
Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)*

Uw kenmerk : PG/CI-2945688

Ons kenmerk : I-319/db/HH/693-O4

Bijlagen : 1

Datum : 10 maart 2010

Mijnheer de minister,

Op uw verzoek, vervat in brief nr. PG/CI-2945688 van 14 oktober 2009, bied ik u hierbij een advies aan over *vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)*. Het is opgesteld door de Commissie Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad en getoetst door de Beraadsgroep Infectie & Immuniteit.

Onlangs zijn twee pneumokokkenvaccins beschikbaar gekomen die een bredere dekking hebben dan het huidige in het RVP aangeboden pneumokokkenvaccin voor zuigelingen. Met de komst van de nieuwe vaccins zal het huidige vaccin verdwijnen. U vroeg de Gezondheidsraad te adviseren over criteria voor de keuze van een pneumokokkenvaccin voor het RVP. Ook vroeg u advies uit te brengen over mogelijke alternatieve vaccinatieschema's.

Reeds in eerdere adviezen heeft de Gezondheidsraad aangegeven vaccinatie tegen pneumokokkenziekte van groot belang voor de volksgezondheid te achten. De commissie stelt vast dat de invoering van pneumokokkenvaccinatie voor zuigelingen in het Rijksvaccinatieprogramma heeft geleid tot een sterke afname van ernstige pneumokokkenziekte bij jonge kinderen in Nederland. Wel zijn de kosten relatief hoog, doordat de indirecte bescherming in de bevolking tot nog toe lager is dan verwacht bij eerdere kosten-effectiviteitsberekeningen.

Ik onderschrijf de analyse, conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 25
E-mail: hans.houweling@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/02, Den Haag, 10 maart 2010

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; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit 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.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/02.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections (2). The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/02.

auteursrecht voorbehouden
all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-789-8

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 15

1 Inleiding 21

1.1 Achtergrond 21

1.2 Adviesaanvraag 22

1.3 Werkwijze 23

2 Pneumokokken, ziekte en bescherming 25

2.1 Presentatievormen van pneumokokken 25

2.2 Bescherming tegen pneumokokken 27

3 Evaluatie van de effectiviteit van invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP 31

3.1 Opzet van de pneumokokkensurveillance in Nederland 31

3.2 Bescherming tegen ziekte door vaccintypen 32

3.3 Typevervanging 34

3.4 Bijwerkingen 35

3.5 Resterende ziektelast 36

3.6 Pneumokokkendragerschap 38

3.7 Conclusie 39

4	Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van pneumokokkenvaccins	43
4.1	Beoordelingseisen voor nieuwe vaccins	43
4.2	Pneumokokkenvaccinatie en influenza	45
4.3	Nieuwe 'méér-valente' pneumokokkenvaccins	46
4.4	Mogelijke toekomstige vaccins	47
4.5	Onderzoek naar pneumokokkenconjugaatvaccinatie bij volwassenen	47
5	Toetsingscriteria voor het RVP	49
6	Gebruik van de RVP-criteria voor beoordeling van de nieuwe pneumokokkenvaccins	51
6.1	Overgang naar een nieuw pneumokokkenvaccin binnen het RVP	51
6.2	Ernst en omvang van de te voorkomen ziektelast (criterium 1)	52
6.3	Effectiviteit: klinische gegevens (criterium 2)	54
6.4	Effectiviteit: immunologische gegevens (vervolg criterium 2)	59
6.5	Veiligheid (criterium 3)	62
6.6	Doelmatigheid (criterium 6)	63
6.7	Conclusie	69
7	Gereduceerd vaccinatieschema	71
7.1	Eerder advies	71
7.2	Nieuwe gegevens met betrekking tot een gereduceerd schema	72
7.3	Doelmatigheid van een gereduceerd schema	75
7.4	Conclusie	75
8	Overwegingen en aanbevelingen	77
8.1	Overwegingen	77
8.2	Aanbevelingen met betrekking tot vaccinkeuze en vaccinatieschema	84
8.3	Aanbevelingen met betrekking tot de uitvoering	84
	Literatuur	87
	Bijlagen	95
A	De adviesaanvraag	97
B	De commissie en geraadpleegde deskundigen	99

Samenvatting

Opname van pneumokokkenvaccinatie in het RVP heeft geleid tot aanzienlijke daling van pneumokokkenziekte

Pneumokokken kunnen ernstige ziekten veroorzaken, zoals hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking; daarnaast zijn ze belangrijke verwekkers van middenoorontsteking. Pneumokokkenziekte komt vooral voor bij jonge kinderen en ouderen. Mede op advies van de Gezondheidsraad heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat zuigelingen met ingang van 1 april 2006 via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gevaccineerd kunnen worden tegen pneumokokkenziekte. Tot voor kort was daarvoor maar één vaccin beschikbaar: Prevenar® (hier verder PCV7 genoemd) dat werkzaam is tegen 7 veel voorkomende pneumokokkentypen.

Er zijn wereldwijd zo'n 20 (van de in totaal 92 bekende) pneumokokkentypen die het overgrote deel aan ernstige ziekte veroorzaken. In Nederland werd ongeveer 69 procent van de ernstige pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen veroorzaakt door de 7 typen waartegen PCV7 gericht is. Opname van PCV7 in het RVP heeft geleid tot een sterke afname van pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen bij gevaccineerde kinderen: van circa 25 naar 5 gevallen per 100 000 kinderen per jaar. Daarnaast is ook een afname zichtbaar bij ongevaccineerde ouderen: een zogeheten indirect effect door vermindering van de circulatie van de bacterie. Tot op heden is dit indirecte effect minder groot dan

verwacht; de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie is hierdoor hoger dan voorspeld.

Tot nog toe zijn er beperkte aanwijzingen voor typevervanging, het verschijnsel dat andere pneumokokkentypen dan de typen waartegen PCV7 gericht is, juist vaker ziekte veroorzaken. Wel is de ziektelast door die andere pneumokokkentypen nog steeds aanzienlijk.

Nieuwe pneumokokkenvaccins

Recent zijn twee nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccins geregistreerd en op de markt beschikbaar gekomen. Beide hebben een bredere dekking dan het huidige vaccin. Het gaat om een 10-valent vaccin (Synflorix®, hier verder PCV10 genoemd) waarin de 7 typen uit het huidige vaccin plus de serotypen 1, 5, en 7F zijn vertegenwoordigd; en een 13-valent vaccin (Prevenar 13®, verder PCV13) met de 7 typen uit het huidige vaccin plus zes aanvullende serotypen: 1, 3, 5, 6A, 7F, en 19A. De nieuwe vaccins verschillen niet alleen in dekkingsgraad, maar ook wat betreft het eiwit dat gebruikt is als drager voor de pneumokokkenantigenen: bij PCV10 een eiwit dat afgeleid is van een bacterie die vaak middenoorontsteking veroorzaakt (niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*); bij PCV13 gaat het om hetzelfde eiwit als in PCV7 (een eiwit dat is afgeleid van de difteriebacterie). Met de komst van de nieuwe vaccins zal PCV7 van de markt verdwijnen.

Adviesvragen

De minister heeft de Gezondheidsraad gevraagd hem te adviseren over criteria waarop hij de keuze voor een vervanger van PCV7 binnen het RVP kan baseren. Meer specifiek vraagt hij onder andere tegen welke ziektes en tegen welke pneumokokkentypen het vaccin zou moeten beschermen en welke vaccinatieschema's mogelijk of wenselijk zijn. Voor vragen met betrekking tot de inhoud van het RVP hanteert de Gezondheidsraad een gericht beoordelingskader, inclusief zeven criteria.

Tegen welke ziektes moet pneumokokkenvaccinatie beschermen?

Het doel van het RVP is de bevolking door vaccinatie te beschermen tegen ernstige infectieziekten. Een belangrijk criterium daarbij is de ernst en de omvang van de ziektelast. Pneumokokken kunnen diverse ziektebeelden veroorzaken, die in ernst variëren. Eerder definieerde de Gezondheidsraad de doelstelling van pneumokokkenvaccinatie als 'bescherming bieden tegen invasieve pneumokok-

kenziekten: hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en bacteriële longontsteking'. Omdat ook niet-bacteriële longontsteking bij jonge kinderen een ernstig beloop kan hebben (vaak gepaard gaande met ziekenhuisopname) benoemt de commissie in dit nieuwe advies als doel van pneumokokkenvaccinatie: preventie van door pneumokokken veroorzaakte hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking. Bescherming tegen middenoorontsteking vormt naar het oordeel van de commissie geen primaire indicatie voor een publiek vaccinatieprogramma; weliswaar komt deze aandoening veel voor, maar de ernst van de ziekte is in het algemeen beperkt. De met betrekking tot middenoorontsteking te behalen gezondheidswinst ten gevolge van vaccinatie vormt vanzelfsprekend wel een relevante bonus.

Met de nieuwe pneumokokkenvaccins valt meer gezondheidswinst te behalen

Omdat er al werkzame pneumokokkenvaccins beschikbaar zijn en placebogecontroleerd onderzoek met klinische eindpunten daarom niet langer ethisch verantwoord is, dient de beoordeling van de werkzaamheid van nieuwe pneumokokkenvaccins plaats te vinden aan de hand van immunologische eindpunten. Zodoende kan beoordeeld worden of van de nieuwe vaccins een even goede bescherming te verwachten valt tegen invasieve pneumokokkenziekte als van het huidige vaccin.

PCV10 is niet geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking, maar op grond van beoordeling van de immunologische eindpunten en de aangetoonde bescherming tegen oorontsteking acht de commissie bescherming door dit vaccin wel aannemelijk.

Voor geen van beide nieuwe vaccins zijn gegevens beschikbaar over de mate van indirecte bescherming in de bevolking of over typevervanging. Gezien de overeenkomst in dragereiwit van PCV13 met PCV7, acht de commissie indirecte bescherming in het geval van PCV13 aannemelijk.

Er is uitgebreid onderzoek verricht naar eventuele bijwerkingen van de nieuwe vaccins; op grond van de onderzoeksresultaten zijn beide vaccins veilig bevonden.

Met beide vaccins is een goede bestrijding van pneumokokkenziekte mogelijk; de commissie heeft een lichte voorkeur voor PCV13

De commissie heeft – gebruikmakend van de gegevens die op dit moment beschikbaar zijn – vaccinatie met beide vaccins getoetst aan het RVP-beoordelingskader (inclusief de daarbij behorende criteria). Met beide vaccins is een goede bestrijding van pneumokokkenziekte via het RVP mogelijk.

De commissie is van mening dat er nog te weinig klinische gegevens over de nieuwe vaccins beschikbaar zijn om nu al de precieze toegevoegde waarde van elk van beide goed te kunnen beoordelen. Wel zijn er enkele relatieve verschillen tussen beide vaccins.

In de eerste plaats is ten aanzien van het primaire doel – de bescherming tegen invasieve ziekte en longontsteking – met PCV13 waarschijnlijk meer gezondheidswinst te verwachten dan met PCV10. De kostprijs (bij grootschalig gebruik) van beide vaccins is nog onbekend. Uitgaande van het belang van bescherming tegen invasieve ziekte en longontsteking en van eenzelfde prijs als PCV7 is er bij PCV13 sprake van de meest gunstige kosteneffectiviteitsverhouding; bij een andere prijsstelling kan dit veranderen.

Ten tweede is de commissie van mening dat een keuze voor PCV13 vanwege de overeenkomsten met het huidige vaccin programmatische voordelen biedt ten aanzien van te verwachten indirecte effecten én de evaluatie en monitoring. Vanwege die overeenkomsten is er ook sprake van een grotere uitwisselbaarheid met het huidige vaccin en een gemakkelijkere overgang naar een nieuw vaccin.

Op basis van de nu beschikbare gegevens heeft de commissie een lichte voorkeur voor PCV13. De commissie adviseert om de keuze voor een RVP-pneumokokkenvaccin over circa 2 jaar te heroverwegen; naar verwachting zullen er dan meer gegevens beschikbaar zijn.

De kosten zijn relatief hoog

Uit nieuwe kostenutiliteitsberekeningen blijkt dat de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie hoog is ten opzichte van voorgaande berekeningen. Dit komt vooral door conservatievere aannames – ten opzichte van eerdere analyses – over de mate van indirecte bescherming in de bevolking. Er is behoefte aan langere follow-up om deze aannames met meer zekerheid te kunnen onderbouwen.

Voorlopig vasthouden aan een 3+1-schema

De minister vroeg de Gezondheidsraad ook alternatieve vaccinatieschema's te beoordelen. De voordelen van een gereduceerd schema – bestaande uit 2 doses op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een herhaling op 11 maanden (2+1) in plaats van het 3+1-schema (2, 3, 4 en 11 maanden) – zijn evident: de belasting voor de kinderen is kleiner en het brengt minder kosten met zich mee. In 2005 oordeelde de Gezondheidsraad echter nog dat er onvoldoende onderbouwing was voor een 2+1-schema.

Inmiddels zijn meer gegevens over de effectiviteit van een 2+1-schema beschikbaar gekomen uit landen waar een dergelijk schema is ingevoerd. Hieruit blijkt dat met een 2+1-schema goede bescherming mogelijk is (bescherming die mogelijk mede berust op indirecte bescherming ten gevolge van verminderde circulatie van de bacterie). Omdat over indirecte bescherming bij de nieuwe vaccins nog onzekerheid bestaat, beveelt de commissie aan met deze vaccins voorlopig het 3+1-schema te gebruiken. Over 2 jaar kan – naast een heroverweging van het gebruikte vaccin – ook het 2+1-schema heroverwogen worden; er zullen dan naar verwachting voldoende gegevens beschikbaar zijn over indirecte bescherming.

Monitoring blijft belangrijk

Een zorg die rondom het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccins blijft, is mogelijke typevervanging. Tot op heden zijn er hooguit beperkte aanwijzingen voor mogelijke typevervanging, maar gegevens over typevervanging bij gebruik van beide nieuwe vaccins zijn er nog niet; de vaccins zijn hiervoor nog veel te kort op de markt. Om dezelfde reden zijn er ook over de mate van indirecte bescherming in de bevolking nog geen gegevens met betrekking tot de nieuwe vaccins.

Om eventuele typevervanging en indirecte effecten in de bevolking goed te kunnen beoordelen, is monitoring van pneumokokkeninfecties van groot belang.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections (2). The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/02

The inclusion of pneumococcal vaccination in the RVP has led to a considerable decline in pneumococcal disease

Pneumococci can cause serious disease, including meningitis, bacteremia and pneumonia; they are also an important cause of otitis media (middle ear infection). Pneumococcal disease is most prevalent in the very young and the elderly. Partly on the advice of the Health Council the Minister of Public Health, Welfare and Sport (VWS) has decided that as of 1 April 2006 infants may be vaccinated via the National Immunisation Programme (*Rijksvaccinatieprogramma*, RVP) against pneumococcal disease. Until recently only one vaccine was available for this purpose: Prevenar® (hereinafter referred to as PCV7), which confers protection against seven common types of pneumococcus bacterium.

Worldwide, about 20 serotypes of pneumococcus (out of a total of 92 known serotypes) account for the overwhelming majority of serious pneumococcal disease. In the Netherlands, about 69% of serious pneumococcal infections in young children are caused by the seven serotypes against which PCV7 is directed. The inclusion of PCV7 in the RVP has led to a steep drop in the incidence of pneumococcal disease caused by vaccine serotypes amongst vaccinated children: from approximately 25 to 5 cases per 100 000 children per year. A lowered incidence can also be observed amongst non-vaccinated elderly people, a so-called 'indirect effect' which stems from the reduction in the numbers of circulating

bacteria. So far this indirect effect has been smaller than had originally been expected, and this has made the cost-effectiveness ratio of pneumococcal vaccination higher than predicted.

There have so far been only limited indications of 'serotype replacement' (in which serotypes not covered by the PCV7 vaccine become more frequently responsible for illness). However, the illness burden occasioned by the other pneumococcal serotypes remains considerable.

New pneumococcal vaccines

Two new pneumococcal conjugate vaccines were recently registered and brought onto the market. Both cover a wider range of serotypes than the current vaccine. One (Synflorix®, hereinafter referred to as PCV10) is a 10-valent vaccine covering the same 7 serotypes as the current vaccine plus the serotypes 1, 5, and 7F; the other (Prevenar 13®, hereinafter PCV13) is a 13-valent vaccine covering the same 7 serotypes as the current vaccine plus six others: 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A. The new vaccines differ from the current one not only in the range of cover they confer, but also with regard to the protein used as a carrier for the pneumococcal antigens. PCV10 uses a protein derived from a bacteria that often causes middle ear infections (non-typeable *Haemophilus influenzae*), while PCV13 uses the same protein as does PCV7 (one derived from the diphtheria bacterium). With the arrival of the new vaccines, PCV7 will be withdrawn from the market.

Request for advice

The Minister has asked the Health Council to advise on the criteria on which he can base the choice for a replacement for PCV7 within the RVP. More specifically, he has also asked against which diseases and which pneumococcal serotypes the vaccine should confer protection, and which vaccination schemes are possible and desirable. For questions to do with the content of the RVP the Health Council employs a specific assessment framework which employs seven criteria.

Against which diseases should pneumococcal vaccination offer protection?

The aim of the RVP is to protect the population against serious infectious disease through immunisation. In this respect, an important criterion is the seriousness and scale of the illness burden itself. Pneumococci can cause a variety of diseases

having different degrees of seriousness. The Health Council has defined the objectives of pneumococcal vaccination in the past as ‘to offer protection against invasive pneumococcal disease: meningitis, bacteremia and invasive (bacteremic) pneumonia. Because non-bacteremic pneumonia can also have serious consequences for young children, including frequent hospitalisation, in this new advisory report the Committee has revised these objectives as follows: ‘the prevention of pneumococcal meningitis, bacteremia and pneumonia’. In the Committee’s opinion, protection against middle ear infection does not form a primary indication for a public immunisation programme; although this disease is quite prevalent, it is not generally a serious health risk. Naturally, the health benefits with regard to middle ear infections that are brought about by vaccination do constitute a relevant bonus.

