem en de afdelingen KNO-heelkunde en Immunologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis/Universitair Medisch Centrum Utrecht. Kinderen werden verwezen naar de studie door artsen van consultatiebureaus, huisartsen, kno-artsen en kinderartsen verspreid over Nederland. Inclusiecriteria voor de studie waren: ≥ 2 OMA-episoden in het jaar voorafgaande aan de studie en een leeftijd van 1-6 jaar. Het aantal voorafgaande oorontstekingen werd vastgesteld op basis van informatie van de ouders. Een OMA-episode moest voldoen aan de volgende 2 criteria: de aanwezigheid van tenminste één van de acute symptomen oorpijn, otorroe, prikkelbaarheid en koorts, en bevestiging van de diagnose 'OMA' door een arts met behulp van otoscopie. Exclusiecriteria voor de studie waren ziekten met een verhoogd risico op OMA (primaire en secundaire immuundeficiënties met uitzondering van IgA- en IgG2-deficiëntie, cystische fibrose, immotiele-ciliasyndroom, craniofaciale afwijkingen en chromosomale afwijkingen) en ernstige reacties op eerdere vaccinaties. De medisch-ethische commissies van beide ziekenhuizen hebben het studieprotocol goed-

gekeurd. Kinderen werden na schriftelijk 'informed consent' van de ouders in de studie opgenomen.

Vaccins. Kinderen in de interventiegroep werden ingeënt met pneumokokkenvaccins. Als controlevaccins werden het recombinante hepatitis-B-vaccin (Engerix-B-AE Junior; GlaxoSmithKline, Zeist) en het hepatitis-A-vaccin (Havrix-AE Junior; GlaxoSmithKline, Zeist) gebruikt. Deze controlevaccins hebben geen invloed op de microbiële flora van de bovenste luchtwegen. Indertijd werd dit mede op advies van de medisch-ethische commissie verkozen boven vaccinatie met een placebovaccin. Het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevanar; Wyeth, Hoofddorp) bevat kapsel-polysachariden van de pneumokokken serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F, gekoppeld aan 'cross reactive material' van difterietoxine (CRM197). Het 23-valente pneumokokkenpolysacharidevaccin (Pneumune; Wyeth, Hoofddorp) bevat polysachariden van de serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F en 33F.

Vaccinschema. Omdat zowel leeftijd als het aantal reeds doorgemaakte OMA-episoden het effect van vaccinatie ten aanzien van OMA potentieel beïnvloedt, werden de kinderen gerandomiseerd binnen 4 groepen naar leeftijd (12-24 maanden en 25-83 maanden) en naar aantal doorgemaakte OMA-episoden in het jaar voorafgaande aan de studie (2-3 en 4 of meer). Het vaccinschema werd door een onderzoeksverpleegkundige toegewezen volgens een computergegenereerde lijst met willekeurige nummers. Deze onderzoeksverpleegkundige diende vervolgens de vaccins toe. Ouders en arts-onderzoekers wisten niet met welk vaccin het kind werd gevaccineerd. Kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden kregen met een interval van 1 maand 2 maal het pneumokokkenconjugaatvaccin, na 6 maanden gevolgd door het polysacharidevaccin. Kinderen boven de leeftijd van 2 jaar kregen het conjugaatvaccin 1 maal, na 7 maanden gevolgd door het polysacharidevaccin. In hetzelfde tijdschema kregen de 1-2-jarige kinderen in de controlegroep 3 maal het hepatitis-B-vaccin en oudere kinderen 2 maal het hepatitis-A-vaccin.

Uitkomstmaten. Primaire uitkomstmaat van de studie was de incidentie van OMA in de periode vanaf een maand na volledige vaccinatie tot aan het einde van de studie. OMA werd gedefinieerd volgens de standaard 'Otitis media acuta' van het Nederlands Huisartsen Genootschap, dat wil zeggen een infectie van het middenoor met een acuut begin met één of meer symptomen (oorpijn, otorroe, prikkelbaarheid, koorts rectaal gemeten $> 38,5^{\circ}\text{C}$ of axillair $> 38^{\circ}\text{C}$) in combinatie met een afwijkend trommelvlies (felrood, bomberend of geperforeerd met otorroe) bij otoscopie (<http://nhg.artsen.net.nl/standaarden/Mog/start.htm>). Deze episoden werden door huisartsen, kinderartsen en kno-artsen vastgelegd op een speciaal daartoe ontworpen OMA-registratieformulier. Tussen 2 OMA-episoden dienden er tenminste 7 symptoom- en/of behandelingsvrije dagen te zijn.

