

## *Pneumokokkeninfecties: wie komen voor vaccinatie in aanmerking?*

CHR. H. H. TEN NAPEL EN W. VAN BERKEL

Onlangs (augustus 1982) werd onder nr. 215367 vanwege de geneeskundige hoofdinspectie van de volksgezondheid een advies verspreid betreffende profylaxe van pneumokokkeninfecties. Dit advies berust, blijkens de begeleidende brief, op een rapport (nr. 41/81) van de voorzitter van de Gezondheidsraad dat overigens eind september nog niet beschikbaar was bij de Staatsuitgeverij. Toch verdient het advies nu reeds aller aandacht omdat het gericht is aan *alle* artsen in Nederland en omdat het voor de antibiotische en immunoprofylaxe bij pneumokokkeninfecties aanbevelingen geeft die op zijn minst controversieel zijn te noemen.

De feiten zijn bekend: pneumokokkeninfecties zijn ondanks het gebruik van antibiotica niet afgenomen, de morbiditeit en acute sterfte ten gevolge van pneumokokkenmeningitis, -pneumonie en -sepsis zijn onacceptabel hoog gebleven en er bestaat reeds geruime tijd resistentie tegen de meest gangbare antibiotica (ZANEN 1980).

Zoals uit vele oudere klinische waarnemingen en ook uit recente publikaties in dit tijdschrift blijkt (KERST 1980; VAN DEN INGH EN KLAASSEN 1981), kan pneumokokkensepsis snel dodelijk verlopen bij patiënten die splenectomie hebben ondergaan. Op grond van onze kennis van de immunologische afweer kan worden aangenomen dat naast te kort schieten van het fagocyterende apparaat (de milt bij asplenie en eventueel de lever in geval van cirrose) ook andere stoornissen, zoals humorale immunodeficiënties, voor het dodelijk verloop van pneumokokkeninfectie verantwoordelijk kunnen zijn. Hetzelfde geldt voor ziekten waarbij delen van het antimicrobiële afweersysteem in wisselende mate zijn gestoord, zoals chronische hart-, lever-, nier-, en long-insufficiëntie, hypogammaglobulinemie, chronische lymfatische leukemie en granulopenie (MUFSON 1981). Het is te begrijpen dat bij dergelijke patiënten met een resp. sterk tot matig verhoogde kans op een dodelijk verlopende pneumokokkeninfectie, weerstandsverhoging door middel van vaccinatie wordt overwogen; te meer daar de antibiotische bescherming te kort kan schieten.

Vaccinatie van de gehele bevolking stuit op praktische bezwaren, zoals een ongunstige kosten-batenverhouding (WILLEMS e.a. 1980). PATRICK en WOOLLEY (1981) berekenden het effect dat een eventuele pneu-

mokokkenvaccinatie zou kunnen hebben op de kosten verbonden aan pneumokokkenpneumonie. Hun retrospectieve analyse, die was gebaseerd op financiële gegevens en morbiditeitscijfers van een zg. Health Maintenance Organisation, leidde tot de conclusie dat een gunstige uitkomst mocht worden verwacht voor personen van wie men veronderstelt dat zij een verhoogde kans hebben pneumokokkenpneumonie te krijgen. Tot deze categorie worden traditioneel gerekend personen van 50 jaar en ouder, personen met chronische orgaandysfunctie en diabetici. In een begeleidend Editorial (1981) wordt kritiek uitgeoefend op dit onderzoek, vooral op de veronderstellingen die zijn gebruikt voor de berekeningen. De schatting van de incidentie van pneumokokkenpneumonie en de daaraan verbonden kosten blijkt in genoemd onderzoek, maar ook in andere onderzoeken, een struikelblok te zijn. In de literatuur varieert de schatting van de incidentie van 8,5 tot 230 gevallen per  $10^5$  individuen per jaar (Editorial 1981). Ook is weinig bekend over de werkelijke beschermende werking van pneumokokkenvaccinatie in de praktijk. De ontwikkeling van antistoffen in het serum is als maatstaf daarvoor niet altijd betrouwbaar. Er is ook twijfel gerezen aan het effect van vaccinatie bij patiënten met een immunodeficiëntie en daardoor een sterk verhoogde kans op het krijgen van een dodelijk verlopende pneumokokkeninfectie (BROOME e.a. 1980).

Samenvattend: de literatuur wijst algemene vaccinatie van de gehele bevolking af, is tegenstrijdig over het nut bij groepen met een matig verhoogd risico, terwijl ons geen kosten-batenafweging bekend is voor personen met een hoog risico zoals patiënten na splenectomie. Wel is bekend dat na splenectomie wegens de ziekte van Hodgkin zeer ernstige infecties kunnen optreden, ernstiger dan na splenectomie voor een andere aandoening (DESSER en ULTMANN 1972; CHILCOTE e.a. 1976). Het betreft daarbij vooral kinderen.