More health benefits can be obtained with the new pneumococcal vaccines

Because effective pneumococcal vaccines are already available and placebo-controlled research with clinical end points is therefore no longer ethically acceptable, assessment of the effectiveness of new pneumococcal vaccines has to be made by reference to immunological end points. This makes it possible to assess whether a new vaccine can be expected to confer as much protection against invasive pneumococcal disease as does the current vaccine.

PCV10 is not registered for protection against pneumonia, but on the basis of an assessment of the immunological end points and the demonstrated protection against otitis media the Committee considers the assumption of such protection to be reasonable.

For neither of the two new vaccines is data available on the degree to which it confers indirect protection amongst the general population or is subject to serotype replacement. Given that PCV13 and PCV7 use the same carrier protein, the Committee considers the assumption of indirect protection for PCV13 to be reasonable.

Extensive research has been carried out into the possible side effects of the new vaccines; on the basis of the results of this research, both vaccines have been deemed to be safe.

Both vaccines effectively counter pneumococcal disease; the Committee has a slight preference for PCV13

Using the data currently available, the Committee has screened both vaccines within the RVP assessment framework and its component criteria. Both vaccines would effectively counter pneumococcal disease via the RVP.

The Committee is of the opinion that too little clinical data on the new vaccines is currently available to be able to accurately assess their relative merits; however, a number of differences between them can be pointed out.

Firstly, with regard to the primary aim – protection against invasive disease and pneumonia – PCV13 may reasonably be expected to yield more health benefits than PCV10. The large-scale cost price of both vaccines is as yet unknown. Based on the importance of protection against invasive disease and pneumonia and the same vaccine price for PCV7, PCV10 and PCV13, therefore, PCV13 would appear to offer the best cost-effectiveness ratio; this may change with a different price setting.

Secondly, the Committee is of the opinion that given its similarities to the current vaccine, PCV13 offers programming advantages with regard to its expected indirect effects as well as with regard to evaluation and monitoring. Their biochemical similarities also mean that the two vaccines are more readily interchangeable, thereby promising a smoother transition to the new vaccine.

On the basis of the currently available data, the Committee has a slight preference for PCV13. The Committee advises that the choice of RVP pneumococcal vaccine be reviewed after about two years, when more data is expected to be available.

The costs are relatively high

New cost-utility calculations have revealed that the cost-effectiveness ratio of vaccination is higher than previous calculations had suggested, principally as a result of more conservative assumptions – compared to previous analyses – on the degree of indirect protection in the population. Longer follow-up studies will be needed in order to give these assumptions a more secure foundation.

Retain the 3+1 scheme for now

The Minister asked the Health Council to assess alternative vaccination schemes. The advantages of a reduced scheme (2 doses at the age of 2 and 4 months, and a

booster dose at 11 months (2+1) rather than the current 3+1 scheme (2, 3, 4 and 11 months) are clear: the injection load is lower for the children, and the costs are lower. However, in 2005 the Health Council judged that there was insufficient evidence to justify moving to a 2+1 scheme.

In the meantime, more data on the efficacy of the 2+1 approach has become available from countries in which a 2+1 scheme has been put into practice. This data shows that a 2+1 scheme can provide good protection (this protection may partly depend on indirect protection as a consequence of reduced bacterial circulation). Because there is still some uncertainty about the degree of indirect protection afforded by the new vaccines, the Committee recommends that these vaccines employ the existing 3+1 scheme for the time being. After another two years, the new vaccine and the 2+1 scheme can both be reassessed; by then the available data will probably be adequate for the analysis of indirect protection.

Monitoring remains important

An ongoing concern with the use of pneumococcal conjugate vaccines is the possibility of serotype replacement. So far there have been limited indications of possible replacement, but data on serotype replacement following the use of either of the two new vaccines is absent because these vaccines have only just been brought to market. For the same reason, there is no data yet available on the degree of indirect protection conferred by the new vaccines.

The continued monitoring of pneumococcal infections is vital to the adequate assessment of possible serotype replacement and indirect vaccination effects in the population.

Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Aanleiding

Mede op advies van de Gezondheidsraad heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten tot invoering van de vaccinatie tegen pneumokokken in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor kinderen geboren na 31 maart 2006. De minister heeft per 1 april 2006 vaccinatie tegen pneumokokken opgenomen in het RVP.^{1,2} Het betrof destijds het enige beschikbare pneumokokken(conjugaat)vaccin voor gebruik bij kinderen (Prevenar®, Wyeth; verder te noemen PCV7) in een 3+1-schema.

Op 14 oktober 2009 vroeg de minister aan de Gezondheidsraad opnieuw advies over vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken (bijlage A). Aanleiding voor deze specifieke adviesaanvraag is tweërlei: 1) het beschikbaar komen op de markt van twee nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccins: een 10-valent vaccin (Synflorix®, GlaxoSmithKline; verder te noemen PCV10) en een 13-valent vaccin (Prevenar 13®, Wyeth; verder te noemen PCV13); en 2) het beschikbaar komen van nieuwe gegevens over een gereduceerd vaccinatieschema.

In dit advies geeft de Gezondheidsraad antwoord op de vraag van de minister welke wetenschappelijk overwegingen meegenomen dienen te worden bij de keuze voor een pneumokokkenvaccin. Ook wordt antwoord gegeven op de vraag

hoe de beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van een gereduceerd vaccinatieschema uitvalt.

1.1.2 Eerdere adviezen

De Gezondheidsraad adviseerde in januari 2002 om vaccinatie tegen pneumokokken op te nemen in het RVP op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden met een herhalingsinjectie rond de leeftijd van 1 jaar, dus in een zogeheten 3+1-schema.¹ De toenmalige minister van VWS nam het advies over, maar de kosten van het vaccin stonden implementatie in de weg. In 2005 adviseerde de Gezondheidsraad de minister opnieuw, ditmaal over de wetenschappelijke onderbouwing van een gereduceerd schema van 3 (2+1) in plaats van 4 doses (3+1). Gebruik van een 2+1-schema zou de belasting voor de kinderen en de kosten aanzienlijk kunnen beperken. Naar het oordeel van de commissie was er destijds onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van een schema van 3 doses. Wel leidden de toenmalige inzichten over indirecte effecten op basis van gegevens uit de Verenigde Staten tot een gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding van pneumokokkenvaccinatie in Nederland.²

1.2 Adviesaanvraag

De minister vraagt de Gezondheidsraad hem te adviseren over criteria waarop hij een keuze voor een pneumokokkenvaccin dient te baseren en verzoekt daarbij de volgende aspecten te betrekken (bijlage A):

- Tegen welke ziektes en tegen welke type pneumokokken moet het pneumokokkenvaccin beschermen, gelet op de incidentie en de ernst van veroorzaakte ziekte?
 - In hoeverre is er sprake van typevervanging en groepsimmunitet op dit moment in Nederland? Is daarbij een verbetering te verwachten bij invoering van één van de nieuwere pneumokokkenvaccins?
 - Op dit moment worden door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) nieuwe kosteneffectiviteitsberekeningen uitgevoerd voor de verschillende (toekomstig) beschikbare pneumokokkenvaccins in Nederland. Ik verzoek u deze berekeningen te betrekken in uw overwegingen en ook rekening te houden met ervaringen in het buitenland.
 - In hoeverre zijn de verschillende pneumokokkenvaccins uitwisselbaar?
 - Welk(e) vaccinatieschema's zijn mogelijk of wenselijk voor de nieuwe pneumokokkenvaccins?
-

De commissie heeft bovenstaande vragen vertaald in 3 thema's:

- Evaluatie van de effectiviteit van het huidige vaccinatieprogramma en beoordeling van de resterende ziektelast door pneumokokken (hoofdstuk 3).
- Toetsing van vaccinatie met de twee nieuwe pneumokokkenvaccins aan de eerder door de Gezondheidsraad geformuleerde criteria (hoofdstuk 6).
- Beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van een gereduceerd vaccinatieschema, bestaande uit 3 in plaats van 4 doses (hoofdstuk 7).

Hoofdstuk 2 biedt achtergrondinformatie over pneumokokken, pneumokokkenziekte en de beschermingsmogelijkheden. In hoofdstuk 4 worden nieuwe ontwikkelingen op het gebied van pneumokokkenvaccinatie besproken. In hoofdstuk 5 wordt het gebruikte beoordelingskader toegelicht. In hoofdstuk 8 vat de commissie haar overwegingen samen en formuleert zij een aantal aanbevelingen.

1.3 Werkwijze

De beantwoording van de adviesaanvraag is ter hand genomen door de commissie Rijksvaccinatieprogramma. Deze commissie is op 3 april 2007 door de voorzitter van de Gezondheidsraad voor een tweede periode van 5 jaar ingesteld. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B. Ter beantwoording van de vragen heeft de commissie de wetenschappelijke literatuur beoordeeld. Er is nog maar beperkte literatuur over de nieuwe vaccins beschikbaar; daarom heeft zij tevens de openbare *European Assessment Reports* (EPARs) van de Europese registratieautoriteit (EMA; *European Medicines Agency*) van beide vaccins bestudeerd. Ook zijn er hoorzittingen georganiseerd voor vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie en zijn deskundigen geraadpleegd.

Er zijn twee kosteneffectiviteitanalyses beschikbaar, één uitgevoerd door het RIVM in samenwerking met het *Institute for Medical Technology Assessment* (iMTA) van de Erasmus Universiteit te Rotterdam, en één door de RUG in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Het advies is getoetst in de Beraadsgroep Infectie en Immuniteit.

Pneumokokken, ziekte en bescherming

In dit hoofdstuk komen het dragerschap en de verschillende ziektebeelden ten gevolge van pneumokokken aan bod plus de beschermingsmogelijkheden.

2.1 Presentatievormen van pneumokokken

De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een bacterie waarvan tot nu toe 92 verschillende typen worden onderscheiden op basis van verschillen in het suikerkapsel: de zogeheten serotypen. Pneumokokken kunnen zich op verschillende manieren presenteren. De meest voorkomende presentatievormen worden in deze paragraaf besproken.

2.1.1 Dragerschap

Pneumokokken zijn vaak tijdelijk in kortere of langere perioden – verschillend per serotype – aanwezig in de neus-keelholte zonder ziekte te veroorzaken; dit asymptomatisch dragerschap is vooral hoog bij jonge kinderen. In een Nederlands onderzoek onder peuters bedroeg het percentage pneumokokkendragers circa 65 procent.³ Dragerschap is bij crèche gaande kinderen aanmerkelijk hoger dan bij niet-crèche gaande kinderen.⁴ Bij (jong)volwassenen is het percentage dragers door de opgebouwde afweer aanzienlijk lager, namelijk 5 tot 10 procent.⁵

Jonge kinderen zijn de belangrijkste bron van verspreiding van pneumokokken. Overdracht vindt plaats door direct contact of druppelinfectie. Besmetting

leidt zelden tot ziekte. In sommige gevallen treedt echter wel progressie naar ziekte op. Andersom geldt wel dat pneumokokkenziekte altijd wordt voorafgegaan door recente pneumokokkenkolonisatie van de neus-keelholte.

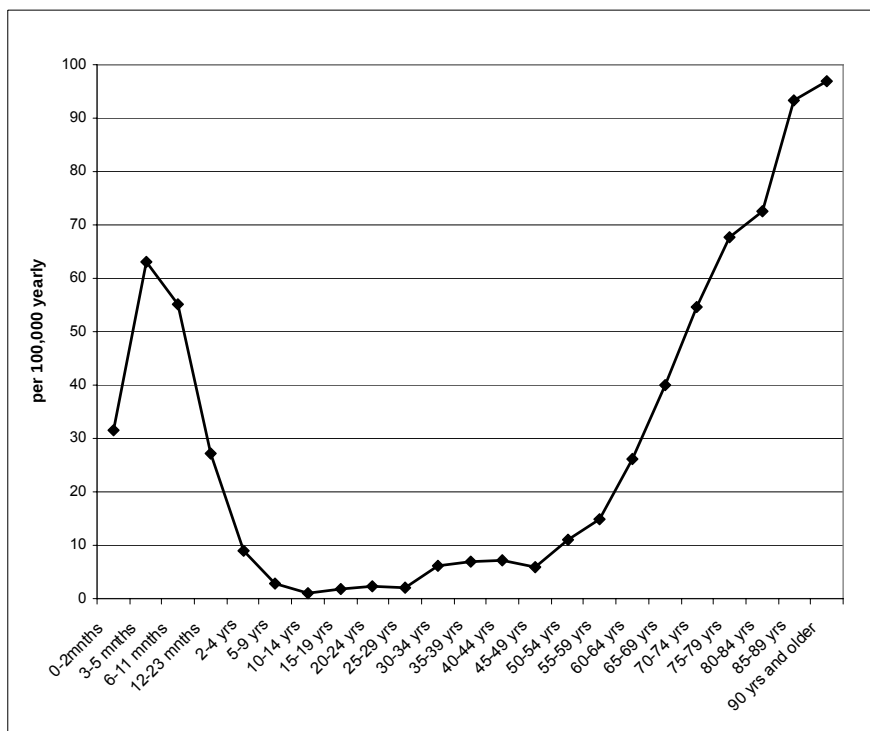
2.1.2 Ziekte door pneumokokken

Er zijn twee typen ziektebeelden ten gevolge van infectie met pneumokokken te onderscheiden. Het eerste type betreft vaak voorkomende maar relatief milde slijmvliesinfecties, waarbij pneumokokken zich vanuit de neus-keelholte direct verspreiden naar het middenoor (acute middenoorontsteking of otitis media), de neusbijholten of voorhoofdsholten (bijholteontsteking of sinusitis) of de longen (longontsteking of pneumonie). Het tweede type betreft minder vaak voorkomende, maar ernstiger en soms fataal verlopende invasieve infecties; hierbij verspreidt de bacterie zich vanuit de neus-keelholte naar het bloed (bloedvergiftiging of bacteriëmie/sepsis) al dan niet gepaard gaand met longontsteking (invasieve pneumonie), ontsteking van de hersenvliezen (meningitis) of ontsteking in andere, normaal gesproken steriele compartimenten in het lichaam.

Uit een recent Nederlands onderzoek bleek een sterftepercentage bij hersenvliesontsteking veroorzaakt door pneumokokken bij kinderen van 10 procent en voor bloedvergiftiging waarvoor opname in het ziekenhuis nodig was, van 8 procent.⁶ Ernstige restverschijnselen, waaronder gehoorstoornissen en neurologische afwijkingen (zoals mentale *retardatie*, spasticiteit en epilepsie) doen zich voor bij circa een derde van de ziektegevallen met hersenvliesontsteking in de leeftijdsgroep van 0 tot 2 jaar.⁶

Of na kolonisatie ernstige invasieve ziekte ontstaat, lijkt in belangrijke mate samen te hangen met het serotype van de bacterie. Voor slijmvliesinfecties geldt dit in mindere mate.⁷

Ongeveer een twintigtal serotypen is wereldwijd verantwoordelijk voor de meerderheid van de invasieve pneumokokkeninfecties.⁸ In Nederland is er een sterke concentratie van ernstige invasieve pneumokokkenziekte in de eerste 5 levensjaren, in het bijzonder in het 1^{ste} levensjaar, én bij personen ouder dan 65 jaar (zie figuur 1).⁶ Risicofactoren voor pneumokokkenziekte zijn naast leeftijd onder andere: stoornissen in de afweer, crèchebezoek en virale luchtweginfecties. Het ziektebeeld waarvoor bij jonge kinderen opname in het ziekenhuis nodig is, betreft in de helft van de gevallen hersenvliesontsteking; op oudere leeftijd betreft het meestal longontsteking al dan niet gepaard gaand met bloedvergiftiging.⁶



Figuur 1 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte per leeftijdscategorie in Nederland, voorafgaand aan invoering van pneumokokkenvaccinatie, juni 2004- juni 2006.⁶

2.2 Bescherming tegen pneumokokken

Achtereenvolgens wordt ingegaan op de beschermende rol van antistoffen en de werking van twee soorten vaccins.

2.2.1 Antistoffen

Bescherming tegen pneumokokken kan onder anderen worden bewerkstelligd door de aanmaak van serotype specifieke IgG-antistoffen na het doormaken van een infectie of na pneumokokkenvaccinatie. Jonge kinderen zijn kwetsbaar voor pneumokokkeninfecties door het nog ontbreken van opgebouwde eigen immuniteit.

Men neemt aan dat voor bescherming tegen slijmvliesinfecties en dragerschap hogere serotypespecifieke antistofniveaus nodig zijn dan voor bescherming tegen invasieve infecties.⁹⁻¹¹

2.2.2 Polysaccharidenvaccins

De sinds 1977 op de markt beschikbare polysaccharide vaccins (onder andere Pneumovax23®, Sanofi Pasteur MSD; Pneumo 23®, Sanofi Pasteur MSD) bevatten polysacchariden van het kapsel van een aantal pneumokokkentypen. Na vaccinatie in de eerste 2 levensjaren induceren deze T-cel-onafhankelijke polysaccharide-antigenen geen langdurig beschermende IgG-antistofniveaus en ook geen immunologisch geheugen. Deze kenmerken maken deze polysaccharidenvaccins ongeschikt voor gebruik bij jonge kinderen. Polysaccharidenvaccins lijken geen invloed te hebben op dragerschap van pneumokokken.^{12,13}

2.2.3 Conjugaatvaccins

In pneumokokkenconjugaatvaccins zijn de polysacchariden van het kapsel van een aantal pneumokokkentypen gekoppeld aan een dragereiwit. Hierdoor betrekken dergelijke vaccins de cellulaire immuniteit bij het activeren van B-cellen tot antistofproductie, zodat al na vaccinatie op jonge leeftijd beschermende IgG-antistoffen geproduceerd worden. Ook induceren conjugaatvaccins immunologisch geheugen.