Additionele uitkomstmaten waren het nasofaryngeaal dragerschap van de conjugaatvaccintypepneumo-

kokken en de betrokkenheid van deze pneumokokkenserotypen bij een recidief-OMA gedurende de follow-up. Hiertoe werd op het moment van de eerste OMA-episode na volledige vaccinatie eenmalig middenoorvocht afgenomen voor microbiologisch onderzoek. Aan de ouders werd gevraagd zich met hun kind binnen 24 uur na het begin van bij OMA passende symptomen te melden op het studiecentrum. Na bevestiging van de diagnose 'OMA' werd bij een intact trommelvlies paracentese verricht en met behulp van een aspirator of steriele flexibele wattendrager middenoorvocht afgenomen. Dezelfde procedure werd gevolgd in het geval van een loopoor bij een spontane perforatie of aanwezigheid van een trommelvliesbuisje.

Voor het vaststellen van het nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken werd bij ieder kind vóór aanvang van de studie, vóór de laatste vaccinatie ($t = 7$ maanden) en na volledige vaccinatie op $t = 14, 20$ en 26 maanden met een steriele flexibele wattendrager transnasaal de nasofarynx uitgestreken. Middenoorvocht en nasofarynxwatten werden gekweekt op *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *Moraxella catarrhalis*. Serotypering van pneumokokken vond vervolgens plaats door middel van de kapselzwelingsreactie van Neufeld. Details van de kweekmethoden en serotypering zijn elders beschreven.¹² Tenslotte werden bij 126 willekeurig gekozen kinderen (94 van de pneumokokkenvaccinggroep en 32 van de controlegroep) IgG-antipneumokokkenantistoffen tegen de 7 conjugaatvaccinaserotypen bepaald in bloed dat was afgenomen direct vóór en een maand na iedere vaccinatie.¹³

Follow-up. De ouders vulden bij aanvang van de studie een vragenlijst in over de medische voorgeschiedenis en risicofactoren voor OMA bij hun kind. Wanneer tijdens de studie door de ouders een OMA-episode werd vermoed en deze vervolgens door een arts bevestigd werd, hielden de ouders een dagboek bij met klachten en medicijngebruik in verband met OMA. Tijdens de geplande controlebezoeken aan het studiecentrum op 7, 14, 20 en 26 maanden na het starten van de studie werden de OMA-registratieformulieren en dagboeken ingenomen.

Statistische analyse. Het benodigde aantal van 388 kinderen voor de studie was berekend op basis van de volgende aannamen: (a) de kans op tenminste één recidief-OMA bij kinderen in de controlegroep was 55%;¹⁴ (b) een afname van OMA-episoden van 25% was klinisch relevant; (c) een te verwachten uitvalpercentage van 10%, een α van 5% en een onderscheidend vermogen van 80% ($\beta = 20\%$). De effectiviteit van de pneumokokkenvaccinatie ten aanzien van de incidentie van OMA werd geanalyseerd met behulp van Cox-regressie voor 'recurrent events'. Resultaten werden weergegeven als relatieve risico's (RR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Analyse van het nasofaryngeaal dragerschap van conjugaatvaccintype- en niet-vaccintype-pneumokokken na vaccinatie werd uitgevoerd bij die kinderen met tenminste 1 maal een positieve pneumokokkencweek tijdens de follow-upbezoeken op 14, 20 en 26 maanden. De verschillen in dragerschap van pneu-

mokokken en OMA-pathogenen tussen de pneumokokkenvaccinggroep en de controlegroep werden geanalyseerd met de χ^2 -toets of de exacte toets van Fisher. Verschillen in dagboekgegevens tussen beide groepen werden geanalyseerd met de Mann-Whitney-toets. De statistische bewerking van de resultaten werd uitgevoerd met behulp van het Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; versie 10.1).

RESULTATEN

In de studie werden 383 kinderen geïncludeerd; 190 kinderen in de pneumokokkenvaccinggroep en 193 kinderen in de controlegroep. De randomisatieprocedure was geslaagd wat betreft leeftijd, geslacht, aantal eerder door-gemaakte OMA-episoden en risicofactoren voor OMA (tabel). De mediane follow-up was met 18 maanden gelijk in beide groepen kinderen. Meer dan 95% van de kinderen doorliep de vaccinaties en follow-up volgens protocol.