Het advies van de hoofdinspectie beveelt *dringend* aan personen van 2 jaar of ouder met functionele of anatomische asplenie of hyposplenie te vaccineren. Hier doet zich een aantal praktische problemen voor. Hoe stelt men zich voor „functionele asplenie” en zelfs „hyposplenie” vast te stellen? Exacte methoden ter bepaling van de fagocyterende capaciteit van het monocyten-macrophagensysteem zijn ingewikkeld en onpraktisch. Daarnaast moet in dit geval de fagocyterende capaciteit in verband worden gebracht met de

Afdeling Inwendige Geneeskunde, Ziekenhuis Ziekenzorg, Enschede.

opsoniserende antistoffen tegen pneumokokkenpoly-sacchariden, die door de vaccinatie worden opgewekt (HOSEA e.a. 1981). Wanneer men zich realiseert hoeveel aandoeningen gepaard *kunnen* gaan met functionele hyposplenie (EICHNER 1979), dan leidt de selectie van patiënten voor vaccinatie, louter op grond van de klinische diagnose, tot te grote aantallen patiënten die voor vaccinatie in aanmerking komen. Immers, veel gesystematiseerde auto-immuunziekten, stofwisselingsziekten, sarcoïdose, chronisch recidiverende infectieziekten, CARA, e.d. kunnen aanleiding geven tot functioneel hyposplenisme.

Het advies beveelt verder aan bij een aantal met name genoemde patiëntengroepen met verondersteld verhoogd risico de vaccinatie te *overwegen*. Ook hier laat het advies de medicus in de steek die de afweging „van geval tot geval” moet maken. Enerzijds een wijde indicatiestelling (alle patiënten met enigermate gestoorde longfunctie), anderzijds een onbegrijpelijke beperking zoals tot de levercirrose als gevolg van alcoholisme. De opsomming van ziektebeelden en klinische toestanden die tot overweging van pneumokokkenvaccinatie zouden moeten leiden lijkt ons, gezien het bovenstaande, onhandig en vrij willekeurig. Het is verder op zijn minst twijfelachtig of een patiënt met de ziekte van Hodgkin, die een uitgebreide cytostatische behandeling te wachten staat, gevaccineerd moet worden ook als de milt niet wordt verwijderd. Het gaat hier niet alleen over een status na splenectomie. Moeten deze patiënten dan, na stagering waarbij al of niet splenectomie is verricht, eerst vier weken wachten alvorens met cytostatische therapie te kunnen beginnen?

De revaccinatietermijn van 5 jaar lijkt ons vrij willekeurig, gezien het weinige dat hierover bekend is: nl. de kans op een Arthusfenomeen bij te vroege revaccinatie, en de tijdsduur waarin antistoffen aantoonbaar blijven. Ook hier wrekt zich het gebrek aan ervaring met de *klinische* werkzaamheid van het vaccin, dat is met de werkelijke bescherming die het biedt. Bij immunodeficiëntie blijkt die soms veel minder effectief te zijn dan op grond van waarnemingen bij gezonde gevaccineerden is aangenomen (BROOME e.a. 1980). Daarnaast is gebleken dat bij patiënten met een auto-immune trombocytopenie de vaccinatie een recidief kan opwekken via activering van B-cellen door de pneumokokkenpolysacchariden (KELTON 1981).

Het advies ten aanzien van de antibiotische profylaxe tegen pneumokokken is zeer wijdlopijg. Het geeft veel informatie over resistentie-ontwikkeling, risicodragende groepen en antibiotische therapie, maar voor volwassen patiënten hanteert het weer het niet eenvoudig toe te passen criterium „functionele asplenie”. Het advies is verder tweeslachtig: „profylaxe met antibiotica mag niet nagelaten of verwaarloosd worden”, maar hoe, bij wie en vooral wanneer wordt aan het eigen inzicht van de behandelende arts overgelaten met het excuus: „precisering (. . .) zou binnen korte tijd reeds weer achterhaald zijn”.