Conjugaatvaccins zijn dus in tegenstelling tot polysaccharidenvaccins wel werkzaam bij jonge kinderen.¹⁴ Bovendien zijn zuigelingen na vaccinatie met conjugaatvaccin beschermd tegen besmetting van vaccintypen pneumokokken in de neus-keelholte, zodat de kans op dragerschap en verdere verspreiding wordt verkleind.¹⁵

Net als bij andere conjugaatvaccins, zoals die tegen *Haemophilus influenzae*-type b en meningokokken C, hangt het succes van pneumokokkenconjugaatvaccins in hoge mate samen met het tegengaan van dragerschap (met als uiteindelijk effect eliminatie van de type-specifieke bacterie uit de populatie).¹⁶ Door verminderde circulatie van vaccinstammen en daarmee een verminderde kans op besmetting in de bevolking, ontstaat naast directe bescherming door beschermende antistoffen bij gevaccineerde individuen ook indirecte bescherming bij ongevaccineerde individuen (waaronder nog onvolledig gevaccineerde zuigelingen).¹⁷⁻¹⁹

Een kanttekening die hierbij gemaakt moet worden, is dat bij gevaccineerde jonge kinderen de plek in de neus-keelholte vaak ingenomen wordt door andere

typen-pneumokokken waardoor het totale pneumokokkendragerschap minder, of helemaal niet, afneemt; de zogeheten typevervanging.¹⁵ Toename van invasieve pneumokokkenziekte door deze vervangende niet-vaccintypen-pneumokokken heeft zich vooralsnog vooral voorgedaan in hoogrisicogroepen, zoals ouderen en mensen met een immuunstoornis; in de gewone bevolking is er slechts sprake van een beperkte toename.^{20,21}

Daarnaast zijn interacties tussen pneumokokken en andere bacteriën, onder andere *Staphylococcus aureus*, in de neus-keelholte aangetoond.⁵ Het is mogelijk dat beïnvloeding van pneumokokkendragerschap daar verschuivingen in de microbiële flora teweegbrengt.

Evaluatie van de effectiviteit van invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP

Op advies van de Gezondheidsraad is vaccinatie tegen pneumokokkenziekte opgenomen in het RVP, voor alle zuigelingen geboren na 31 maart 2006 op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden en met een herhalingsinjectie rond de leeftijd van 1 jaar (3+1-schema) met het destijds enige op de markt beschikbare (7-valente) pneumokokkenconjugaatvaccin. In dit hoofdstuk wordt de effectiviteit van de invoering van pneumokokkenvaccinatie geëvalueerd.

3.1 Opzet van de pneumokokkensurveillance in Nederland

Over de landelijke frequentie van pneumokokkenziekte in Nederland bestaat goede informatie met betrekking tot hersenvliesontsteking, afkomstig van het Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (NRBM). Daarnaast ontvangt het NRBM gegevens over bloedvergiftiging van 9 geselecteerde *sentinel*-laboratoria en 1 academisch centrum (gezamenlijke dekking: circa 25 procent van de bevolking). De gegevens in dit advies met betrekking tot invasieve pneumokokkenziekte (hersenvliesontsteking en/of bloedvergiftiging) zijn geschat op basis van extrapolatie van de gegevens van deze *sentinel*-laboratoria. Met ingang van 2006 ontvangt het NRBM – in het kader van monitoring van de pneumokokkenvaccinatie – ook landelijke gegevens over bloedvergiftiging bij gehospitaliseerde kinderen jonger dan 5 jaar. Er is geen rapportagesysteem voor registratie van niet-bacteriële longontsteking en middenoorontsteking.

Schattingen van de ziektelast door deze aandoeningen zijn gebaseerd op registraties door huisartsen en ziekenhuizen. Deze registraties leveren een zeer beperkt inzicht in het aandeel van de diverse pneumokokkentypen als in het totaal aantal ziekteverwekkers. Het vaststellen van het aandeel van pneumokokken – en in het bijzonder specifieke serotypen – in het veroorzaken van niet-bacteriële longontsteking en middenoorontsteking, is lastig vanwege het ontbreken van niet-invasieve methoden voor het vaststellen van de verwekkers.

Bij de interpretatie van de gegevens over de incidentie van pneumokokkenziekte moeten enkele kanttekeningen worden gemaakt. Ten eerste is de follow-up na vaccinatie nog relatief kort: twee volledige jaarcohorten zuigelingen hebben het volledige vaccinatieschema inmiddels afgerond. Ten tweede introduceert extrapolatie van gegevens uit de *sentinel*-laboratoria naar de hele bevolking enige mate van onzekerheid. Ten derde zijn er natuurlijke fluctuaties beschreven in het voorkomen van pneumokokkenserotypen.^{22,23}

Deze kanttekeningen maken interpretatie van de gegevens lastig. Eventuele verschillen in serotypeverdeling voor en na invoering kunnen niet zonder meer aan de invoering van het vaccin worden toegeschreven. Om de invloed van natuurlijke fluctuaties te verkleinen, heeft de commissie ervoor gekozen om niet de jaarlijkse incidentie van pneumokokkenziekte weer te geven, maar om gegevens voor de periode van invoering van vaccinatie (juni 2004-juni 2006) *gepoold* te vergelijken met gegevens van na invoering (juli 2006-september 2009).

3.2 Bescherming tegen ziekte door vaccintypen

3.2.1 *Gevaccineerde kinderen*

De vaccinatiegraad voor het volledige 3+1-schema is hoog: 94,4 procent.²⁴ Uit gegevens van het NRBM blijkt bij kinderen jonger dan 2 jaar een sterke afname van hersenvliesontsteking veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken; concreet: van circa 11,5 gevallen per 100 000 in de periode voor invoering van het vaccin naar 2,2 per 100 000 in periode erna. De geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken bij kinderen jonger dan 2 jaar nam af van circa 24,8 naar 5,2 gevallen per 100 000. Er deden zich bij gevaccineerde kinderen 7 gevallen van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen pneumokokken voor; 1 na afronding van het volledige schema (serotype 19F) en 6 onvolledig gevaccineerde kinderen (2x serotype 6B; 1x 9V; 1x 18C; 1x 19F; 1x 23F). Er zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar over het effect van invoering van pneumo-

kokkenvaccinatie op niet-bacteriële longontsteking en middenoorontsteking.

3.2.2 *Indirect effect in de bevolking*

Een belangrijk neveneffect van vaccinatie met een pneumokokkenconjugaatvac-
cin is het verminderen van dragerschap van vaccintypen-pneumokokken in de
neus-keelholte bij gevaccineerde individuen en daardoor verminderde versprei-
ding in de bevolking.⁽¹⁴⁾ Door de verminderde circulatie van de vaccintypen-
pneumokokken neemt het risico op ziekte in de bevolking af: een zogeheten indi-
rect effect. In de Verenigde Staten werd na invoering van de pneumokokkenvac-
cinatie een snel en sterk indirect effect in de bevolking gezien (zie kader,
bladzijde 41-42).

Hoe valt deze indirecte bescherming in Nederland uit, 3 jaar na invoering van
pneumokokkenvaccinatie? De geschatte landelijke incidentie van invasieve
pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken bij personen ouder dan
2 jaar bedroeg in de periode voor invoering 6,8 gevallen per 100 000 personen en
in de periode na invoering 5,8 per 100 000 personen. In de leeftijdsgroep ouder
dan 65 jaar – een voor pneumokokkeninfecties kwetsbare groep – bedroeg de
geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door vaccin-
typen 28,8 per 100 000 personen in de prevaccinatie periode en 22,5 per 100 000
daarna.

3.2.3 *Conclusie*

Op grond van deze gegevens concludeert de commissie dat invoering van het
7-valente pneumokokkenvaccin in het RVP heeft geleid tot een sterke afname bij
jonge kinderen van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccinty-
pen-pneumokokken; ook heeft de invoering geleid tot enige bescherming in de
ongevaccineerde bevolking, vooral in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder. De
commissie is van mening dat de follow-up nog te kort is om het volledige effect
te kunnen beoordelen. Mogelijk valt in de toekomst nog meer gezondheidswinst
in de ongevaccineerde bevolking te verwachten.

3.3 Typevervanging

3.3.1 *Gevaccineerde kinderen*

Een zorg rondom vaccinatie tegen pneumokokken is de mogelijke vervanging door typen die niet in het vaccin zijn opgenomen.²⁵ Uit onderzoek is gebleken dat na vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccin het dragerschap van niet-vaccintypen-pneumokokken in de neus-keelholte toeneemt.¹⁵

Leidt deze toename van niet-vaccintypen-pneumokokken in de neus-keelholte ook tot meer pneumokokkenziekte door deze typen bij jonge kinderen in Nederland?

De geschatte landelijke totale incidentie van invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen jonger dan 2 jaar nam af van 36,5 naar 18,5 gevallen per 100 000 kinderen. De geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken bedroeg bij kinderen jonger dan 2 jaar circa 11,7 per 100 000 in de periode voor invoering en circa 13,3 gevallen per 100 000 kinderen na invoering van het vaccin.

De landelijke totale incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door pneumokokken ongeacht het serotype, daalde van 15,5 tot 8,1 gevallen per 100 000 kinderen. De landelijke incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door niet-vaccintypen-pneumokokken bedroeg bij kinderen jonger dan 2 jaar in de periode voor invoering van het vaccin 3,9 gevallen per 100 000 kinderen en in de periode erna 5,9 per 100 000 kinderen.

3.3.2 *Rest van de bevolking*

Gezien de toename van niet-vaccintypen-pneumokokken in de neus-keelholte bij gevaccineerde kinderen, is een toename van circulatie van niet-vaccintypen-pneumokokken in de bevolking voor de hand liggend. Zijn er inderdaad aanwijzingen dat een toename van circulatie van niet-vaccintypen-pneumokokken tot een toename van ziekte door deze typen in de bevolking heeft geleid? Uit de gegevens van het NRBM blijkt vooralsnog niet dat er sprake is van een sterke toename van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken in de gehele ongevaccineerde bevolking.

De geschatte landelijke totale incidentie van pneumokokkenziekte ongeacht het serotype bedroeg in de bevolkingsgroep ouder dan 2 jaar 15,1 in de periode vóór invoering en 14,8 per 100 000 personen in de periode erna. Voor de leef-

tijdsgroep 65 jaar en ouder nam de geschatte landelijke incidentie van totale invasieve pneumokokkenziekte af van 60,9 naar 56,1 per 100 000 personen.

De geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door niet-vaccintypen-pneumokokken bij personen ouder dan 2 jaar, bedroeg in de periode voor invoering circa 8,3 gevallen per 100 000 en na invoering 9,4 per 100 000 personen. In de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder bedroeg de geschatte landelijke incidentie 32,0 vóór en 33,6 gevallen per 100 000 personen na invoering van de vaccinatie.

Bij bovenstaande getallen moet worden opgemerkt dat uit onderzoek naar het voorkomen van serotypen in de tijd, natuurlijke fluctuaties in het voorkomen van serotypen zijn beschreven.^{22,23} Ook hier geldt dat de waargenomen toenames van ziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken het gevolg kunnen zijn van natuurlijke fluctuaties. Aangezien het presenterend ziektebeeld in de leeftijdsgroep ouder dan 65 jaar vooral *bacteriëmie* betreft (al dan niet gepaard gaande met longontsteking), kan een en ander ook het gevolg zijn van veranderingen in de ziekenhuispraktijk. Verhoogde bewustwording door invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP en de start van een grootschalig onderzoek onder personen van 65 jaar en ouder met een nieuwe 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, kunnen hieraan een bijdrage hebben geleverd.

3.3.3 Conclusie

De commissie concludeert dat er beperkte aanwijzingen zijn voor typevervanging bij gevaccineerde kinderen (voor typevervanging in de totale ongevaccineerde bevolking zijn er geen duidelijke aanwijzingen). De netto afname van invasieve pneumokokkenziekte in de bevolking is vooralsnog in Nederland minder groot dan in de Verenigde Staten. Mogelijke verklaringen voor de waargenomen verschillen zijn: verschillen in dekkingsgraad van het vaccin; de inzet in de Verenigde Staten van een inhaalcampagne voor kinderen tot 5 jaar; en natuurlijke fluctuaties in de tijd die verschillend is per geografische regio.

3.4 Bijwerkingen

Rondom PCV7 is een zeer uitgebreide database van veiligheidsgegevens opgebouwd; wereldwijd zijn meer dan 250 miljoen doses toegediend. In het huidige RVP wordt de pneumokokkenvaccinatie gelijktijdig gegeven met de DaKTP-Hib-vaccinatie en bij sommige kinderen met de DaKTP-Hib-HepB-vaccinatie.

Dit maakt onderzoek naar bijwerkingen van individuele vaccins lastig. Uit onderzoek van het RIVM blijkt dat de toevoeging van de pneumokokkenvaccinatie aan het RVP niet heeft geleid tot een toename van meldingen van bijwerkingen.^{26,27}

In het najaar van 2009 zijn drie kinderen, die vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma kregen, tussen de 1,5 en 11 dagen na vaccinatie overleden; 2 van de 3 overleden kinderen kregen een vaccinatie tegen pneumokokken en een DaKTP-Hib-HepB-vaccinatie; het 3^e kind kreeg een vaccinatie tegen pneumokokken en een DaKTP-Hib-vaccinatie. De drie pneumokokkenvaccins waren afkomstig uit dezelfde partij. Aangezien een dergelijke situatie zowel zou kunnen duiden op een verband met vaccinatie als op een ongelukkige samenloop van omstandigheden, heeft een gedetailleerd onderzoek naar de doodsoorzaak van de 3 kinderen en de gebruikte vaccins plaatsgehad. De conclusie van het onderzoek – uitgevoerd door het RIVM en getoetst door een onafhankelijke commissie van externe deskundigen – is dat een relatie tussen het overlijden en de vaccinatie onwaarschijnlijk is. Uit aanvullend product- en veiligheidsonderzoek van de partij pneumokokkenvaccins door een onafhankelijk onderzoekslaboratorium en de fabrikant bleek de partij aan de alle specificaties en veiligheidseisen te voldoen (schriftelijke mededeling RIVM).

3.5 Resterende ziektelast

Met het beschikbaar komen van nieuwe pneumokokkenvaccins met grotere dekking van pneumokokkentypen rijst de vraag tegen welke pneumokokkentypen aanvullende bescherming wenselijk is in Nederland. Hierbij moet niet alleen rekening worden gehouden met de omvang maar ook met de ernst van de ziektelast en met mogelijke andere serotype-specifieke aspecten, zoals antibioticaresistentie.

Het nu gebruikte 7-valente pneumokokkenvaccin is vooral gebaseerd op de serotypeverdeling bij invasieve infecties en de situatie met betrekking tot antibioticaresistentie in de Verenigde Staten. Vóór invoering van de pneumokokkenvaccinatie bedroeg de dekking van het huidige 7-valente vaccin in Nederland circa 69 procent van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan 2 jaar in vergelijking met 80 procent in de Verenigde Staten (zie kader, bladzijde 41-42).^{6,8}

Zoals gezegd, bedroeg de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door typen die niet zijn opgenomen in het huidige 7-valente vaccin in de periode na invoering van de pneumokokkenvaccinatie circa 13 gevallen per 100 000 kinde-

ren jonger dan 2 jaar en circa 9 gevallen per 100 000 personen in de rest van de bevolking. De belangrijkste serotypen die niet zijn opgenomen in het huidige vaccin en die nu nog invasieve pneumokokkenziekte veroorzaken bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn, in afnemende mate van belangrijkheid: serotypen 7F, 1, 10A, 33F, 19A en 22F. Bij personen ouder dan 2 jaar gaat het om de serotypen 7F, 1, 8, 3, 19A, 22F. De periode van follow-up en het aantal gevallen is vooralsnog te gering om uitspraken te doen over verschuivingen in specifieke serotypen tussen de periode voor en na invoering van pneumokokkenvaccinatie.

In de Verenigde Staten en andere landen is in de periode na invoering van het 7-valente vaccin een stijging van pneumokokkenziekte door serotype 19A gezien.²⁸ De rol van het 7-valente vaccin is op basis van ecologisch onderzoek echter moeilijk vast te stellen. Er is ook een toename van invasieve pneumokokkenziekte door type 19A beschreven in landen waar pneumokokkenvaccinatie niet is ingevoerd, bijvoorbeeld Zuid-Korea.²⁹ Mogelijk speelt selectiedruk door antibioticaresistentie een rol, aangezien het veelal multiresistente stammen betreft. Toch is het niet onwaarschijnlijk dat vaccinatie eveneens een rol speelt, aangezien in gerandomiseerd, gecontroleerd dragerschaponderzoek een toename van dragerschap van serotype 19A bij gevaccineerde kinderen is beschreven.^{3,30} In een recent onderzoek in Noorwegen – een land met een relatief laag antibioticagebruik en antibioticaresistentieniveau – werd een toename van ziekte door onder andere serotype 19A in de bevolking gezien in de periode na invoering van het 7-valente vaccin (in een 2+1-schema).³¹

Onderzoek in Duitsland naar de ernst en de mortaliteit van de infecties bij jonge kinderen met de verschillende serotypen duidt op een verhoogd risico op een ernstig beloop van serotype 7F.³² Uit een soortgelijk onderzoek in Denemarken onder oudere kinderen en volwassenen blijkt dat – van de bovengenoemde in Nederland voorkomende serotypen – de serotypen 3, 10A en 19A geassocieerd zijn met een relatief hoge mortaliteit.³³

Er is in Nederland tot op heden geen sprake van invasieve pneumokokkenziekte door specifieke multiresistente stammen. Dit komt wel voor in andere landen, vooral in landen waar het antibioticagebruik hoog is.