Uitgangskennmerken van 383 kinderen van 1-6 jaar oud die in het voorafgaande jaar tenminste 2 episoden van otitis media acuta (OMA) hadden doorgemaakt, en die na randomisatie werden gevaccineerd met 7- en 23-valent pneumokokkenvaccin of met controlevaccin (hepatitis-A- of -B-vaccin); 1998/02*

variabele	pneumokokken- vaccinggroep (n = 190)	controlegroep (n = 193)
jongens	118 (62)	119 (62)
mediane leeftijd in jaren (uitersten)	2,1 (1-6,9)	2,4 (1-6,9)
leeftijd		
12-24 maanden	83 (44)	79 (41)
25-83 maanden	107 (56)	114 (59)
aantal OMA-episoden in het jaar voorafgaande aan de studie		
2-3	72 (38)	69 (36)
4-5	55 (29)	63 (33)
≥ 6	63 (33)	61 (32)
plaatsing trommelvliesbuisjes		
1 maal	63 (33)	63 (33)
≥ 2 maal	37 (20)	34 (18)
adenotomie	90 (47)	89 (46)
gemiddelde zwangerschapsduur in weken (SD)	39,3 (2,1)	39,4 (2,1)
gemiddeld geboortegewicht in g (SD)	3358 (604)	3335 (637)
opvang buitenshuis		
op leeftijd 12-24 maanden	38/83 (46)	35/79 (44)
op leeftijd 25-48 maanden	53/66 (80)	55/65 (85)
gemiddeld aantal broers/zussen (SD)	1,1 (0,8)	1,1 (0,9)
mediane leeftijd eerste OMA-episode		
in maanden (uitersten)	8 (1-54)	9 (1-48)
borstvoeding ≥ 3 maanden	83 (44)	85 (44)
atopie†		
kind zelf	94 (50)	100 (52)
in familie	110 (58)	115 (60)
positieve familieanamnese voor recidiverende OMA		
bij ouders	107 (56)	117 (61)
bij broers/zussen	83 (44)	72 (37)
blootstelling aan tabaksrook binnenshuis	58 (31)	63 (33)

*Alle waarden worden uitgedrukt in aantallen (%), tenzij anders wordt vermeld.

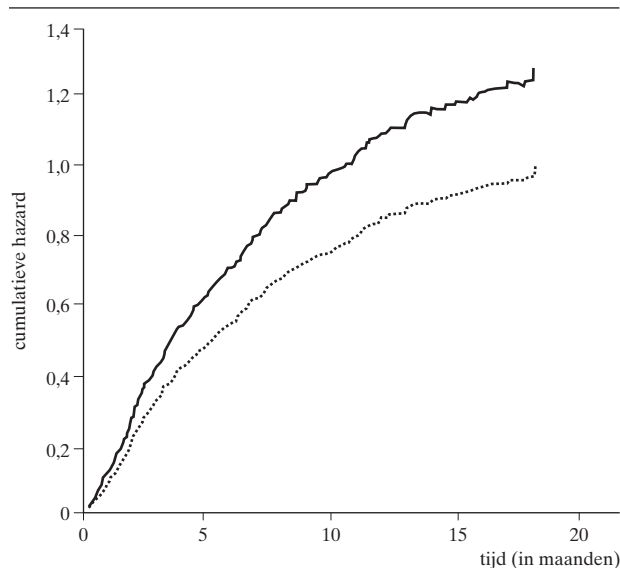
†Eczeem, hooikoorts en/of recidiverend piepen/astma.

Effectiviteit van vaccinatie ten aanzien van OMA-episoden. Tijdens de follow-upperiode na volledige inenting werden in totaal 475 OMA-episoden geregistreerd: 275 episoden bij 58% van de kinderen in de pneumokokkenvaccinggroep (gemiddeld 1,1 OMA-episode per kind per jaar) en 200 episoden bij 56% van de kinderen in de controlegroep (gemiddeld 0,83 OMA-episode per kind per jaar). Dit betekent een RR van 1,29 (95%-BI: 1,02-1,62) voor het krijgen van een recidief-OMA in de pneumokokkenvaccinggroep ten opzichte van de controlegroep ('per protocol'-analyse). Het RR in de 'intention to treat'-analyse was 1,25 (95%-BI: 0,99-1,57). Dit wordt geïllustreerd in de cumulatieve hazardfunctie (figuur 1). Exclusie van kinderen met 6 of meer OMA-episoden in het jaar voorafgaande aan de studie veranderde de uitkomst van onze studie niet (RR: 1,30; 95%-BI: 0,83-2,06).