Men kan zich voorstellen dat het advies, zoals het geformuleerd is door de hoofdinspectie en gericht aan *alle* artsen in Nederland, verwarring doet ontstaan. Hierbij denken we niet alleen aan de klinisch werkzame artsen. In het bijzonder huisartsen met patiënten in hun praktijk die tot een in het advies genoemde risicogroep behoren, zouden uit dit advies kunnen afleiden dat thans op grote schaal vaccinatie en antibiotische profylaxe moet plaatsvinden. De laatste weken werden wij hierover door collegae huisartsen meermalen benaderd. Het betrof hierbij dan nog alleen maar patiënten die de laatste jaren splenectomie hadden ondergaan. Men wist dat wij tot nu toe geen profylactische maatregelen bij volwassenen adviseerden, omdat op grond van de literatuur hierover tot nu toe nog geen oordeel is te geven. Het gaat in ons ziekenhuis om ongeveer 20 patiënten per jaar, bij wie splenectomie wordt verricht wegens trauma, stagering voor de ziekte van Hodgkin stadium I, II en IIIA, refractaire auto-immune hemolytische anemie of auto-immune trombocytopenie, hereditaire sferocytose, hairy cell-leukemie en hypersplenie. Over het vele malen grotere aantal patiënten dat eventueel een functionele asplenie of hyposplenie zou kunnen hebben, bereikten ons gelukkig nog geen vragen.

Onze conclusie is dat het advies van de hoofdinspectie onrust veroorzaakt, in de eerste plaats bij de artsen, en zeer wel mogelijk, in een tweede fase via de lekenpers ook bij de patiënten. Bij nadere beschouwing blijkt het advies tevens controversieel te zijn en onvoldoende gefundeerd (het rapport waarop het gebaseerd is kennen we echter nog niet). Zelfs van een goed gedefinieerde groep als de postsplenectomiepatiënten is onvoldoende bekend over het nut van profylaxe. Er ligt vanzelfsprekend ook een ethisch probleem: indien men een eventueel dodelijk verlopende ziekte denkt te kunnen voorkómen, zal men gauw geneigd zijn een verondersteld levenreddende handeling te verrichten. Gezien de kritiek die er op dergelijke aanbevelingen in de Amerikaanse literatuur is ontstaan (WILLEMS e.a. 1980; HIRSCHMANN 1981), lijkt het toch zinvol het huidige advies van de hoofdinspectie op korte termijn te preciseren of in te trekken. Het kan onzes inziens wel wenselijk zijn in Nederland over te gaan tot profylaxe van pneumokokkeninfecties bij goed gedefinieerde risicogroepen, maar dan in de vorm van een gerandomiseerd onderzoek in „multi-center” verband. Met een dergelijk onderzoek is onlangs in de Verenigde Staten een begin gemaakt (SIMBERKOFF 1981). Op grond van zo'n onderzoek kunnen nauwkeurig de indicaties worden vastgesteld met de daaraan verbonden kosten en baten.

#### LITERATUUR

- BROOME, C.V., R.F. FACKLAN en D.W. FRASER (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 549.  
CHILCOTE, R.R., R.L. BAEHNER, D. HAMMOND e.a. (1976) *New Engl. J. Med.* 295, 798.

- DESSER, R.K. en J.E. ULTMANN (1972) *Ann. intern. Med.* 77, 143.  
 Editorial (1981) *J. Amer. med. Ass.* 245, 498.  
 EICHNER, E.R. (1979) *Amer. J. Med.* 66, 311.  
 HIRSCHMANN, W.W. (1981) *J. Amer. med. Ass.* 246, 1428.  
 HOSEA, S.W., E.J. BROWN, M.I. HAMBURGER e.a. (1981) *New Engl. J. Med.* 304, 245.  
 INGH, H.F.G.M. VAN DEN en C.H.L. KLAASSEN (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1212.  
 KELTON, J.G. (1981) *J. Amer. Ass.* 245, 369.  
 KERST, A.J.F.A. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 695.  
 MUFSON, M.A. (1981) *J. Amer. med. Ass.* 246, 1942.  
 PATRICK, K.M. en F.R. WOOLLEY (1981) *J. Amer. med. Ass.* 245, 473.  
 SIMBERKOFF, M.S. (1981) *J. Amer. med. Ass.* 246, 1299.  
 WILLEMS, J.S., R. SANDERS, M.A. RIDDIOUGH e.a. (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 553.  
 ZANEN, H.C. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 702.

Oktober 1982

## BOEKAANKONDIGINGEN

I.H. STOCKLEY, *Drug interaction alert*. 5e druk. Boehringer Ingelheim, Alkmaar 1982.