Het vaststellen van het aandeel van pneumokokken – en in het bijzonder specifieke serotypen – in het veroorzaken van niet-bacteriële longontsteking en middenoorontsteking in Nederland is lastig vanwege het ontbreken van niet-invasieve methoden voor het vaststellen van de verwekkers.

In de internationale literatuur is beschreven dat serotype 1 en 3 geassocieerd zijn met het voorkomen van een gecompliceerde longontsteking en pleuraal empyeem.³⁴

De belangrijkste 5 verwekkers van middenoorontsteking in een Fins onderzoek waren in volgorde van belangrijkheid: serotype 23F, 19F, 6B, 6A, en 19A.³⁵ In een Israëlish onderzoek naar het ziekmakend vermogen van verschillende serotypen waren de volgende serotypen sterk geassocieerd met middenoorontsteking: 1, 3, 5, 12F, 19A en 19F.³⁶

De commissie concludeert dat de pneumokokkentypen die niet zijn opgenomen in het huidige pneumokokkenvaccin jaarlijks nog altijd verantwoordelijk zijn voor circa 13 gevallen invasieve pneumokokkeninfecties per 100 000 kinderen jonger dan 2 jaar en circa 9 gevallen per 100 000 personen in de rest van de bevolking.

3.6 Pneumokokkendragerschap

De commissie heeft inzage gekregen in nog ongepubliceerde resultaten van een recent dragerschaponderzoek in Nederland uitgevoerd door het Universitair Medisch Centrum Utrecht in opdracht van het Nederlands Vaccin Instituut*, waarbij de mate van pneumokokkendragerschap vergeleken is tussen een cohort jonge kinderen en hun ouders 3 jaar na invoering van de pneumokokkenvaccinatie én een historisch cohort van niet-gevaccineerde kinderen en hun ouders.

Uit deze gegevens blijkt dat het dragerschap van vaccintypen-pneumokokken bij zowel de kinderen als de ouders aanzienlijk is afgenomen; bij kinderen op de leeftijd van ongeveer 11 maanden van 38 procent (95% betrouwbaarheidsinterval** (BI) 33-44 procent) naar 8 procent (95% BI 5-11 procent); bij kinderen op de leeftijd van ongeveer 24 maanden van 36 procent (95% BI 30-41 procent) naar 4 procent (95% BI 3-7 procent); bij ouders van kinderen op de leeftijd van ongeveer 24 maanden en van 9 procent (95% BI 6-13 procent) naar 1 procent (95% BI 0-2 procent). Het dragerschap van niet-vaccintypen-pneumokokken

* Dit onderzoek werd mede gefinancierd door Wyeth, fabrikant van PCV7 en PCV13, in het kader van postmarketing onderzoek. Het betrof een *unrestricted grant*, waarbij de subsidiegever geen rol heeft in de opzet, analyse en de verslaglegging van het onderzoek.

** Een onderzoek beperkt zich meestal tot een kleinere groep in plaats van de hele populatie, een zogenaamde steekproef. Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in de studie gevonden waarden. De onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden de nauwkeurigheidsmarges of betrouwbaarheidsgrenzen genoemd. Hoe dichter die grenzen bij elkaar liggen, dus hoe kleiner het interval, des te nauwkeuriger is de schatting van het werkelijke effect.³⁷

nam toe: bij 11-maanden-oude kinderen van 29 procent (95% BI 24-34 procent) naar 39 procent (95% BI 34-44 procent); bij 24-maanden-oude kinderen van 30 procent (95% BI 25-35 procent) naar 45 procent (95% BI 40-50 procent); en bij ouders van 24-maanden-oude kinderen van 9 procent (95% BI 6-13 procent) naar 15 procent (95% BI 12-19 procent).³⁸ De meest gedragen niet-vaccintypen pneumokokken in de neus-keelholte bij kinderen van 24 maanden waren: serotypen 6A/6C, 11A en 19A.

Het afgenomen dragerschap van vaccintypen-pneumokokken bij kinderen en hun ouders in de periode na invoering van de vaccinatie wijst op een verminderde circulatie van pneumokokken in de bevolking. De klinische betekenis van de toename van circulatie van niet-vaccintypen-pneumokokken is nog onbekend.

3.7 Conclusie

Invoering van de pneumokokkenvaccinatie heeft geleid tot een sterke afname van pneumokokkenziekte bij jonge kinderen

Invoering van de pneumokokkenvaccinatie in het RVP heeft geleid tot een aanzienlijke gezondheidswinst bij jonge kinderen door een sterke afname van ernstige invasieve pneumokokkeninfecties door de in het vaccin opgenomen serotypen pneumokokken.

Indirecte effecten in bevolking

Invoering van de pneumokokkenvaccinatie voor zuigelingen in Nederland heeft ook geleid tot enige indirecte bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte in de ongevaccineerde bevolking. De duur van de follow-up is echter nog te kort voor een goede beoordeling; mogelijk neemt dit effect nog toe. Het indirecte effect is geringer dan – op basis van ervaring in de Verenigde Staten – werd verwacht; in de Verenigde Staten werd een snel, sterk indirect effect gezien na invoering van pneumokokkenvaccinatie (zie kader, bladzijde 41-42). Verschillen in het gezondheidszorgsysteem, de serotypeverdeling en de inzet van een inhaal-campagne in de Verenigde Staten liggen hieraan waarschijnlijk ten grondslag. Gezien deze verschillen is enige terughoudendheid met extrapoleren van gegevens uit Verenigde Staten naar de Nederlandse situatie geboden; het gebruik van gegevens uit bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk – dat meer overeenkomt met Nederland – geniet de voorkeur.

Invoering van de pneumokokkenvaccinatie heeft niet geleid tot duidelijke typevervanging

Er zijn aanwijzingen voor een geringe toename van invasieve pneumokokkenziekte bij gevaccineerde kinderen door serotypen die niet opgenomen zijn in het vaccin. Deze toename is gering in verhouding tot de afname van ziekte door vaccintypen. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor typevervanging in de totale ongevaccineerde bevolking. Wel is sprake van een lichte toename van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken; die toename kan het gevolg zijn van typevervanging, maar natuurlijke fluctuatie en een veranderde ziekenhuispraktijk vormen alternatieve verklaringen. Op basis van de huidige gegevens is nader onderscheid niet mogelijk.

Monitoring blijft van belang

Voor de beoordeling van directe en indirecte effecten van pneumokokkenvaccinatie is monitoring van invasieve en respiratoire (vooral niet-*bacteriële* longontsteking) pneumokokkenziekte in de bevolking van belang, ongeacht de keuze van het ingezette vaccin.

Verschillen tussen de Verenigde Staten en Nederland

Het 7-valente vaccin is in de Verenigde Staten (VS) ingevoerd in het vaccinatieprogramma voor zuigelingen in 2000 (met een inhaalcampagne voor kinderen tot 5 jaar). In de beginperiode was er sprake van vaccintekorten.³⁹ Er werd al snel een sterke afname van invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen gezien, maar ook in de ongevaccineerde populatie: de incidentie van totale invasieve pneumokokkenziekte bij ouderen in de leeftijdsgroep van 65-74 jaar was in de periode 2002-2003 afgenomen met 29 procent (95 % BI 21-36 procent) ten opzichte van periode 1998-1999; in de leeftijdsgroep van 75-84 jaar met 35 procent (95% BI 28-41 procent); en in de groep ouder dan 85 jaar met 28 procent (95% BI 19-36 procent).¹⁹

De opkomst van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken in de VS is beperkt, met uitzondering van het multiresistente serotype 19A.²⁸ De stijging in de VS door serotype 19A is in belangrijke mate te verklaren door de combinatie van een blijvend hoog antibioticumgebruik en de invoering van PCV7. Het ten gevolge van de invoering van PCV7 verdwijnen uit de circulatie van de belangrijkste serotypen die multiresistent waren, heeft aansluitend geresulteerd in een selectievoordeel voor de niet in het vaccin opgenomen antibioticumresistente serotypen, in het bijzonder serotype 19A.

Er zijn enkele duidelijke verschillen tussen de VS en de Nederlandse situatie, vooral wat de ziektelast bij jonge kinderen betreft. In de VS bedroeg de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte vóór invoering van het vaccin 188 gevallen per 100 000 bij kinderen jonger dan 2 jaar, in vergelijking met 35 per 100 000 in Nederland. Een mogelijke verklaring hiervoor zijn de verschillen in het gezondheidszorgsysteem – in het bijzonder de frequentie van bloedafname in de medische praktijk; in de VS is deze veel hoger dan in Nederland.⁴⁰ Hierdoor worden ook relatief mild verlopend pneumokokkeninfecties – waarbij geen sprake is van ziekenhuisopname – meegerekend. Wordt enkel de incidentie van pneumokokkenmeningitis vergeleken dan zijn beide landen meer vergelijkbaar.

Naast de ziektelast zijn er verschillen in de serotypeverdeling tussen beide landen. Het eerste 7-valente vaccin was meer gericht op de Amerikaanse situatie met een dekking van circa 80 procent van pneumokokkenziekte bij jonge kinderen versus 69 procent in Nederland.^{6,8} Bovendien zijn

het antibioticagebruik en de frequentie van antibioticaresistentie in Nederland veel lager.

Incidentiecijfers, serotypeverdeling en antibioticagebruik in Nederland komen meer overeen met die in het Verenigd Koninkrijk (VK).⁴¹ In het VK is een gereduceerd schema met 2 primaire vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een herhalingsinjectie op de leeftijd van 13 maanden ingevoerd in september 2006. Tevens was er een inhaalcampagne voor kinderen tot de leeftijd van 2 jaar.⁴² Helaas zijn nog maar beperkte gegevens beschikbaar.⁴³

Het aantal ziektegevallen van invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken bij kinderen jonger dan 2 jaar bedroeg in het VK in het epidemiologisch jaar van juni 2005 tot juni 2006 circa 300 gevallen, en van juni 2008 tot juni 2009 circa 30 gevallen. Tevens nam het aantal ziektegevallen veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking af: van circa 1 600 gevallen tot circa 800 gevallen bij personen ouder dan 5 jaar. Echter, het aantal ziektegevallen door niet-vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking nam in het VK toe: van 2 200 naar 3 700 gevallen bij personen ouder dan 5 jaar. De bijbehorende incidentiecijfers zijn niet beschikbaar.

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van pneumokokkenvaccins

Ontwikkelingen op het gebied van pneumokokkenvaccins volgen elkaar snel op. In dit hoofdstuk worden de beoordelingseisen voor registratie van nieuwe pneumokokkenvaccins – opgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) – besproken. Ook komen de belangrijkste ontwikkelingen rondom nieuwe pneumokokkenvaccins aan bod.

4.1 Beoordelingseisen voor nieuwe vaccins

Idealiter worden de werkzaamheid en bijwerkingen van nieuwe vaccins onderzocht in placebogecontroleerd klinisch onderzoek. Dergelijk onderzoek met nieuwe pneumokokkenvaccins wordt bemoeilijkt door zowel ethische als praktische aspecten. Volgens internationale richtlijnen zoals de Verklaring van Helsinki is placebogecontroleerd onderzoek niet aanvaardbaar als er een bewezen effectief vaccin beschikbaar is.⁴⁴ Voor direct vergelijkend onderzoek, waarin het nieuwe vaccin met het oude vaccin wordt vergeleken op klinische effecten, moeten de onderzoeksgroepen zeer groot zijn om relevante verschillen tussen beide vaccins aan te kunnen tonen, aangezien verwacht wordt dat de verschillen tussen de vaccins (zeer) klein zijn (vooral voor de serotypen die in beide vaccins aanwezig zijn).

Om bovenstaande problemen het hoofd te bieden wordt gebruik gemaakt van zogeheten intermediaire eindpunten. In de statistische literatuur wordt de volgende hiërarchie voor eindpunten voorgesteld: 1) de klinische uitkomstmaat;

2) een *surrogate of protection* waarmee het gehele effect van de interventie kan worden verklaard; 3) een *correlate of protection* waarvan het aannemelijk is dat dat het klinische eindpunt voorspelt.⁴⁵ Het op basis van statistische modellen vaststellen van een *correlate of protection* voor invasieve pneumokokkenziekte door individuele serotypen is moeilijk door de diversiteit aan serotypen.

4.1.1 WHO-criteria

De WHO heeft in 2005 toetsingscriteria voor de beoordeling van nieuwe pneumokokkenvaccins opgesteld en – met meer nadruk op beoordeling van de functionaliteit van de antistofniveaus – bevestigd in 2008.^{46,47} Europese registratie van nieuwe pneumokokkenvaccins vindt plaats aan de hand van deze criteria. De volgende criteria worden door de WHO aanbevolen om te beoordelen of een nieuw vaccin in werkzaamheid niet onderdoet voor een bestaand, geregistreerd vaccin (non-inferioriteit):

- 1 IgG-antistofniveaus bepaald met ELISA (*enzyme-linked immuno sorbent assay*) in sera die 4 weken na de 3^e dosis van de primaire serie van het standaard 3+1-schema verzameld zijn, worden beschouwd als het optimale eindpunt.
- 2 Een enkelvoudige referentiewaarde voor deze IgG-antistofniveaus, 0,35 µg/ml, wordt aanbevolen voor alle pneumokokkenserotypen.
- 3 Bij beoordeling van een nieuw vaccin vindt bij proefpersonen bij voorkeur een directe vergelijking plaats met een geregistreerd vaccin.
- 4 Bij vergelijking met het geregistreerde vaccin wordt het percentage *responders* boven de referentiewaarde gebruikt als criterium voor non-inferioriteit. Non-inferioriteit voor elk van de 7 overlappende serotypen is wenselijk, maar niet noodzakelijk. Non-inferioriteit voor serotypen die niet zijn opgenomen in het geregistreerde vaccin kan worden beoordeeld door het aantal *responders* voor elk van de nieuwe serotypen te vergelijken met het gemiddelde aantal *responders* voor de 7 overlappende serotypen.
- 5 Beoordeling van additionele gegevens over de functionaliteit van de antistoffen bepaald door middel van OPA (*opsonofagocytic assay*, dat wil zeggen de mate waarin vernietiging of fagocytose van de bacterie vergemakkelijkt wordt) gemeten 4 weken na de derde dosis van de primaire serie van het standaard 3+1-schema; vanwege het ontbreken van een referentiewaarde, wordt het percentage *responders* boven een afkapwaarde van 1:8 voorgesteld.
- 6 Aantonen van immunologisch geheugen (bijvoorbeeld door beoordeling van antistofniveaus na toediening van een herhalingsdosis).

4.1.2 Opmerkingen bij de WHO-criteria

Een belangrijke praktische overweging bij de formulering van de zojuist genoemde WHO-criteria is het belang van internationale standaardisering. Vanuit wetenschappelijk oogpunt zijn hierbij enkele kanttekeningen te plaatsen.

De WHO heeft IgG-antistofniveaus van 0,35 µg/ml gemeten met een 2^e generatie-ELISA vastgesteld als referentiewaarde gecorreleerd aan bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte. Het percentage *responders* boven deze referentiewaarde is door de WHO in 2003 als primair eindpunt gekozen. Een ELISA is een goed te standaardiseren test, maar – zoals elke test – is ook een ELISA onderhevig aan veranderingen. Inmiddels is er een 3^e generatie-ELISA waarbij een extra 22F adsorptie-stap is toegevoegd om de specificiteit te vergroten. *Bridging* tussen laboratoria die gebruik maken van deze 3^e generatie-ELISA met de referentietest van de WHO is daarom noodzakelijk.

De gehanteerde referentiewaarde voor antistofniveaus van 0,35 µg/ml is een vrij grove maat, waarbij geen rekening wordt gehouden met verschillen per serotype of tussen populaties. Deze referentiewaarde is bepaald op grond van de gecombineerde resultaten van 3 grootschalige trials, 2 in de Verenigde Staten en 1 in Zuid Afrika.⁴⁸ De grens van 0,35 µg/ml is geen maat voor individuele bescherming en kan dan ook formeel niet worden beschouwd als een *correlate of protection*; 0,35 µg/ml kan echter wel worden gehanteerd voor de beoordeling van nieuwe pneumokokkenvaccins. Er is geen referentiewaarde vastgesteld voor andere eindpunten als longontsteking, middenoorontsteking en dragerschap. Met de OPA meet men de functionaliteit van de antistoffen. Echter, vanwege het ontbreken van een goede internationale standaard en de vooralsnog aanzienlijke variabiliteit tussen laboratoria wordt de OPA als minder precies beschouwd. Er wordt gewerkt aan standaardisering van de OPA; in de toekomst kan de OPA mogelijk als primair eindpunt worden gebruikt.⁴⁷ Het verband tussen de uitslag in de OPA en de klinische werkzaamheid is nog niet precies vastgesteld in gericht onderzoek; vooralsnog ontbreekt een referentiewaarde die samenhangt met bescherming. De interpretatie van de OPA is dus nog onduidelijk. Voor sommige serotypen correleert een ELISA van 0,35 µg/ml met een OPA-niveau van $\geq 1:8$. Daarom beveelt de WHO aan deze grens te hanteren.

4.2 Pneumokokkenvaccinatie en influenza

Recent is het inzicht ontstaan dat bij de ernstige grieppandemie van 1918-1919 (en waarschijnlijk ook bij latere minder ernstige pandemieën) een belangrijk deel

van de sterfte veroorzaakt werd door longontsteking ten gevolge van een bacteriële infectie, waaronder pneumokokkeninfectie.^{49,50} Het gaat hierbij om bacteriële superinfectie van het door infectie met influenzavirus ontstoken longweefsel. Bij de recente pandemie van influenza A/H1N1 in 2009 bleek uit onderzoek in de Verenigde Staten dat bij 29 procent van de ziektegevallen met een fatale afloop, sprake was van een bacteriële longinfectie, waarvan in circa de helft met een pneumokok.⁵¹

Pneumokokkenvaccinatie bij kinderen kan via verminderde circulatie van vaccintypen-pneumokokken en indirecte bescherming in de bevolking, een gunstig effect hebben op het verloop van een (eventuele) pandemie van influenza.