De ouders hielden bij 399 van de 475 geregistreerde OMA-episoden na volledige vaccinatie een dagboek bij. Per OMA-episode bestond tussen de beide behandelingsgroepen geen verschil in het mediane aantal dagen met oorpijn, otorroe, prikkelbaar gedrag en koorts $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Ook het mediane aantal dagen behandeling met pijnstillers, antibiotica en oordruppels per OMA-episode was in beide groepen gelijk.

Invloed van vaccinatie op nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken. Bij aanvang van de studie en op tijdstip 7, 14, 20 en 26 maanden werd bij respectievelijk 375, 358, 346, 282 en 240 kinderen een neuswat afgenomen. Bij aanvang van de studie droeg 49% van de kinderen een pneumokok in de nasofarynx; 53% hiervan behoorde tot de 7 pneumokokkenserotypen die in het conjugaatvaccin zijn opgenomen (serotype 19F 13%, serotype 6B 12%, serotype 23F 11%, serotype 14,9% serotype 9V 5% en serotypen 18C en 4 beide 1%). Na vaccinatie werd in de pneumokokkenvaccinggroep ten opzichte van de controlegroep een significante afname waargenomen van deze 7 conjugaatvaccintypenpneumokokken ($p < 0,001$). Tegelijkertijd echter werd in de pneumokokkenvaccinggroep een significante stijging gezien van pneumokokkenserotypen die niet in het conjugaatvaccin waren opgenomen ($p = 0,04$). Hierdoor bleef het totale percentage pneumokokkendragerschap gelijk aan dat van de controlegroep (figuur 2). In de pneumokokkenvaccinggroep werd de grootste afname waargenomen voor serotype 18C (69%; $p = 0,03$) en de geringste afname voor serotype 6B (30%; $p = 0,29$). Verschuiving naar niet-conjugaatvaccintypen vond vooral plaats voor serotype 11 ($p = 0,01$), serotype 15 ($p = 0,02$) en serotype 16 ($p = 0,03$).

Invloed van vaccinatie op OMA door pneumokokken. Bij 92 van de 107 kinderen in de pneumokokkenvaccinggroep en bij 89 van de 101 kinderen in de controlegroep werd tijdens de eerste OMA-episode na volledige vaccinatie middenoorvocht afgenomen. De kinderen van de pneumokokkenvaccinggroep maakten in vergelijking met die van de controlegroep minder otitiden veroorzaakt door pneumokokken door, ongeacht het serotype (14 versus 21%). Dit was ook het geval voor het aantal otitiden veroorzaakt door de 7 conjugaatvaccintype-



FIGUUR 1. Cumulatieve hazard van een recidiefotitis media acuta tijdens de periode vanaf 1 maand na volledige vaccinatie tot aan het einde van de studie voor 190 kinderen na pneumokokkenvaccinatie (—) en 193 na een controlevaccinatie (.....).