Na de interactieschijf van A. Goldberg en de interactiekaart van F.W.H.M. Merkus en J. Koch-Weser (bijvoegsel bij: F.W.H.M. Merkus, *Het voorschrijven van geneesmiddelen*. Bohn, Scheltema & Holkema 1978) is dit de derde, thans gratis door de farmaceutische industrie verspreide, ster aan het firmament van de interactiekaarten, zodat een vergelijking mogelijk is. In tegenstelling tot de genoemde voorgangers is het raster van deze kaart moeilijk af te lezen zonder gebruikmaking van bril en lineaal. Het is jammer dat de Nederlandse vertegenwoordiger van de uitgever niet de ongetwijfeld moeizame - taak van een Nederlandse vertaling en bewerking op zich heeft genomen; thans moet men kinidine onder de Q opzoeken, fenylverbindingen onder de P en antidepressiva onder de T. Hoe snel een dergelijke kaart veroudert kan men zien aan het geringe aantal interacties dat voor cimetidine en digoxine wordt opgegeven, en het totaal ontbreken van interacties met theofylline. Wel wordt in één oogopslag duidelijk dat het klinische probleem zich hoofdzakelijk concentreert rond de cumari-nederivaten, fenytoïne en de orale bloedsuikerverlagende middelen, en dat inzicht daarom nooit vervangen kan worden door encyclopedische opsommingen. De kaart is dan ook niet los te zien van het boek van de gelijknamige auteur (I.H. Stockley, *Drug interactions*. Blackwell, Oxford 1981), dat verdientelijk is, maar in wezen niet méér is dan een bijgewerkte versie van het standaardwerk van de American Pharmaceutical Association, *Evaluations of drug interactions*, 2e druk 1976 + Suppl. 1978. Als men toch de voorkeur aan een kaart geeft, is die van Merkus en Koch-Weser wegens zijn grotere duidelijkheid en duurzaamheid verre te verkiezen. Een herziene versie hiervan zou welkom zijn.

L. OFFERHAUS

*Drugs and anesthesia*. Pharmacology for anesthesiologists. Onder redactie van M. WOOD en A.J.J. WOOD. 746 bl., fig., tabellen. Williams and Wilkins, Baltimore 1982. Prijs: geb. \$ 68,-.

Behalve uitgebreide hoofdstukken over de algemene principes van farmacologie en farmacokinetiek bevat dit boek hoofdstukken waarin aandacht wordt geschonken aan de pharmaca waarvan in de anesthesiologie en bij de intensieve patiëntbehandeling gebruik wordt gemaakt. Dat het hier om een modern en „up to date” werk gaat moge blijken uit referenties tot in 1980 en de bespreking van een

groot aantal nieuwe pharmaca. Zo worden bijvoorbeeld isoflurane, buprenorfine, 4-aminopyridine, minaxolone en midazolam besproken. De hoofdstukgewijze indeling, de uitvoerige index en de in alle hoofdstukken doorgevoerde heldere wijze van indeling en bespreking maken het boek niet alleen geschikt als studieboek, maar tevens als naslagwerk. Het is niet alleen aan te raden aan anesthesiologen, maar zeker ook aan intensive care-artsen en alle anderen, die geïnteresseerd zijn in algemene en lokale anaesthetica, perifere spierrelaxantia, narcotica, analgetica, cardiovasculaire therapeutica, psychopharmaca en vele andere geneesmiddelen.

L.H.D.J. BOON

*Textbook of paediatric nutrition*. 2e druk. Onder redactie van D.S. McLAREN en D. BURMAN. 464 bl., fig., tabellen. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982. Prijs: ingen. £ 16,00.

Dit boek is in vier secties verdeeld: (1) Voeding in relatie tot groei en ontwikkeling. (2) Voedingsziekten (ondervoeding, overvoeding, wanvoeding). (3) Voeding als therapie. (4) Voeding in de maatschappij. Het bevat veel overzichten, tabellen en figuren, waarin droge feiten in een goed leesbare en logische ordening zijn samengebracht. Het verschilt van zo veel andere boeken over voeding doordat het niet geschreven is door voedingsdeskundigen, maar voornamelijk door klinisch werkzame kinderartsen die ervaring hebben met voedingsonderzoek. Daardoor is het voor de medicus praticus een naslagwerk van grote waarde.

Het boek heeft een waardevol hoofdstuk over de beoordeling van de voedingstoestand met een bespreking van antropometrie en met tabellen van macro- en micronutriënten. Er is uitgebreide informatie over parenterale voeding en over elementaire voeding. Alleen de informatie over sporenelementen is wat summier. De voeding van zuigelingen en prematuren wordt uitvoerig besproken, en er is een tabel van medicamenten en potentieel toxische verbindingen die worden uitgescheiden in moedermelk.

Zelfs een boek als dit heeft tekortkomingen, ook onjuistheden (bl. 56: informatie over bifidusfactor, bl. 337: MCT-toediening aan patiënten met glucose-6-fosfatasedeficiëntie), maar dit zijn randverschijnselen, die nauwelijks afbreuk doen aan de voortreffelijke kwaliteiten van dit boek. Het kan aan kinderartsen, diëtisten en voedingsdeskundigen warm worden aanbevolen.

J. FERNANDES