4.3 Nieuwe 'méér-valente' pneumokokkenvaccins

Het huidige vaccin omvat 7 serotypen (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, en 23F) en heeft een gemuteerd difterietoxine als dragereiwit CRM197 (Prevenar®, Wyeth). Het 7-valente vaccin is toegelaten door de EMA en in Nederland geregistreerd, met als indicatiegebied bescherming van invasieve pneumokokkenziekte, longontsteking en middenoorontsteking bij kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 5 jaar.

Er zijn in de loop der tijd verschillende 'méér-valente' vaccins ontwikkeld en onderzocht: 2 hiervan zijn inmiddels geregistreerd door de EMA en op de Nederlandse markt beschikbaar gekomen (tabel 1).

4.3.1 10-Valent vaccin

Dit betreft een 10-valent-pneumokokkenconjugaatvaccin (Synflorix®, GlaxoSmithKline) dat de 7 serotypen uit het bestaande 7-valente vaccin bevat onder toevoeging van serotype 1, 5, en 7F. Naast de opgenomen extra serotypen verschilt dit vaccin van het huidige vaccin in het gebruik van dragereiwit. In PCV10 zijn 8 van de 10 serotypen gekoppeld aan het dragereiwit proteïne-D, afkomstig van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*-bacterie; 2 serotypen, 18C en 19F, zijn gekoppeld aan respectievelijk tetanustoxoid en difterietoxoid vanwege gebleken beperkte werkzaamheid bij koppeling aan proteïne-D.

Daarnaast leek in een studie het proteïne-D-dragereiwit een beschermend effect te hebben op middenoorontsteking veroorzaakt door de *Haemophilus influenzae*-bacterie.

PCV10 is geregistreerd voor bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte en middenoorontsteking door pneumokokken voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 2 jaar in een 3+1-schema.

4.3.2 13-Valent vaccin

Dit betreft een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar13®, Wyeth) dat de 7 serotypen uit het bestaande 7-valente vaccin bevat onder toevoeging van serotype 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A. PCV13 is een opvolgvaccin van het huidige 7-valente vaccin: alle 13 serotypen zijn gekoppeld aan hetzelfde dragereiwit CRM197. PCV13 is geregistreerd voor bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte, longontsteking en middenoorontsteking door pneumokokken voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 5 jaar in een 3+1-schema. PCV13 is tevens geregistreerd voor gebruik in een 2+1-schema bij invoering in een publiek vaccinatieprogramma voor zuigelingen.

4.4 Mogelijke toekomstige vaccins

Pneumokokkenvaccins met beperkte serotypedekking vormen vanwege het risico van typevervanging, niet de ideale oplossing. Het uitbreiden van conjugaatvaccins met meer serotypen is echter niet onbeperkt mogelijk. Daarnaast lijken ze niet de ideale oplossing gezien de verschuivingen in serotypeverdeling in de neus-keelholte en de eventuele gevolgen hiervan voor pneumokokkenziekte. Op den duur zullen alternatieven voor pneumokokkenconjugaatvaccins mogelijk nodig zijn, bijvoorbeeld pneumokokkenvaccins gebaseerd op eiwitten in plaats van op kapselsuikers. Dergelijke vaccins zijn momenteel in ontwikkeling en dus nog niet beschikbaar.

4.5 Onderzoek naar pneumokokkenconjugaatvaccinatie bij volwassenen

Pneumokokkenconjugaatvaccins zijn niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen. Een aanzienlijk deel van de ziektelast door pneumokokken treedt echter op bij ouderen in de vorm van *community acquired pneumonia* (CAP).

Op dit moment wordt in Nederland een grootschalig onderzoek (n=85 000, waarvan de helft wordt gevaccineerd met PCV13) uitgevoerd naar het effect van PCV13 op het voorkomen van CAP door vaccintypen-pneumokokken bij ouderen (CAPITA-onderzoek). De omvang van het onderzoek met circa 42 500 gevaccineerde ouderen met PCV13 na januari 2010, kan gevolgen hebben voor de beoordeling van de indirecte effecten van invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP.

Tabel 1 Samenstelling van pneumokokkenvaccins.

Vaccin	Serotypen	Dragereiwit	Vaccinatieschema	Indicatiegebied
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197	3+1 2+1, bij opname in publiek programma	Invasieve pneumokokkenziekte Longontsteking Middenoorontsteking
PCV10	PCV7 + 1, 5, 7F	Proteïne-D Tetanustoxoid (18C) Difterietoxoid (19F)	3+1	Invasieve pneumokokkenziekte Middenoorontsteking
PCV13	PCV7 + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	CRM197	3+1 2+1, bij opname in publiek programma	Invasieve pneumokokkenziekte Longontsteking Middenoorontsteking

Toetsingscriteria voor het RVP

De Gezondheidsraad heeft criteria opgesteld voor opname van een vaccinatie in een publiek programma. In dit advies ligt echter niet de vraag voor of pneumokokkenvaccinatie al dan niet moet worden opgenomen in het programma.¹ De vraag is of de in het vorige hoofdstuk beschreven nieuw beschikbare gekomen pneumokokkenconjugaatvaccins – PCV10 en PCV13 – geschikt zijn om gebruikt te worden voor vaccinatie tegen pneumokokkenziekte in een publiek programma – het RVP – en of daarbij aan één van beide vaccins de voorkeur moet worden gegeven. De minister heeft de Gezondheidsraad gevraagd langs welke weg beoordeling van deze nieuwe vaccins dient te geschieden.

Onderstaand wordt ingegaan op het bestaande beoordelingskader voor opname van vaccinaties in het RVP.

In het advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma; naar een programma voor alle leeftijden* heeft de Gezondheidsraad een beoordelingskader inclusief zeven criteria opgesteld voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel 2). De zeven criteria zijn geformuleerd met het oog op het beschermen van de gehele bevolking en van groepen daarbinnen waarbij bescherming prioriteit heeft (risicogroepen). Het beoordelingskader en de zeven criteria maken systematische bespreking mogelijk van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties in het RVP. De criteria vormen echter geen algoritme waar het antwoord op de vraag over opname in het RVP eenvoudig uit

komt rollen. Elk criterium behoeft een gedegen beoordeling van de wetenschappelijke literatuur en de daaruit voortvloeiende argumenten.

Tabel 2 Criteria voor opname van vaccinatie van een bepaalde groep in een publiek programma.⁵²

Ernst en omvang van de ziektelast

1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:

- de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
- de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:

- het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
- de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.

3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

Gebruik van de RVP-criteria voor beoordeling van de nieuwe pneumokokkenvaccins

In dit hoofdstuk worden de nieuwe pneumokokkenvaccins – PCV10 en PCV13 – beoordeeld aan de hand van de in het vorige hoofdstuk besproken toetsingscriteria.

6.1 Overgang naar een nieuw pneumokokkenvaccin binnen het RVP

In het advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma van alle leeftijden* is pneumokokkenvaccinatie van zuigelingen (opnieuw) getoetst aan de door de Gezondheidsraad opgestelde zeven criteria.⁵² Daarbij werd aanbevolen om te overwegen over te gaan op een vaccin met een grotere dekkinggraad dan het huidige vaccin, wanneer een dergelijk vaccin beschikbaar komt. Dergelijke vaccins zijn nu inderdaad beschikbaar.

Beoordeling van eventuele overgang naar een van de nieuwe vaccins kan plaatsvinden door toetsing aan dezelfde criteria. Omdat hier niet de opname van vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkenziekte als zodanig ter discussie staat, kan de beoordeling beknopter zijn. Nu hoeft bijvoorbeeld niet beoordeeld te worden of pneumokokkenziekte een volksgezondheidsprobleem vormt (criterium 1). Ook is de prikbelasting bij de nieuwe vaccins niet anders dan bij het huidige vaccin, zodat de aanvaardbaarheid van vaccinatie (criteria 4 en 5), bij gebleken effectiviteit en veiligheid, geen issue is. Ook beoordeling van de prioriteit ten opzichte van andere publieke vaccinatieprogramma's (criterium 7) is op dit moment niet aan de orde. De beoordeling van de twee nieuwe vaccins kan

zich dus vooral richten op de vraag of deze vaccins geschikt zijn én op de verschillen tussen beide vaccins. Met betrekking tot de geschiktheid zijn vooral beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid (criteria 2, 3 en 6) van belang. Waar het gaat om de verschillen tussen beide nieuwe vaccins speelt, naast genoemde criteria, beoordeling van de resterende ziektelast een rol (criterium 1).

6.2 Ernst en omvang van de te voorkomen ziektelast (criterium 1)

Doel van het RVP is de bevolking door vaccinatie te beschermen tegen ernstige infectieziekten. In eerdere adviezen concludeerde de Gezondheidsraad dat vaccinatie tegen invasieve pneumokokkenziekte voldoet aan de criteria voor opname in het RVP.^{1,2}

Pneumokokken kunnen diverse ziektebeelden veroorzaken, die in ernst variëren. Eerder definieerde de Gezondheidsraad als doel van pneumokokkenvaccinatie om bescherming te bieden tegen invasieve ziekten: hersenvliesontsteking; bloedvergiftiging; en bacteriële longontsteking.

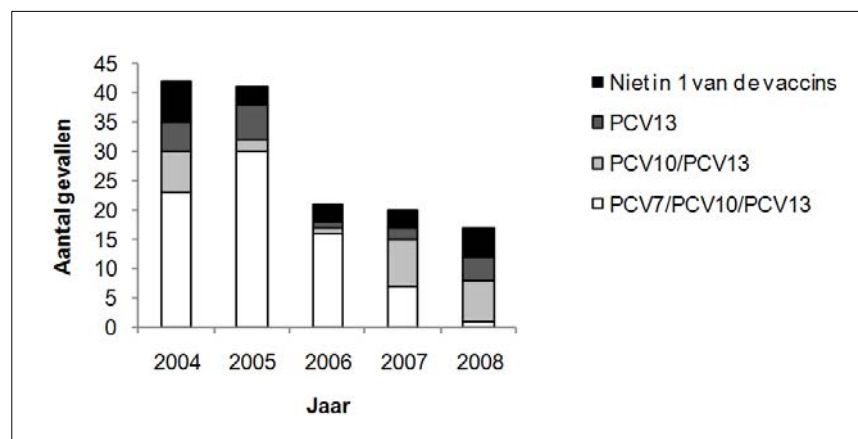
Hoe moet de eventuele bescherming tegen andere presentatievormen zoals niet-bacteriële longontsteking en middenoorontsteking beoordeeld worden? Ook niet-bacteriële longontsteking kan bij jonge kinderen een ernstig beloop hebben en gaat vaak gepaard met ziekenhuisopname. Daarom benoemt de commissie nu als doel van pneumokokkenvaccinatie: de preventie van door pneumokokken veroorzaakte hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking. Bescherming tegen middenoorontsteking vormt naar het oordeel van de commissie geen primaire indicatie voor een publiek vaccinatieprogramma; weliswaar komt deze aandoening veel voor, maar de ernst van de ziekte is in het algemeen beperkt. De door vaccinatie met betrekking tot middenoorontsteking te behalen gezondheidswinst vormt vanzelfsprekend wel een relevante bonus.

Eerdere beoordeling van de ziektelast door pneumokokkenziekte en de mogelijkheden van preventie door vaccinatie is gebaseerd op de werkzaamheid van het huidige vaccin tegen 7 veel voorkomende pneumokokkenserotypen. Beide nieuwe pneumokokkenvaccins hebben een bredere werkzaamheid dan het huidige vaccin. In PCV10 zijn 3 extra pneumokokkenserotypen vertegenwoordigd (1, 5, 7F); in PCV13 6 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).

Bij vergelijking van beide nieuwe vaccins is de beoordeling van de ziektelast veroorzaakt door de extra serotypen, van belang. Het geschatte landelijke aantal ziektegevallen van invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen onder de 2 jaar door de 3 extra serotypen in PCV10, bedroeg in 2008 circa 28 gevallen; voor de

6 extra serotypen in PCV13 ging het in 2008 om circa 44 gevallen. Figuur 2 laat voor de periode 2004-2008 het jaarlijkse aantal door de *sentinel*-laboratoria gerapporteerde gevallen van hersenvliesontsteking en/of bacteriëmie zien bij kinderen jonger dan 2 jaar veroorzaakt door pneumokokkentypen vertegenwoordigd in het huidige en beide nieuwe vaccins. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit niet vertaald kan worden in 100 procent bescherming tegen de typen opgenomen in de verschillende vaccins. Gezien de natuurlijke fluctuatie in het voorkomen van serotypen zijn deze aantallen bovendien gekenmerkt door enige mate van onzekerheid.

Vanwege het ontbreken van gegevens over het aandeel van specifieke pneumokokkenserotypen bij niet-bacteriële longontsteking, is het niet goed mogelijk om het aantal gevallen te schatten dat veroorzaakt wordt door de extra pneumokokkentypen in de nieuwe vaccins.



Figuur 2 Jaarlijks aantal gerapporteerde gevallen van meningitis en/of bloedvergiftiging door pneumokokkentypen vertegenwoordigd in PCV7, PCV10, PCV13 en overige serotypen bij kinderen jonger dan 2 jaar door *sentinel*-laboratoria (representatief voor circa 25 procent van de Nederlandse bevolking).

De commissie concludeert dat het in dit advies niet gaat om de beoordeling van pneumokokkenziekte als volksgezondheidsprobleem in bredere zin. Die beoordeling heeft eerder plaatsgevonden en heeft mede geleid tot opname van vaccinatie in het RVP. De commissie stelt zich achter de eerdere formulering van het doel van de vaccinatie, namelijk bescherming te bieden tegen invasieve ziektebeelden veroorzaakt door pneumokokkeninfectie: hersenvliesontsteking; bloedvergiftiging/sepsis; en bacteriële longontsteking. Gezien het soms ernstige beloop en frequente ziekenhuisopname bij niet-bacteriële longontsteking veroorzaakt door pneumokokkeninfectie bij jonge kinderen, ziet de commissie nu ook preventie van deze aandoening als doel van de vaccinatie. Bescherming tegen middenoorontsteking vormt naar het oordeel van de commissie geen primaire indicatie voor een publiek vaccinatieprogramma.

6.3 Effectiviteit: klinische gegevens (criterium 2)

Voor beide nieuwe vaccins moet worden beoordeeld of deze geschikt zijn voor het primaire doel van de pneumokokkenvaccinatie in het RVP: het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking door pneumokokken bij jonge kinderen.

Idealiter wordt vaccinatie beoordeeld op de mate waarin vaccinatie leidt tot minder ziekte in de bevolking. Zoals besproken in het voorgaande hoofdstuk is onderzoek naar de klinische effectiviteit echter moeilijk. Tabel 3 biedt een overzicht van lopend onderzoek met de nieuwe vaccins. Er zijn nog geen resultaten beschikbaar uit landen waar deze vaccins al zijn ingevoerd. In deze paragraaf worden de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van beide vaccins en voorlopervaccins besproken.

6.3.1 *Invasieve pneumokokkenziekte*

Er zijn nog geen resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van PCV10 met als eindpunt invasieve pneumokokkenziekte. Er zijn 2 onderzoeken gaande naar het effect van zowel een 3+1- als een 2+1-schema op invasieve pneumokokkenziekte (tabel 3). De eerste resultaten hiervan worden eind 2011 verwacht. Ook zijn geen resultaten beschikbaar van onderzoek naar de werkzaamheid van PCV13 met als eindpunt invasieve ziekte. Er is 1 onderzoek gaande naar het effect van PCV13 in een 3+1 schema op invasieve pneumokokkenziekte in Alaska. De eerste resultaten worden eind 2010 verwacht. Er zijn wel gegevens beschikbaar met PCV7 en een experimenteel 9-valent 'opvolg'-vaccin (PCV9; PCV7 plus serotypen 1 en 5), die beide belangrijke overeenkomsten vertonen

Tabel 3 Overzicht van belangrijke lopende onderzoeken naar de werkzaamheid van nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccins bij kinderen.⁵³

Studievaccin	Design	Controle-groep	Vaccinatie-schema	Eindpunt	N	Land	Afronding
PCV10	Cohort	-	2+1; 3+1	PCR ^a bevestigde diagnose IPD ^b	91 000	Finland	september 2011
	Cohort	-	2+1; 3+1	Middenoorontsteking, longontsteking en dragerschap van <i>H. influenzae</i> en <i>S. pneumoniae</i>	7 000	Finland	september 2011
		-	3+1	Community-acquired pneumonia en middenoorontsteking (subset) veroorzaakt door <i>H. influenzae</i> en <i>S. pneumoniae</i>	24 000	Argentinië	december 2010
	RCT	PCV7	3+1	Dragerschap <i>S. pneumoniae</i> en <i>H. influenzae</i>	780	Nederland	november 2010
PCV13	Cohort	-	3+1	IPD bij kinderen	2 500	Alaska	november 2010
	RCT	PCV7	2+1; 3+1	Dragerschap van serotype 6A en 19A <i>S. pneumoniae</i> bij kinderen	1 864	Israël	december 2011

^a PCR - polymerase chain reaction.