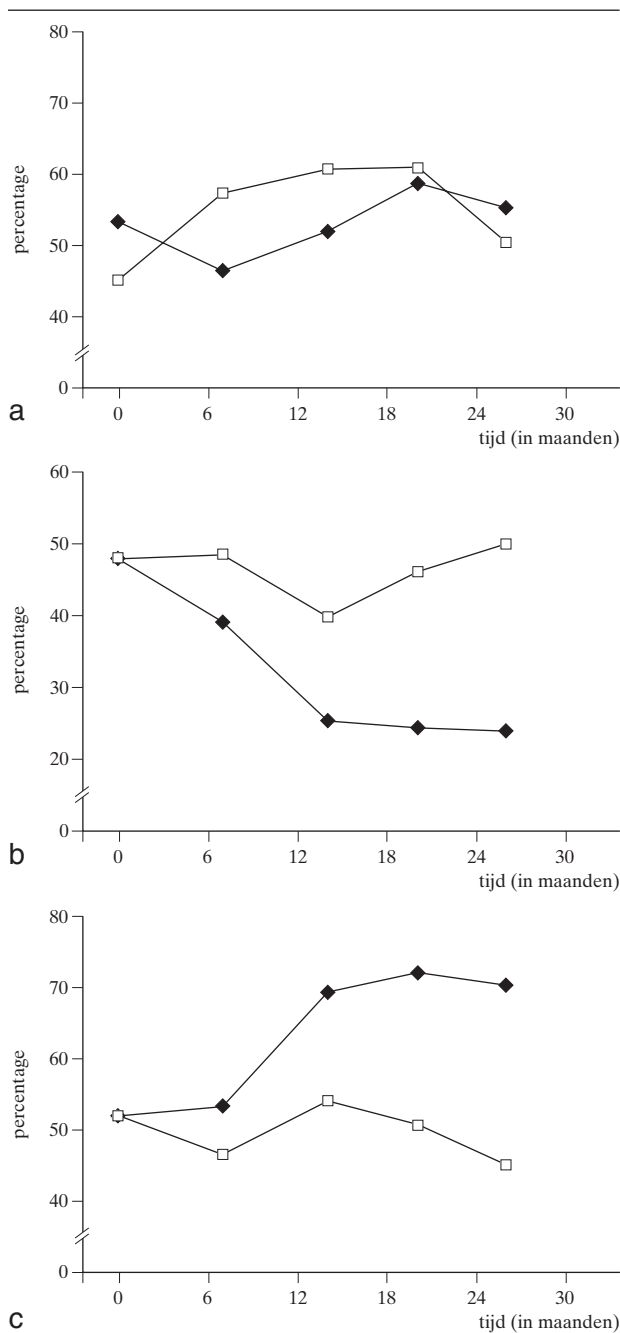
pneumokokken (4 versus 9%). Het aantal pneumokokkenisolaten was echter te gering voor een betrouwbare statistische analyse. 30% van alle bacteriële kweken van middenoorvocht bleek negatief. Het aantal OMA-episoden veroorzaakt door *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, hemolytische streptokok groep A en *Pseudomonas aeruginosa* was in beide groepen gelijk. *Staphylococcus aureus* werd echter significant vaker gekweekt bij kinderen in de pneumokokkenvaccinggroep vergeleken met de controlegroep (26 versus 9 kinderen; $p = 0,002$). Alle *S. aureus*-isolaten waren afkomstig van kinderen met spontane otorroe; 75% van deze kinderen had trommelvliesbuisjes.

Antipneumokokkenantistofrespons. Na vaccinatie met de pneumokokkenvaccins werden beduidend hogere geometrische gemiddelde titers ($> 2 \mu\text{g/ml}$) van IgG-antipneumokokkenantistoffen tegen alle geteste pneumokokkenserotypen gevonden dan na vaccinatie met de controlevaccins, met uitzondering van de antistofrespons tegen serotype 6B; deze bleef beneden de $0,2 \mu\text{g/ml}$.

BESCHOUWING

In een populatie van Nederlandse kinderen van 1-6 jaar die tevoren al meerdere OMA-episoden hadden doorgebracht, voorkwam vaccinatie met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin in combinatie met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin nieuwe OMA-episoden niet.

Wel werd zowel in de pneumokokkenvaccinggroep als de controlegroep tijdens de follow-up een sterke afname van het aantal OMA-episoden waargenomen, van gemiddeld 5 episoden voorafgaand aan de vaccinaties naar gemiddeld 1 episode per kind per jaar. Hiervoor is een aantal verklaringen mogelijk. Zeer waarschijnlijk hebben ouders het aantal OMA-episoden bij hun kind vóór



FIGUUR 2. Nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken en het relatieve aandeel van conjugaatvaccintype- en niet-conjugaatvaccintypepneumokokken na pneumokokkenvaccinatie (■) en na controlevaccinatie (□): voorafgaande aan de eerste vaccinatie, voorafgaande aan de boostervaccinatie na 7 maanden en vervolgens na 14, 20 en 26 maanden: (a) pneumokokken; (b) conjugaatvaccintypepneumokokken; (c) niet-conjugaatvaccintypepneumokokken; $p < 0,05$ voor het verschil tussen beide vaccinatiegroepen in nasofaryngeaal dragerschap van conjugaatvaccintype- en niet-conjugaatvaccintypepneumokokken.

aanvang van de studie enigszins overschat. Dit is een bekend fenomeen en is eerder beschreven in trials bij kin-

deren met recidiverende oorontstekingen.¹⁵ Daarnaast zal een spontane afname van het aantal OMA-episoden bij het ouder worden van het kind zeker een rol hebben gespeeld.¹⁶ Dit was ook tijdens de follow-up na de eerste vaccinatie zichtbaar in de controlegroep; het gemiddeld aantal OMA-episoden nam af van 1,63 per kind per jaar in de periode tussen de eerste en laatste vaccinatie naar 0,97 per kind per jaar in de periode tussen de laatste vaccinatie en het einde van de studie. Tenslotte kan deelname aan het onderzoek met intensieve controles en waar nodig behandeling bijgedragen hebben aan een afname van het aantal OMA-episoden.^{17 18}

Vaccinatie met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin gevolgd door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin gaf goede IgG-antipneumokokkenantistoftiters tegen 6 van de 7 pneumokokkenserotypen van het conjugaatvaccin, beduidend hoger zelfs dan in de grote Amerikaanse en Finse studies met het pneumokokkenconjugaatvaccin bij gezonde zuigelingen.^{1 2} In onze studiepopulatie bleef de antistofrespons tegen pneumokokkenserotype 6B echter laag. Dit kan wijzen op een subtiele immunstoornis bij kinderen met recidiverende otitiden.¹⁹ De geringere afname van het nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokkenserotype 6B ten opzichte van de andere pneumokokkenserotypen van het conjugaatvaccin, is ongetwijfeld gerelateerd aan deze lage antistofrespons. Dit zal de studieresultaten van vaccinatie ten aanzien van OMA zeker hebben beïnvloed, aangezien pneumokokkenserotype 6B een van de meest bij OMA voorkomende verwekkers is.²

Er zijn meerdere verklaringen voor de verschillende resultaten van onze studie bij oudere kinderen en die van de 2 studies met het pneumokokkenconjugaatvaccin bij gezonde zuigelingen,^{1 2} waarin wel een afname van OMA-episoden na vaccinatie werd gevonden. In onze studie zijn kinderen later gevaccineerd en pas nadat zij al enkele OMA-episoden hadden doorgemaakt. In de Finse en Amerikaanse studie daarentegen zijn de kinderen op de leeftijd van 2 maanden gevaccineerd, een leeftijd waarop het nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken laag is en kinderen meestal nog geen otitis hebben doorgemaakt. Waarschijnlijk kan het pneumokokkenconjugaatvaccin juist daarom bij deze gezonde zuigelingen het verwerven van dragerschap van de 7 meest prevalentie pneumokokkenserotypen vertragen of zelfs voorkomen. Hierdoor kan ook het krijgen van een eerste OMA-episode door pneumokokken worden voorkomen of mogelijk worden uitgesteld tot op oudere leeftijd, wanneer kinderen immunologisch en anatomisch beter in staat zijn deze pneumokokkeninfectie te klaren. Omdat bovendien een OMA door pneumokokken op zuigelingenleeftijd predisponert tot het recidiveren van OMA op latere leeftijd, zou de pneumokokkenvaccinatie op deze wijze dit risico kunnen voorkomen.²⁰ Bij de kinderen uit onze studie bleef, ondanks een statistisch significante afname van conjugaatvaccintypepneumokokken in de nasofarynx na pneumokokkenvaccinatie, het totale percentage pneumokokkendragerschap met 50% gelijk aan dat van de controlegroep. Dit werd veroorzaakt door een verschuiving van

conjugaatvaccintypepneumokokken naar pneumokokkenserotypen die niet in het vaccin waren opgenomen in de pneumokokkenvaccingroep. Een dergelijke verschuiving werd ook in eerdere studies gezien en is waarschijnlijk het gevolg van 'vervanging', dat wil zeggen, dat er nieuwe serotypen worden verworven.²¹⁻²² Een andere mogelijkheid, het zichtbaar uitgroeien van reeds koloniserende pneumokokken door het wegvallen van de conjugaatvaccintypepneumokokken ('demaskering'), lijkt veel minder voor te komen.²³⁻²⁴ Onze studie toont dat het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin geen invloed heeft op nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokkenserotypen 11 en 15,²⁵⁻²⁶ die niet zijn opgenomen in het conjugaatvaccin. Het feit dat recent verworven nasofaryngeaal pneumokokkendragerschap zelfs een hoger risico op het ontstaan van een nieuwe OMA geeft, in vergelijking met een langer bestaand pneumokokkendragerschap, zou kunnen betekenen dat conjugaatvaccinatie zelfs het ontstaan van OMA-episoden zou kunnen bevorderen.²⁷ Dat de vervangende pneumokokken inderdaad otitiden kunnen veroorzaken, is reeds aangetoond in de Finse studie. In deze studie zag men weliswaar een afname van 57% van otitiden veroorzaakt door de 7 conjugaatvaccinaserotypen, maar tegelijkertijd een toename van 33% van otitiden veroorzaakt door niet in het conjugaatvaccin opgenomen serotypen.²