^b IPD - invasieve pneumokokkenziekte.

met PCV13. Met PCV7 en PCV9 is in diverse populaties bescherming aangetoond tegen invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen, variërend van 76-94 procent.⁵⁴⁻⁵⁷

Daarnaast is in de Verenigde Staten na invoering van PCV7 een afname van totale invasieve pneumokokkenziekte (ongeacht het serotype) gezien in de rest van de bevolking, en dan vooral bij ouderen: 29 procent (95% BI 21-36 procent) afname in de leeftijdsgroep 65-74 jaar; 35 procent (95% BI 28-41 procent) in de leeftijdsgroep van 75-84 jaar; 28 procent (95% BI 19-36 procent) in de groep ouder dan 85 jaar.¹⁹

6.3.2 Niet-bacteriële longontsteking

Voor PCV10 zijn geen resultaten beschikbaar over de bescherming tegen niet-bacteriële longontsteking. PCV10 is niet geregistreerd voor bescherming tegen deze aandoening, vanwege het ontbreken van effectiviteitsgegevens en een referentiewaarde voor bescherming. De ervaring met het huidige 7-valente vaccin leert dat de bescherming tegen niet-bacteriële longontsteking lager is dan tegen invasieve pneumokokkenziekte, maar hoger dan tegen middenoorontsteking.⁵⁵ Men neemt aan dat de antistofniveaus nodig voor bescherming tegen niet-bacteriële longontsteking hoger zijn dan voor bescherming tegen inva-

sieve ziekte, maar lager dan voor bescherming tegen middenoorontsteking. In Finland en Zuid Amerika lopen momenteel grote onderzoeken naar het effect van PCV10 op het voorkomen van community acquired pneumonia. De eerste gegevens worden eind 2010 verwacht.

Voor PCV13 zijn ook geen resultaten beschikbaar over de bescherming tegen niet-bacteriële longontsteking. Echter, met PCV7 én het experimentele voorlopervaccin PCV9 is werkzaamheid wel aangetoond in diverse onderzoeken. Het betreft onderzoeken naar de bescherming tegen longontsteking ongeacht de verwekker (*all cause pneumonia*). Het vaststellen van het aandeel van pneumokokken – en in het bijzonder specifieke serotypen – in het veroorzaken van niet-bacteriële longontsteking is lastig vanwege het ontbreken van niet-invasieve methoden voor het vaststellen van de verwekkers. De vaccineffectiviteit hangt af van de definitie van het eindpunt, uiteenlopend van 6-7 procent bescherming tegen de klinische vastgestelde diagnose longontsteking tot 17,7-37 procent bescherming tegen klinische vastgestelde diagnose longontsteking bevestigd met een röntgenfoto (al dan niet aan de hand van daartoe opgestelde beoordelingscriteria door de WHO).⁵⁷⁻⁵⁹ Op basis hiervan is PCV13 in Europa geregistreerd voor de indicatie longontsteking.

6.3.3 Middenoorontsteking

Voor PCV10 zijn geen resultaten beschikbaar over de werkzaamheid tegen middenoorontsteking. Er zijn wel resultaten beschikbaar van een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in Tsjechië en Slowakije naar de werkzaamheid van een voorlopervaccin van PCV10, een 11-valent vaccin (inclusief serotype 3).⁶⁰ Op basis van immunologische bridging van de functionele antistofrespons (OPA) van PCV10 met dit 11-valente vaccin, is de verwachting dat PCV10 eenzelfde mate van bescherming zal geven tegen middenoorontsteking door pneumokokken.

In dit Tsjechische onderzoek werd een afname met 57,6 procent (95% BI 41,4-69,3 procent) van middenoorontstekingen veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken gevonden. Opvallend was het uitblijven van een toename van middenoorontsteking door typen die niet opgenomen zijn in het vaccin. Daarnaast werd een afname van middenoorontsteking door *Haemophilus influenzae* aangetoond. Het netto resultaat bedroeg een afname van het aantal middenoorontstekingen (ongeachte de verwekker) met 33,6 procent (95% BI 20,8-44,3 procent). Deze afname is aanzienlijk hoger dan de netto afname van 6 procent (95% BI -4-16 procent) gevonden in een Fins gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met PCV7.³⁵

De commissie plaatst echter kanttekeningen bij de vergelijkbaarheid en extrapolatie van deze resultaten, vanwege verschillen tussen beide studies.⁶¹ Ten eerste was de incidentie van middenoorontsteking in het Tsjechische onderzoek (125 per 1000 kindjaren) beduidend lager dan in het Finse onderzoek met PCV7 (1 240 per 1000 kindjaren). Dit verschil is onder andere te verklaren door verschillen in de gehanteerde casusdefinitie in beide onderzoeken. In het Tsjechische onderzoek betrof het alleen ernstige middenoorontstekingen waarvoor patiënten waren doorverwezen naar een KNO-arts; in het Finse onderzoek betrof het alle middenoorontstekingen. In een post-hoc analyse van de resultaten uit het Finse onderzoek waarbij een met het Tsjechische onderzoek vergelijkbare casusdefinitie werd gehanteerd, bleek echter slechts een beperkte invloed van de verschillen in de casusdefinitie.⁶² Er was nog een verschil: in het Tsjechische onderzoek was het aandeel van pneumokokken bij het ontstaan van middenoorontsteking groter dan in het Finse onderzoek.

Door de verschillen zijn de onderzoeken niet goed vergelijkbaar. Bevestiging van de resultaten met PCV10 in lopend onderzoek blijft daarom belangrijk; in Finland loopt een onderzoek waarvan de resultaten eind 2011 worden verwacht.

Ook voor PCV13 zijn er geen resultaten beschikbaar over de werkzaamheid tegen middenoorontsteking. Er zijn wel resultaten beschikbaar uit onderzoek met het voorlopervaccin PCV7: het hierboven genoemde Finse onderzoek. Daarnaast is de bescherming tegen middenoorontsteking onderzocht in een groot Amerikaans onderzoek, waarbij een bescherming van 6,4 procent (95% BI 3,9-8,7 procent) werd aangetoond.⁵⁴ In een ander, cluster-gerandomiseerd onderzoek onder Navajo en White Mountain Apache Indianen werd geen bescherming aangetoond: +0,4 procent (95% BI -15,6-19,4).⁶³

6.3.4 Dragerschap

Zoals eerder beschreven is het effect van vaccinatie op dragerschap van belang voor het tot stand komen van indirecte bescherming in de bevolking (hoofdstuk 2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van PCV10 op dragerschap; wel zijn er gegevens bekend over het effect van het voorlopervaccin PCV11 op dragerschap.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in Tsjechië en Slowakije werd na vaccinatie een afname van 42,8 procent (95% BI -16,7-71,9 procent) in dragerschap van vaccintypen-pneumokokken gezien in het 2^e levensjaar.⁶⁴ Er was geen toename in dragerschap van niet-vaccintypen-pneumokokken. Wel nam ook het dragerschap van de *Haemophilus influenzae*-bacterie af met 42,6 procent (95% BI 1,3-66,6 procent). De groepsgrootte in dit onderzoek was

betrekkelijk klein. Daarnaast bedroeg het totale pneumokokkendragerschap in de ongevaccineerde controlegroep slechts 22 procent. Dit is beduidend minder dan in recent onderzoek in Nederland (circa 65 procent).³ De verschillen in dragerschapniveau kunnen mogelijk verklaard worden door: andere leefomstandigheden; verschillen in antibioticagebruik; en onderzoekstechnische aspecten. In Nederland is momenteel een onderzoek gaande naar het effect van PCV10 op dragerschap.

Voor PCV13 zijn ook nog geen gegevens over het effect op dragerschap beschikbaar; wel zijn er gegevens bekend over de effecten van voorlopervaccins (PCV7 en PCV9) op dragerschap.

In onderzoeken met beide voorlopervaccins in verschillende populaties is na vaccinatie op de zuigelingenleeftijd een afname in dragerschap van vaccintypen pneumokokken aangetoond, variërend van 39 tot 51 procent.^{30,65,66} Het totale dragerschap van pneumokokken nam in deze onderzoeken nagenoeg niet af (of het nam zelfs toe).

In een onlangs uitgevoerd gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in Nederland werd na vaccinatie met PCV7 in een gereduceerd schema met 2 primaire doses en een herhalingsinjectie op de leeftijd van 11 maanden ook een afname van vaccintypen-pneumokokken van 60 procent (95% BI 46-71 procent) gezien in het 2^{de} levensjaar.³ Het dragerschap van niet-vaccintypen-pneumokokken nam toe met 43% (95% BI 16-76 procent). Het totale pneumokokkendragerschap in de ongevaccineerde controlegroep bedroeg circa 65 procent.

Aangezien relatief hoge antistofniveaus noodzakelijk worden geacht voor bescherming tegen dragerschap én de in het algemeen iets lagere immunogeniteit van PCV13 ten opzichte van PCV7, kunnen resultaten met PCV7 niet zonder meer geëxtrapoleerd worden. Gericht onderzoek met PCV13 is daarom van belang. Echter, gezien de aangetoonde afname van dragerschap met PCV7 ook bij gebruik van een gereduceerd schema, is bij gebruik van PCV13 een afname van vaccintypen-pneumokokkendragerschap van de 7 overlappende serotypen waarschijnlijk.

6.3.5 Concluesies

Er zijn geen klinische gegevens over beide nieuwe vaccins beschikbaar; wel zijn deze gegevens beschikbaar over voorlopervaccins van beide nieuwe vaccins. Met voorlopervaccins van PCV13 is bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte, longontsteking, en middenoorontsteking aangetoond in diverse onder-

zoeken; op basis hiervan acht de commissie bescherming ten aanzien van de 7 overlappende serotypen waarschijnlijk.

Met het voorlopervaccin van PCV10 is in een onderzoek bescherming tegen middenoorontsteking aangetoond. Op basis hiervan acht de commissie bescherming tegen middenoorontsteking waarschijnlijk. Daarnaast acht de commissie op grond hiervan met PCV10 ook enige bescherming tegen longontsteking aanneemelijk; dit zal echter nog bevestigd moeten worden in onderzoek.

Door de verschillen in onderzoeken met de verschillende vaccins naar de bescherming tegen middenoorontsteking acht de commissie een directe vergelijking niet goed mogelijk.

Voor beide nieuwe vaccins ontbreekt het aan gegevens over indirecte bescherming in de bevolking. Aangezien met PCV7 indirecte bescherming en afname van dragerschap van vaccintypen-pneumokokken zijn aangetoond, acht de commissie indirecte bescherming voor de 7 overlappende serotypen in PCV13 waarschijnlijk. Voor PCV10 zijn naar het oordeel van de commissie nog onvoldoende gegevens beschikbaar om uitspraken te kunnen doen over te verwachte indirecte bescherming met PCV10.

6.4 Effectiviteit: immunologische gegevens (vervolg criterium 2)

Beide nieuwe pneumokokkenvaccins zijn door de Europese registratieautoriteit (EMA; *European Medicines Agency*) beoordeeld op basis van een vergelijking van de immuunrespons op de 7 overlappende serotypen met PCV7. Voor dat vaccin is het verband tussen klinische bescherming en immuunrespons indertijd gedocumenteerd. De nieuwe vaccins zijn aan de hand van deze criteria beoordeeld met als conclusie: noch PCV10 noch PCV13 is inferieur bevonden in vergelijking met het thans in gebruik zijnde PCV7.

Een deel van de resultaten van de verschillende immunogeniciteitstrials is inmiddels gepubliceerd.⁶⁷⁻⁶⁹ Ook zijn er door de fabrikanten van de vaccins gegevens aan de commissie ter beschikking gesteld. Daarnaast zijn de *European Assessment Reports* (EPAR) – opgesteld door EMA – van beide nieuwe vaccins bestudeerd.^{70,71} Er zijn echter geen resultaten beschikbaar van *head-to-head*-vergelijkend- immunogeniciteitsonderzoek met beide nieuwe vaccins uitgevoerd door een onafhankelijk laboratorium.

De immunologische gegevens van beide vaccins worden hieronder samengevat.

6.4.1 Immunologische gegevens met PCV10

Voor de beoordeling van de immunogeniciteit van PCV10 is door de fabrikant gebruikt gemaakt van een zogeheten 3^e generatie-ELISA. Deze wijkt af van de 2^e generatie-ELISA die door de WHO als referentie is aanbevolen, door toevoeging van een 22F adsorptie-stap. De toevoeging is gedaan om de specificiteit te vergroten. Er heeft zogeheten bridging plaatsgevonden met de WHO-referentie-assay, waarbij is aangetoond dat antistofniveaus van 0,2 µg/ml bepaald met ELISA van de fabrikant overeenkomen met de referentiewaarde van 0,35 µg/ml in de WHO-ELISA. De Europese registratieautoriteit heeft vervolgens goedkeuring verleend aan het hanteren van de referentiewaarde van 0,2 µg/ml bij gebruik van de ELISA van de fabrikant.

Uit direct vergelijkend immunogeniciteitsonderzoek tussen PCV10 en het huidige PCV7-vaccin op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden, is gebleken dat voor de bescherming tegen de 7 overlappende serotypen de antistofniveaus voor 2 typen (6B en 23F) niet voldoen aan het eerste criterium voor non-inferioriteit op basis van de ELISA na afronding van de primaire serie. Voor deze 2 serotypen geldt echter dat de resultaten van de OPA wel voldoen aan het criterium voor non-inferioriteit. Ook voor de andere 5 overlappende serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het percentage *responders* in de OPA-test.

De gemiddelde antistofniveaus voor de 7 overlappende serotypen waren na PCV10 in het algemeen lager dan na PCV7.

Het percentage *responders* voor de 3 aanvullende serotypen in PCV10, gemeten met ELISA en OPA zijn zowel na de primaire serie als na de herhalingsinjectie hoog, met uitzondering van serotype 1 in de OPA na de primaire serie. De gemiddelde OPA-respons voor serotypen 1 en 5 is minder hoog dan voor elk van de andere serotypen.

Immunologisch geheugen op basis van de antistofrespons op een herhalingsinjectie is aangetoond voor alle typen in PCV10.

De klinische relevantie van de bovengenoemde verschillen is onbekend.

Tot slot zijn kruisreagerende antistoffen met enige biologische activiteit tegen serotypen 6A, 19A en tegen de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*-bacterie aangetoond, die mogelijk enige bescherming bieden tegen infectie. Naar het oordeel van de EMA is er echter onvoldoende bewijs dat PCV10 beschermt tegen invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door andere pneumokokkenseroty-

pen dan die in het vaccin zijn opgenomen of tegen de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*-bacterie.

6.4.2 Immunologische gegevens met PCV13

Voor beoordeling van de immunogeniciteit van PCV13 is ook door deze fabrikant gebruikt gemaakt van een 3^e generatie-ELISA. Ook hier heeft bridging plaatsgevonden met de WHO-referentie-assay. De referentiewaarde van 0,35 µg/ml is daarbij aangehouden.

Uit direct vergelijkend immunogeniciteitsonderzoek tussen PCV13 en het huidige PCV7- vaccin met vaccinaties op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden is met betrekking tot de overlappende typen gebleken dat de antistoffen tegen 1 serotype (6B) niet voldoen aan het eerste criterium voor non-inferioriteit op basis van de ELISA na afronding van de primaire serie. Voor dit serotype geldt echter dat het resultaat van de OPA wel voldoet aan het criterium voor non-inferioriteit. Ook voor de andere 6 overlappende serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het percentage *responders* in de OPA-test.

De gemiddelde antistofniveaus voor de 7 gemeenschappelijke serotypen zijn na PCV13 in het algemeen lager dan na PCV7.

Het percentage *responders* voor de 6 aanvullende serotypen in PCV13, gemeten met ELISA en OPA, zijn zowel na de primaire serie als na de herhalingsinjectie hoog. De gemiddelde OPA-respons voor serotypen 1, 3 en 5 is minder hoog dan voor elk van de andere aanvullende serotypen.

Immunologisch geheugen op basis van de antistofrespons op een herhalingsinjectie is aangetoond voor 12 typen in PCV13: voor serotype 3 was de gemiddelde antistofrespons na de herhalingsinjectie niet hoger dan na afronding van de primaire serie.

De klinische relevantie van de genoemde verschillen is onbekend.

6.4.3 Uitwisselbaarheid

Bij overgang naar een nieuw vaccin in het publieke programma moet rekening worden gehouden met de uitwisselbaarheid van het nieuwe met het in oude vaccin.

PCV7 en PCV10 zijn gebaseerd op verschillende dragereiwitten. De uitwisselbaarheid van een herhalingsinjectie met PCV10 na voltooiing van de primaire serie met PCV7 is onderzocht. Daarbij zijn de IgG-antistofniveaus en de functionaliteit van de antistoffen na *priming* met PCV7 en een herhalingsinjectie met

PCV10 vergeleken met een volledige reeks van PCV7. Hoewel in dit onderzoek het percentage *responders* met antistofniveaus boven 0,35 µg/ml vergelijkbaar bleek te zijn, was het gemiddelde antistofniveau voor 4 van de 7 overlappende typen in de groep met PCV10 herhalingsinjectie beduidend lager en voor 1 serotype hoger dan bij een herhalingsinjectie met PCV7. Ook de gemiddelde functionaliteit was lager voor meeste serotypen.

Daarnaast is onderzocht of een primaire serie van PCV7 voltooid kan worden met een herhalingsinjectie van PCV13. In het betreffende onderzoek was het percentage *responders* met antistofniveaus boven 0,35 µg/ml bij een herhalingsinjectie met PCV13 vergelijkbaar met een volledige reeks van PCV7. Het gemiddelde antistofniveau was voor 2 van de 7 overlappende typen in de groep met de PCV13 herhalingsinjectie echter beduidend lager, maar voor 1 serotype was het hoger.

De commissie merkt hierbij op dat de referentiewaarde voor bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte van 0,35 µg/ml door de WHO is bepaald voor IgG-antistofniveaus 4 weken na afronding van de primaire serie. Er is geen referentiewaarde bepaald voor de hoogte van de antistofrespons na de herhalingsinjectie. Men neemt aan dat de hoogte van de antistoffen samenhangt met de duur van bescherming.^{72,73} De klinische consequenties van de lagere gemiddelde antistofrespons tegen sommige serotypen zijn onbekend.