Wij namen evenals deze Finse onderzoekers een afname waar van otitiden veroorzaakt door vaccintypepneumokokken na pneumokokkenvaccinatie. Echter, de waargenomen nasofaryngeale verschuiving van pneumokokkenserotypen konden wij in het middenoorvocht bij OMA niet bevestigen; hiervoor was het aantal monsters te gering. Het enige statistisch significante verschil tussen beide behandelingsgroepen was dat *S. aureus* vaker gekweekt werd in de pneumokokkenvaccingroep ten opzichte van de controlegroep. Alle kinderen met een *S. aureus*-isolaat in hun middenoorvocht hadden spontane otorroe en driekwart van deze kinderen had trommelvliesbuisjes. Of *S. aureus* tot de ware OMA-pathogenen behoort of als een contaminant vanuit de uitwendige gehoorgang moet worden beschouwd, staat nog ter discussie.²⁸⁻²⁹

Samenvattend hebben eerdere studies getoond dat het pneumokokkenconjugaatvaccin, mits toegediend op zeer jonge zuigelingenleeftijd, kinderen beschermt tegen herhaalde OMA-episoden. Deze Nederlandse studie toont echter dat vaccinatie met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin, gevolgd door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin niet effectief is ten aanzien van het voorkómen van nieuwe OMA-episoden bij kinderen ouder dan 1 jaar die al meerdere OMA-episoden hebben doorgemaakt. In deze groep patiënten bestaat geen indicatie voor pneumokokkenconjugaatvaccinatie.

De deelnemers van de OMAVAX-studiegroep waren, behalve de auteurs: H.H.Kiezebrink, kinderarts, Spaarne Ziekenhuis, Haarlem; J.Bruin, hoofdanalist, en E.P.F.IJzerman, microbioloog, Regionaal Laboratorium voor de Volksgezondheid, Haarlem; prof.dr.W.Kuis, kinderarts-reumatoloog, Univer-

sitair Medisch Centrum Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht; prof.dr.R.de Groot, kinderarts-infectioloog, Erasmus Medisch Centrum, locatie Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZorgOnderzoek Nederland (project 28-2848-0) en ziektekostenverzekeraar Zilveren Kruis Achmea.

ABSTRACT

Clinical ineffectiveness of combined vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children with recurrent acute otitis media; a randomised double-blind study

Objective. To determine the effectiveness of a combined vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children with recurrent acute otitis media (AOM).

Design. Prospective, double-blind, randomised study.

Method. A total of 383 patients aged 1-6 years with two or more episodes of AOM in the year prior to study entry were included. Randomisation was stratified in 4 groups according to age (12-24 months versus 25-83 months) and the number of previous AOM episodes per year (2-3 versus 4 or more). Children from the intervention group received either 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and the control group was vaccinated with hepatitis-A or -B vaccines. All recurrences of AOM were established during an 18-month follow-up period. Secondary outcomes were nasopharyngeal pneumococcal carriage and pneumococci as pathogens of recurrent AOM episodes.

Results. No reduction of AOM episodes was observed in the pneumococcal vaccine group compared to the control group (intention to treat analysis: relative risk: 1.25; 95%-CI: 0.99-1.57). In the nasopharynx a shift from conjugate vaccine type pneumococci to non-vaccine types was observed.

Conclusion. Combined 7-valent pneumococcal conjugate and 23-valent polysaccharide vaccination does not prevent AOM in children aged over 1 year who had already experienced recurrent episodes of AOM.

LITERATUUR

- 1 Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- 2 Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- 3 Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
- 4 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):362-6.
- 5 Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-9):1-35.
- 6 Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol* 1989;9:429-34.
- 7 Prellner K, Harsten G, Lofgren B, Christenson B, Heldrup J. Responses to rubella, tetanus, and diphtheria vaccines in otitis-prone and non-otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:628-32.