6.4.4 Conclusie

Op grond van de immunologische gegevens verwacht de commissie met beide nieuwe vaccins ten minste even goede maar zeer waarschijnlijk betere, want bredere bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen als met het huidige vaccin. Er is enige mate van onzekerheid over de bescherming tegen sommige nieuwe serotypen in beide vaccins. Gezien de verschillen in dragereiwit én resultaten uit onderzoek naar uitwisselbaarheid van de beide nieuwe vaccins met het huidige vaccin, geeft de commissie de voorkeur aan voltooiing van het volledige schema met een vaccin met hetzelfde dragereiwit.

6.5 Veiligheid (criterium 3)

Beide vaccins zijn uitgebreid op veiligheid onderzocht. In vergelijkend onderzoek was de frequentie van lokale en algemene bijwerkingen bij zowel PCV10 als PCV13 vergelijkbaar met die bij PCV7.^{70,71,74}

Daarnaast zijn beide vaccins onderzocht op mogelijke interactie bij gelijktijdige toediening met diverse andere vaccins.⁶⁸⁻⁷¹ De registraties van beide vaccins

laten gelijktijdige toediening met diverse andere op dezelfde leeftijd aangeboden vaccins toe, waaronder vaccins zoals opgenomen in het huidige RVP. Onderzoek naar gelijktijdig gebruik van PCV10 met het combinatievaccin Pediacel® (DaKTP-Hib; Sanofi Pasteur MSD) is gaande en de resultaten worden eind 2010 verwacht.

Naar het oordeel van de commissie is het bijwerkingenprofiel van beide vaccins mild. De registraties van beide vaccins laten gelijktijdige toediening met andere vaccins aangeboden in het huidige RVP toe.

6.6 Doelmatigheid (criterium 6)

De vraag ligt voor of beide vaccins geschikt zijn voor bescherming van jonge kinderen tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking en of één van beide vaccins daarbij voorkeur geniet. Kosteneffectiviteitsanalyse kan behulpzaam zijn bij het vergelijken van interventies of strategieën. Kosteneffectiviteitsanalyse laat zien wat er aan gezondheid (levensverwachting of kwaliteit van leven) gewonnen kan worden en welke kosten en besparingen daarmee gepaard gaan.

Onder andere de Gezondheidsraad heeft er op gewezen dat voor kostenutiliteitsanalyses verscheidene, soms impliciete aannames nodig zijn. Aangezien het om een modelbenadering gaat, zijn de berekeningen net zo zeker of onzeker als de onderliggende data die gebruikt zijn in het rekenmodel. Onvolkomenheden van de data en de noodzakelijke aannames beperken de geldigheid van model-schattingen.

6.6.1 Beschikbare gegevens

Voor dit advies kon de commissie beschikken over de resultaten van twee nog niet gepubliceerde kostenutiliteitsanalyses. Een van beide werd uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in samenwerking met het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Het RIVM was zelf de financier van het onderzoek. De andere kostenutiliteitsanalyse werd uitgevoerd door de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Dat onderzoek werd mede gefinancierd uit een sponsoring van Wyeth/Pfizer (fabrikant van PCV7 en PCV13) ten behoeve van *health technology assessment* van vaccins. Het betreft een *unrestricted grant*, waarbij de subsidie-

gever geen rol heeft gehad in de opzet, analyse en verslaglegging van het onderzoek.

6.6.2 Belangrijkste aannames in beide modellen

In beide modellen worden de gezondheidseffecten en kosten bij gebruik van de nieuwe vaccins vergeleken ten opzichte van het huidige vaccin; het betreft in beide gevallen een statisch model waarin een cohort kinderen overeenkomend met de Nederlandse bevolking wordt gevolgd.

In de modellen wordt rekening gehouden met maatschappelijke kosten en baten.⁷⁵ De kosten van het programma zijn gediscoteerd tegen 4 procent per jaar, gezondheidseffecten zijn gediscoteerd met een percentage van 1,5 procent per jaar.^{75,76}

Aangezien de kostprijs voor beide nieuwe vaccins nog niet bekend is, is voor alle vaccins gerekend met de prijs van het huidige vaccin.

Het *basisscenario* van het RIVM/iMTA-model gaat uit van bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij kinderen tot de leeftijd van 10 jaar; er wordt geen rekening gehouden met indirecte bescherming in de ongevacceerde bevolking. In aanvullende scenarioanalyses zijn de effecten op middenoorontsteking, typevervanging en indirecte effecten in de bevolking meegewogen.

Het *basisscenario* van de RUG/UMCU gaat uit van bescherming tegen invasieve ziekte, longontsteking tot de leeftijd van 5 jaar en tegen middenoorontsteking tot de leeftijd van 2 jaar. In het model wordt uitgegaan van verdubbeling van invasieve ziekte door niet-vaccintypen bij gevaccineerde kinderen door typevervanging na invoering van vaccinatie met PCV7 ten opzichte van de periode voor invoering van vaccinatie. Daarnaast wordt uitgegaan van indirecte bescherming bij nog ongevacceerde of onvolledig gevaccineerde zuigelingen. Voor PCV7 wordt ervan uitgegaan dat er netto geen indirecte bescherming in de bevolking is, doordat afname van de ziekte door vaccintypen teniet gedaan wordt door een toename van ziekte door niet-vaccintypen. Voor de nieuwe vaccins wordt uitgegaan van een afname van 10 procent van invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken in de bevolking door indirecte effecten.

De aannames ten aanzien van de effectiviteit van de verschillende vaccins verschillen enigszins tussen beide modellen. Voor de bescherming tegen invasieve

ziekte door vaccintypen pneumokokken is in het RIVM/iMTA-model uitgegaan van 93,9 en in het RUG/UMCU-model 97,4 procent.

Het RIVM/iMTA-model gaat uit van 17,7 procent bescherming tegen longontsteking op basis van klinische diagnose (bij huisarts of in het ziekenhuis) door PCV7; 22,9 procent door PCV10; en 24,7 procent door PCV13. Het RUG/UMCU-model hanteert voor PCV7 een bescherming van 11,1 procent voor gevallen van longontsteking waarbij ziekenhuisopname nodig is en 6 procent voor door de huisarts vastgestelde gevallen; voor PCV10 is uitgegaan van 12,7 procent en 6,8 procent; voor PCV13 is uitgegaan van 14,2 procent en 7,7 procent.

Voor bescherming tegen middenoorontsteking wordt in het RIVM/iMTA-model – in de scenarioanalyse – uitgegaan van 5,8 procent bescherming tegen middenoorontsteking door PCV7; 33,6 procent door PCV10; en 8,1 procent door PCV13. In het RUG/UMCU-model wordt uitgegaan van 7 procent bescherming door PCV7; procent door PCV10; en 9 procent door PCV13.

6.6.3 *Gezondheidseffecten en kostenbesparingen in het RIVM/iMTA-model*

Het model voorspelt dat bij gebruik van elk van de nieuwe vaccins meer gevallen van ernstige pneumokokkenziekte voorkomen kunnen worden dan met het huidige vaccin. In het model wordt geschat dat met PCV10 bij kinderen van 0 tot 10 jaar per jaar ongeveer 1 extra sterfgeval, 15 gevallen van hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging/sepsis en 750 gevallen van longontsteking voorkomen kunnen worden. Wanneer wordt uitgegaan van indirecte effecten in de bevolking, zijn er daarnaast naar verwachting 222 gevallen van invasieve pneumokokkenziekte minder in ongevaccineerde leeftijdsgroepen. Voor PCV13 betreft het 2 extra voorkomen sterfgevallen, 28 gevallen van hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging/sepsis, 940 longontstekingen en 271 gevallen van invasieve pneumokokkenziekte in de ongevaccineerde bevolking wanneer wordt uitgegaan van indirecte effecten.

Daarnaast zouden onder de aannames van het model, bij gebruik van PCV10 en PCV13 respectievelijk 46 000 en 3 000 extra gevallen van middenoorontsteking kunnen worden voorkomen ten opzichte van het huidige vaccin. Omdat de prijs van beide nieuwe vaccins bij grootschalig gebruik nog onbekend is, is in het model gerekend met de huidige prijs van PCV7. Logischerwijs levert elke gezondheidswinst met de nieuwe vaccins dan kostenbesparingen en extra kwaliteit van leven of gewonnen levensjaren op ten opzichte van het huidige vaccin.

Wanneer beide vaccins met elkaar worden geleken, blijkt dat in het *basisscenario* waarin alleen gezondheidseffecten op invasieve pneumokokkenziekte en

longontsteking worden meegenomen, PCV13 zoals verwacht meer winst in zowel kwaliteit van leven (QALY, *quality-adjusted-life-years*) als gewonnen levensjaren (LYG, *life-years-gained*) oplevert én meer kostenbesparingen dan PCV10. Wanneer ook het effect op middenoorontstekingen wordt meegenomen, leidt PCV10 onder de in het RIVM/iMTA-model gedane aannames met betrekking tot effectiviteit ten aanzien van bescherming tegen middenoorontsteking tot meer winst van kwaliteit van leven (QALY) en kostenbesparingen dan PCV13, maar niet tot meer winst in gewonnen levensjaren (LYG). Dit geldt ook wanneer indirecte effecten in de bevolking worden meegewogen.

6.6.4 Gezondheidseffecten en kostenbesparingen in het RUG/UMCU-model

Ook het RUG/UMCU-model voorspelt dat bij gebruik van elk van beide nieuwe vaccins meer gevallen van ernstige pneumokokkenziekte kunnen worden voorkomen dan bij gebruik van het huidige vaccin. In het model wordt geschat dat met PCV10 per jaar 2 extra sterfgevallen, 12 gevallen van hersenvliesontsteking, 25 gevallen van bloedvergiftiging/sepsis en ongeveer 57 episodes van longontsteking zijn te voorkomen. Daarnaast zouden ook nog 150 gevallen van invasieve pneumokokkenziekte kunnen worden voorkomen in ongevaccineerde leeftijdsgroepen, wanneer wordt uitgegaan van indirecte effecten in de bevolking.

Voor PCV13 gaat het om 3 extra sterfgevallen, 23 gevallen van hersenvliesontsteking en 55 gevallen van bloedvergiftiging/sepsis en 114 gevallen van longontsteking. Daarnaast zouden nog 181 gevallen van invasieve pneumokokkenziekte kunnen worden voorkomen in de ongevaccineerde bevolking, wanneer weer wordt uitgegaan van indirecte effecten in de bevolking.

Onder de aannames van het model zouden bij gebruik van PCV10 en PCV13 respectievelijk 752 en 1 504 extra gevallen van middenoorontsteking kunnen worden voorkomen ten opzichte van het huidige vaccin.

Ook voor dit model geldt dat, uitgaande van gelijkblijvende vaccinprijs, de te behalen gezondheidswinst met elk van de nieuwe vaccins kostenbesparingen en extra kwaliteit van leven of gewonnen levensjaren oplevert. Wanneer beide vaccins met elkaar worden geëkeerd, blijkt dat in het basisscenario waarin gezondheidseffecten op invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking worden meegenomen én indirecte effecten in de bevolking, PCV13 meer winst in zowel kwaliteit van leven (QALY) als gewonnen levensjaren (LYG) oplevert en meer kostenbesparingen dan PCV10. Ook wanneer de effecten op middenoorontsteking worden meegenomen, leidt PCV13 onder de in dit model gedane aannames

tot meer winst van kwaliteit van leven (QALY), gewonnen levensjaren (LYG) en kostenbesparingen dan PCV10.

6.6.5 Beoordeling

De modellen komen in grote lijnen overeen; de verschillen tussen beide modellen betreffen vooral de manier waarop indirecte effecten in de bevolking en de mate van typevervanging zijn meegenomen én in aannames rond de effectiviteit ten aanzien van middenoorontsteking (en in mindere mate longontsteking).

In beide modellen is uitgegaan van de serotypeverdeling voor invasieve pneumokokkenziekte in de 2 jaar voorafgaand aan de invoering van pneumokokkenvaccinatie. De in het RIVM/iMTA-model voorspelde gezondheidseffecten, namelijk 15 en 28 extra voorkomen ziektegevallen van invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen voor respectievelijk PCV10 en PCV13, zijn iets lager dan in het RUG/UMCU-model, waarin 37 en 78 extra te voorkomen ziektegevallen bij jonge kinderen voor respectievelijk PCV10 en PCV13 worden voorspeld. Dit verschil is grotendeels te verklaren doordat in het Groningse model is uitgegaan van een verdubbeling van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken bij gevaccineerde kinderen door typevervanging na invoering van PCV7 en indirecte bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken van ongevaccineerde en incompleet gevaccineerde zuigelingen. De huidige Nederlandse gegevens laten echter vooralsnog een beperkte stijging van invasieve ziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken zien. Het aantal ziektegevallen in 2008 door serotypen opgenomen in PCV10 en PCV13 bedroeg 28 en 44 (op basis van extrapolatie van 9 *sentinel*-laboratoria). Het is echter niet mogelijk om harde conclusies te trekken over de mate van typevervanging: de follow-up is nog betrekkelijk kort en de aantallen gerapporteerde ziektegevallen zijn onderhevig aan natuurlijke fluctuatie en trends in de tijd. Er is behoefte aan langere follow-up om de aannames voor typevervanging en indirecte bescherming met meer zekerheid te kunnen onderbouwen.

Zoals beschreven in hoofdstuk 3 is het indirecte beschermende effect in de ongevaccineerde bevolking vooralsnog minder groot dan verwacht op basis van de gegevens uit de Verenigde Staten. Verschillen in serotypeverdeling en de inzet van een inhaalcampagne tot en met de leeftijd van 5 jaar in de VS vormen mogelijk een verklaring voor het verschil. In beide hier gepresenteerde modellen is overigens wel gerekend met een conservatievere schatting van de indirecte effecten dan bij het advies uit 2005.² Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de mate waarin zich bij gebruik van de nieuwe vaccins indirecte effecten voordoen.

De impact van verschillen in indirecte effecten op de kosteneffectiviteitsbeoordeling van pneumokokkenvaccins is aanzienlijk.⁷⁷

In beide modellen zijn aannames gedaan ten aanzien van bescherming tegen longontsteking door PCV10. PCV10 is niet geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking. Zoals eerder genoemd (in paragraaf 6.2.2) lijkt enige mate van bescherming tegen longontsteking echter aannemelijk, gezien het effect van het voorlopervaccin PCV11 op middenoorontsteking; dit zal moeten worden bevestigd in nader onderzoek. Ook voor PCV13 ontbreken gegevens over bescherming tegen longontsteking. Met voorlopervaccins (PCV7 en PCV9) is wel bescherming aangetoond, op basis waarvan bescherming waarschijnlijk is.

De modellen verschillen ook ten aanzien van de aannames voor bescherming tegen middenoorontsteking. De aannames over de effectiviteit tegen middenoorontsteking zijn voor PCV10 conservatiever in vergelijking met het RIVM/iMTA-model.

In het RIVM/iMTA-model wordt uitgegaan van 33,6 procent bescherming met PCV10 en 8,1 procent met PCV13. Het percentage voor PCV10 is gebaseerd op een Tsjechisch onderzoek met een 11-valent voorlopervaccin.⁶⁰ Het percentage voor PCV13 is gebaseerd op de resultaten van een Fins onderzoek met PCV7 met een aanpassing voor het extra aantal serotypen in PCV13.³⁵ De vergelijkbaarheid van het Tsjechische en Finse onderzoek is echter beperkt door aanzienlijke verschillen in ziekte-incidentie, epidemiologie, onderzoekspopulatie en gehanteerde definities.^{61,62}

In het RUG/UMCU-model is voor PCV10 uitgegaan van 8 procent bescherming en voor PCV13 van 9 procent.

In tegenstelling tot het model uit het Gezondheidsraadadvies uit 2005 betreft het in de huidige modellen alleen middenoorontstekingen waarvoor de huisarts is bezocht, en dan ook nog zonder correctie voor onderrapportage. De effecten van het al dan niet meenemen van middenoorontsteking in de berekeningen zijn aanzienlijk, vooral door de ermee gepaard gaande maatschappelijke kosten (arbeidsverzuim van de ouders).

De kostenutiliteitverhouding van het huidige 7-valente vaccin ten opzichte van niet vaccineren valt in beide modellen hoger uit vergeleken met het eerdere advies: 34.000 euro per QALY in het RIMV/iMTA-model; 40.578 euro per QALY in het RUG/UMCU-model. Dit komt voornamelijk door conservatievere schattingen van de indirecte effecten ten opzichte van de eerdere modellen.

6.6.6 Conclusie

Met beide nieuwe vaccins kan meer gezondheidswinst worden geboekt dan met het huidige vaccin. Ten aanzien van het primaire doel – bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking – levert gebruik van het 13-valente vaccin in beide modellen meer gezondheidswinst (zowel in QALY's als in LYG), en meer kostenbesparingen op – althans bij een gelijkblijvende prijs.

Wanneer ook de effecten op middenoorontsteking worden meegewogen in het RIVM/iMTA-model, levert gebruik van PCV10 vergeleken met PCV13 en bij gelijkblijvende vaccinkosten meer kostenbesparingen en gezondheidswinst in kwaliteit van leven op, maar niet in gewonnen levensjaren. Dit geldt ook wanneer indirecte effecten in de bevolking worden meegewogen. In het RUG/UMCU-model, waarin effecten op middenoorontsteking en indirecte effecten worden meegewogen in het basismodel, levert gebruik van PCV13 vergeleken met PCV10 zowel meer gezondheidswinst in kwaliteit van leven als in gewonnen levensjaren op.

Bij de interpretatie van deze bevindingen is het naar het oordeel van de commissie belangrijk om zich te realiseren dat er met betrekking tot de nieuwe vaccins een grote mate van onzekerheid bestaat over het effect op middenoorontsteking en over de mate van indirecte effecten in de bevolking.

6.7 Conclusie

Beide vaccins bieden gezondheidswinst

Op grond van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat met elk van beide nieuwe vaccins een bredere bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen te verwachten valt dan met het huidige vaccin. De te verwachten gezondheidswinst is waarschijnlijk groter met PCV13 dan met PCV10.