- ⁸ Sanders LA, Rijkers GT, Tenbergen-Meeke AM, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995;37:812-9.
- ⁹ Syrjänen RK, Kilpi TM, Kajjalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis* 2001;184:451-9.
- ¹⁰ O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:425-30.
- ¹¹ Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJM, Sanders LAM. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta. *J Infect Dis* 1999;179:1152-6.
- ¹² Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
- ¹³ Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
- ¹⁴ Appelman CLM, Claessen JQPJ, Hordijk GJ, Touw-Otten FWMM, Melker RA de. A one-year-long follow-up study. In: Appelman CLM, Claessen JQPJ. Recurrent acute otitis media. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht; 1992.
- ¹⁵ Alho OP. The validity of questionnaire reports of a history of acute otitis media. *Am J Epidemiol* 1990;132:1164-70.
- ¹⁶ Alho OP, Laara E, Oja H. What is the natural history of recurrent acute otitis media in infancy? *J Fam Pract* 1996;43:258-64.
- ¹⁷ Kleijnen J, Craen AJ de, Everdingen J van, Krol L. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994;344:1347-9.
- ¹⁸ Maly RC, Bourque LB, Engelhardt RF. A randomized controlled trial of facilitating information giving to patients with chronic medical conditions: effects on outcomes of care. *J Fam Pract* 1999;48:356-63.
- ¹⁹ Kalm O, Prellner K, Freijd A, Rynnel-Dagoo B. Antibody activity before and after pneumococcal vaccination of otitis-prone and non-otitis-prone children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1986;101:467-74.
- ²⁰ Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
- ²¹ Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:927-36.
- ²² Obaro SK, Adegbola RA, Banya WAS, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996;348:271-2.
- ²³ Lipsitch M, Dykes JK, Johnson SE, Ades EW, King J, Briles DE, et al. Competition among *Streptococcus pneumoniae* for intranasal colonization in a mouse model. *Vaccine* 2000;18:2895-901.
- ²⁴ Spratt BG, Greenwood BM. Prevention of pneumococcal disease by vaccination: does serotype replacement matter? *Lancet* 2000;356:1210-1.
- ²⁵ Douglas RM, Miles HB. Vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in childhood: lack of demonstrable benefit in young Australian children. *J Infect Dis* 1984;149:861-9.
- ²⁶ Rosen C, Christensen P, Hovelius B, Prellner K. A longitudinal study of the nasopharyngeal carriage of pneumococci as related to pneumococcal vaccination in children attending day-care centres. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;98:524-32.
- ²⁷ Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. *J Infect Dis* 1997;175:1440-5.
- ²⁸ Gray BM, Converse 3rd GM, Dillon jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.
- ²⁹ Giebink GS. The microbiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(1 Suppl):S18-20.

Aanvaard op 10 september 2003

Toename van het aantal Nederlandse systematische reviews in de periode 1991-2000

K.P.GROOTENS, W.J.J.ASSENDELFT EN A.J.P.M.OVERBEKE

De systematische review (SR) is in korte tijd uitgegroeid tot een veelvoorkomende onderzoeksmethode in de wetenschappelijke literatuur. Daarnaast worden sinds 1992 SR's gemaakt in internationaal samenwerkingsverband door review-groepen voor de Cochrane Collaboration.¹ Ook in dit tijdschrift verschijnen geregeld SR's en werd uitgebreid aandacht geschonken aan de specifieke methoden.²

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Amsterdam.
K.P.Grootens, arts-stagiair (thans: arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Psychiatrie, Reinier Postlaan 10, 6500 HB Nijmegen); prof.dr.A.J.P.M.Overbeke, uitvoerend hoofd-redacteur.

Nederlands Huisartsen Genootschap, afd. Richtlijnontwikkeling en Wetenschapsbeleid, Utrecht.

Dr.W.J.J.Assendelft, huisarts-epidemioloog.

Correspondentieadres: K.P.Grootens (k.grootens@psy.umcn.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

In een SR worden onderzoeken betreffende een expliciete klinische vraagstelling volgens een systematische methode bij elkaar gebracht. Zo mogelijk worden de resultaten van afzonderlijke onderzoeken statistisch gecombineerd ('gepooled'). Een SR van meerdere gerandomiseerde klinische trials (RCT's) wordt in de hiërarchie van klinisch bewijs op de hoogste plaats gezet.³

Een SR geeft op het moment van publicatie over een onderwerp valide en reproduceerbaar de stand van zaken weer. In principe zouden andere auteurs na verschijning ervan in hun referenties dan ook gebruik kunnen maken van het SR in plaats van eerder gepubliceerde oorspronkelijke artikelen. Er is ons geen overzicht bekend van op welke schaal SR's geschreven en gelezen