De mate van bescherming door beide vaccins tegen longontsteking is onzeker. Gezien de bewezen effectiviteit van de voorlopervaccins PCV7 en PCV9 acht de commissie aanvullende bescherming door PCV13 aannemelijk. Bescherming tegen longontsteking moet voor PCV10 nog blijken uit gericht onderzoek, maar de commissie acht enige bescherming op grond van de beschikbare gegevens eveneens aannemelijk.

Met betrekking tot vaccinatie in een publiek programma vindt de commissie bescherming tegen middenoorontsteking niet van primair belang; bovendien is

zij van mening dat er over die bescherming door beide nieuwe vaccins nog de nodige onzekerheid bestaat.

Beide vaccins zijn veilig bevonden

Beide vaccins zijn uitgebreid op veiligheid getest en veilig bevonden in gebruik. Het bijwerkingenprofiel van zowel PCV10 als PCV13 is mild en vergelijkbaar met het huidige 7-valent vaccin. De registraties van beide vaccins laten gelijktijdige toediening met andere op dezelfde leeftijd aangeboden vaccins in het huidige RVP toe.

De kosten zijn relatief hoog

De vaccinkosten zijn bij grootschalig gebruik nog niet bekend. Uitgaande van het belang van bescherming tegen invasieve ziekte en longontsteking en van eenzelfde prijs als PCV7 is er bij PCV13 sprake van de meest gunstige kosteneffectiviteitsverhouding; bij een andere prijsstelling kan dit veranderen. Wanneer ook het effect op middenoorontsteking wordt meegewogen laat het RIVM/iMTA model een iets genuanceerder beeld zien, maar hierbij is naar het oordeel van de commissie uitgegaan van een mogelijk te optimistische aanname voor de effectiviteit tegen deze aandoening.

De netto kosten van een 3+1-schema met elk van de vaccins zijn relatief hoog ten opzichte van voorgaande analyses; dit verschil wordt veroorzaakt door conservatievere aannames op dit moment met betrekking tot effectiviteit en indirecte effecten. Er is behoefte aan langere follow-up om deze aannames met meer zekerheid te kunnen onderbouwen.

Monitoring blijft noodzakelijk

Om te voorzien in de noodzakelijke gegevens voor evaluatie van het programma, beveelt de commissie continuering van de monitoring van invasieve ziekte aan met aandacht voor serotype-specifieke effectiviteit, typevervanging en indirecte effecten. Daarnaast acht de commissie bredere monitoring van respiratoire infecties (vooral longontsteking) belangrijk.

Gereduceerd vaccinatieschema

Een 2+1-schema heeft evidente voordelen boven een 3+1-schema: de belasting van ouders en kinderen is kleiner, het legt een geringer beslag op ruimte in het toch al tamelijk volle vaccinatieprogramma en de kosten zijn lager. Deze voordelen zijn echter alleen relevant als het gereduceerde schema ook voldoende bescherming biedt.

In dit hoofdstuk wordt de wetenschappelijke onderbouwing van een 2+1-schema beoordeeld. Gezien de huidige structuur van het RVP wordt alleen de mogelijkheid van 2+1-schema met primaire vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een herhalingsinjectie aan het einde van het 1^{ste} levensjaar besproken. De mogelijkheid van een 2+1-schema met primaire vaccinaties op de leeftijd van 3 en 5 maanden en een herhalingsinjectie aan het einde van het 1^{ste} levensjaar wordt niet besproken.

7.1 Eerder advies

De Gezondheidsraad heeft eerder, in 2005, advies aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport uitgebracht over de mogelijkheid van een gereduceerd vaccinatieschema. De raad concludeerde dat er op dat moment geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van het 2+1-schema was.² De commissie beval toen onderzoek aan om de kennis over een 2+1-schema te vergroten, namelijk: 1) onderzoek naar de klinische effectiviteit van een gereduceerd tegenover een standaardschema op populatieniveau;

2) vergelijkend immunologisch onderzoek tussen een 3+1- en 2+1-schema volgens de WHO-richtlijnen; en 3) het beoordelen van ervaringsgegevens bij het gebruik van een 2+1-schema in andere landen.

7.2 Nieuwe gegevens met betrekking tot een gereduceerd schema

7.2.1 *Vergelijkend klinisch onderzoek*

Er zijn geen gegevens uit vergelijkend klinisch onderzoek naar het beschermend effect van een 2+1- en een 3+1-schema beschikbaar gekomen. Gezien de benodigde grootschaligheid is de uitvoering van dergelijk onderzoek lastig. De gegevens van het al in het eerdere advies vermelde patiënt-controle-onderzoek in de Verenigde Staten zijn inmiddels gepubliceerd.⁷⁸ Hierin werd een effectiviteit voor een 2+1-schema gevonden van 98 procent (95% BI 75-100 procent); het ging hier om een onderzoek met een geringe follow-up (6 maanden). Vanwege kleine aantallen was een directe vergelijking met het 3+1-schema niet mogelijk.

7.2.2 *Vergelijkend immunologisch onderzoek*

Er zijn geen directe vergelijkende onderzoeken verricht met PCV7 waarin een schema met 2 respectievelijk 3 doses op de leeftijden van 2 en 3, dan wel 2, 3 en 4 maanden met elkaar werden vergeleken na afronding van de primaire serie. Ook zijn er geen gegevens bekend over de functionaliteit van antistoffen in een gereduceerd schema.

In een recent onderzoek in het Verenigd Koninkrijk is de immunogeniciteit van vaccinatie met 2 doses met PCV7 op de leeftijd van 2 en 4 maanden met een herhalingsinjectie rond het 1^{ste} jaar onderzocht.⁷⁹ In dit onderzoek bedroeg het percentage *responders* boven de door de WHO gehanteerde 0,35 µg/ml-grens na de primaire serie voor de serotypen 6B en 23F respectievelijk slechts 47 en 62 procent. Er werd geen onderzoek naar de functionaliteit van de antistoffen met de OPA-test.

In een Nederlands cohortonderzoek werden de antistofniveaus na 2 en 3 doses in de primaire serie vergeleken vóór en na de herhalingsinjectie op de leeftijd van 11 à 12 maanden. Voorafgaand aan de herhalingsinjectie waren de gemiddelde antistofniveaus en het percentage *responders* ongeveer gelijk; een uitzondering vormde serotype 6B: bij 26 procent van de kinderen met 2 doses was de respons hoger dan 0,35 µg/ml versus 52 procent van de kinderen met 3 doses.⁸⁰ Na de herhalingsinjectie waren de antistofniveaus bij beide schema's hoog; wel waren de gemiddelde antistofniveaus na 2 doses in de primaire serie

lager voor de serotypen 6B en 19F (de klinische relevantie hiervan is onbekend). Uit dit onderzoek zijn geen gegevens beschikbaar na afronding van de primaire serie noch over de biologische activiteit van de antistoffen.

De immunogeniciteit van een 2+1-schema met PCV10 is alleen onderzocht op de leeftijd van 3, 5, 11 maanden en niet op 2, 4 en 11 maanden.⁸¹ PCV10 is door de EMA niet geregistreerd voor gebruik in een 2+1-schema.

De immunogeniciteit van een 2+1-schema met PCV13 is onderzocht bij toediening op de leeftijd van 2, 4 en 12 maanden. Na afronding van de primaire serie met 2 doses was het percentage *responders* met antistofniveaus boven 0,35 µg/ml lager voor de serotypen 6B (variërend van 27,9 procent tot 57,3 procent) en 23F (variërend van 55,8 procent tot 68,1 procent) in vergelijking met een primaire serie met 3 doses. Na de herhalingsinjectie waren de immuunresponsen voor alle serotypen adequaat. Het percentage responders in de OPA-test ($\geq 1:8$) was ten minste 87 procent na de primaire serie en ten minste 93 procent na de herhalingsinjectie. De gemiddelde OPA-niveaus voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de niveaus voor elk van de andere aanvullende typen.^{71,82}

De klinische consequenties van de lagere respons voor de serotypen 6B en 23F is onbekend. Mogelijk is de bescherming suboptimaal in de periode tussen afronding van de primaire serie en de herhalingsinjectie. PCV13 is geregistreerd door de EMA voor een 2+1-schema bij gebruik in een publiek programma.

7.2.3 *Surveillancegegevens buitenland*

In Europa gebruiken 13 van de 26 landen een 2+1-schema met primaire vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden (onder andere Verenigd Koninkrijk) of 3 en 5 maanden (onder andere de Scandinavische landen) en een herhalingsvaccinatie omstreeks het 1^{ste} levensjaar. In sommige landen was ook sprake van een inhaalcampagne. Enkele landen zijn teruggegaan van een 3+1- naar een 2+1-schema, onder andere Frankrijk en België.⁸³ Ook buiten Europa hebben enkele landen of regio's een 2+1-schema ingevoerd, bijvoorbeeld Québec en Israël. Inmiddels zijn de eerste surveillancegegevens beschikbaar gekomen uit landen waar een 2+1-schema voor PCV7 is ingevoerd.

In het Verenigd Koninkrijk is in september 2006 een 2+1-schema met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 13 maanden ingevoerd met een inhaalcampagne tot de leeftijd van 2 jaar. De dekking van PCV7 voorafgaand aan de invoering bedroeg circa 70 procent, vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Helaas zijn er nog maar beperkte gegevens beschikbaar.⁴³ Het aantal ziektegevallen door vaccintypen-pneumokokken bij kinderen jonger dan 2 jaar is afgenomen van circa 300 gevallen per jaar in de periode juli 2004-juni 2006 tot circa 30 gevallen

in de periode juli 2008-juni 2009. Tevens is het aantal ziektegevallen veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking afgenomen van circa 1 600 naar circa 800 gevallen bij personen ouder dan 5 jaar. Echter, in het Verenigd Koninkrijk is het aantal ziektegevallen door niet-vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking toegenomen: van circa 2 200 naar 3 700 gevallen ouder dan 5 jaar.

In de Canadese provincie Québec is in oktober 2002 PCV7 ingevoerd in een 3+1-schema met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4, 6 en 12 maanden voor kinderen met een verhoogd risico op pneumokokkeninfecties. In december 2004 ging men over op een 2+1-schema met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 12 maanden voor alle zuigelingen, met een inhaalcampagne voor kinderen tot de leeftijd van 5 jaar. Kinderen in hoogrisicogroepen kwamen nog steeds in aanmerking voor het 3+1-schema. De incidentie van invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen jonger dan 5 jaar veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken nam af van 54,9 per 100 000 in de periode 2001-2004 tot 4,6 per 100 000 in de periode 2006-2007. De incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken nam toe van 12,4 naar 21,5, resulterend in een netto afname van totale invasieve pneumokokkenziekte van 67,3 naar 26,1 per 100 000 kinderen. De toename van niet-vaccintypen was vooral toe te schrijven aan de opkomst van de serotypen 7F en 19A. In de niet-gevaccineerde populatie nam de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken af van 5,4 naar 2,9 per 100 000. Er was echter ook een toename van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken van 3,6 naar 5,4 per 100 000 resulterend in een beperkte netto afname van invasieve pneumokokkenziekte van 9,0 naar 8,3 per 100 000 kinderen.⁸⁴

7.2.4 *Gegevens over dragerschap bij een 2+1-schema*

De indirecte bescherming tegen pneumokokkenziekte van ongevaccineerde individuen in de samenleving wordt toegeschreven aan de afname van pneumokokkendragerschap bij gevaccineerde kinderen, en daarmee verminderde circulatie in de populatie van vaccintypen-pneumokokken. Er is tot op heden nog geen referentiewaarde gedefinieerd voor antistofniveaus die overeenkomen met bescherming tegen dragerschap. Er wordt aangenomen dat de benodigde antistofniveaus voor vermindering van dragerschap hoger liggen dan voor invasieve pneumokokkenziekte.^{9,10}

Het effect van een 2+1-schema op pneumokokkendragerschap is onderzocht in een Nederlands gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek met het huidige 7-valente pneumokokkenvaccin. Daarbij bleek dat dragerschap van vaccintypen-

pneumokokken op de leeftijd van 2 jaar met 60 procent (95% BI 46-71 procent) was afgenomen.³ Er was in dit onderzoek geen vergelijking met een 3+1-schema. Andere onderzoeken naar het effect van het 3+1-schema met PCV7 en PCV9 op dragerschap van vaccintypen-pneumokokken lieten een afname zien variërend van 39 tot 51 procent.^{30,65,66}

Op basis van deze gegevens lijkt het aannemelijk dat bij gebruik van PCV7 in een 2+1-schema indirecte effecten in de ongevaccineerde bevolking te verwachten zijn. Dit blijkt ook uit gegevens uit het Verenigd Koninkrijk, waar een afname van het aantal gevallen van invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking werd gezien.⁴³

7.3 Doelmatigheid van een gereduceerd schema

Uitgaande van een gelijkblijvende effectiviteit bij invoering van een 2+1-schema is een dergelijk schema vanuit kostenperspectief vanzelfsprekend gunstiger dan een 3+1-schema. Ten aanzien van de gezondheidseffecten moet worden opgemerkt dat dan voor de minder immunogene serotypen wel vertrouwd moet kunnen worden op indirecte bescherming door verminderde circulatie van vaccintypen-pneumokokken. Voor de aanvullende serotypen van den nieuwe vaccins zijn er nog geen gegevens over het effect op dragerschap en over indirecte effecten.

7.4 Conclusie

Door het ontbreken van direct vergelijkend klinisch effectiviteitsonderzoek tussen een 2+1- en een 3+1-schema blijft het onduidelijk of een 2+1-schema net zo goed beschermt als een 3+1-schema. Dit geldt vooral gedurende het interval tussen de laatste vaccinatie van de primaire serie en de herhalingsinjectie op de leeftijd van 11 maanden. Bescherming in die periode is belangrijk, want dan doet zich een hoge ziektelast voor.

Immunologisch onderzoek laat lagere antistofniveaus voor 2 van de 7 serotypen zien tussen de leeftijd van 4 en 11 maanden. De eerder door de Gezondheidsraad geuite zorg over de directe individuele bescherming blijft daarmee bestaan.

Surveillance uit landen met een 2+1-schema laat echter goede resultaten zien, mogelijk mede door indirecte bescherming door verminderde circulatie van vaccintypen-pneumokokken in de bevolking. Recent Nederlands onderzoek laat zien dat de circulatie van de 7 serotypen van het huidige vaccin sterk is vermindert bij jonge kinderen en hun ouders.

De commissie geeft de voorkeur aan een vaccinatieschema waarbij optimale individuele directe bescherming wordt gerealiseerd in de meest kwetsbare periode (tot de leeftijd van ongeveer 1 jaar) en geeft daarom de voorkeur aan een 3+1-schema. Aangezien er naar verwachting bij dit gereduceerde schema – door indirecte bescherming – slechts een geringe kans op verlies aan gezondheidseffecten is, acht de commissie teruggaan naar een 2+1-schema op termijn een te overwegen alternatief. Echter, gezien het belang van zekerheid over indirecte bescherming bij de keuze voor een 2+1-schema, adviseert de commissie bij gebruik van een van beide nieuwe vaccins te starten met een 3+1-schema en eerst – gedurende 2 jaar – de directe en indirecte effecten en effecten op dragerschap af te wachten. Wanneer de circulatie van de aanvullende serotypen en ziekte ook sterk is afgenomen, kan worden teruggegaan naar een 2+1-schema. Op dit moment lijkt dit alleen een optie voor PCV13, dat is geregistreerd voor gebruik in een 2+1-schema in een publiek programma. Er zijn vooralsnog onvoldoende gegevens voor onderbouwing van een 2+1-schema op 2, 4 en 11 maanden met PCV10 en de commissie raadt een dergelijk schema vooralsnog af.

Overwegingen en aanbevelingen

In de vorige hoofdstukken heeft de commissie het huidige vaccinatieprogramma tegen pneumokokkenziekte geëvalueerd en de overgang naar een van beide nieuw beschikbare vaccins in het RVP gewogen. Hierbij heeft de commissie het primaire doel van de invoering van de pneumokokkenvaccinatie voor ogen gehouden, namelijk het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij jonge kinderen.

In dit hoofdstuk wordt per vaccin nog eens op een rij gezet wat bekend is en wat onzeker. Tot slot geeft de commissie een aantal aanbevelingen met betrekking tot vaccinkeuze, vaccinschema en de uitvoering.

8.1 Overwegingen

8.1.1 Algemeen

- Het geschatte aantal extra te voorkomen ziektegevallen voor beide nieuwe vaccins is gebaseerd op extrapolatie van gegevens over invasieve pneumokokkenziekte in circa 25 procent van de bevolking. Er moet daarom rekening worden gehouden met enige mate van onzekerheid rondom de getallen.
- Beide nieuwe vaccins zijn geregistreerd op basis van immunologische non-inferioriteit ten opzichte van PCV7 (conform vigerende WHO-richtlijnen) en niet op basis van bewezen klinische effectiviteit; voor beide vaccins zijn er

nog geen resultaten uit klinisch onderzoek (deze zijn er wel voor voorloper-vaccins).

- Gezien verschillen in onder andere ziekte-incidentie, serotypedekking, antibioticagebruik en -resistentie en het gebruik van een ruime inhaalcampagne in de Verenigde Staten moeten gegevens uit de Verenigde Staten met enige voorzichtigheid geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse situatie.

8.1.2 PCV7 (het huidige in het RVP opgenomen vaccin)

Wat is bekend?

- Invoering van de pneumokokkenvaccinatie heeft geleid tot:
 - een sterke afname van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken bij jonge kinderen
 - enige afname van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking, het zogeheten indirecte effect
 - een geringe toename van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken bij jonge kinderen; er zijn vooralsnog geen aanwijzingen voor een duidelijke toename van invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen-pneumokokken in de ongevaccineerde bevolking
 - een sterke afname van dragerschap van vaccintypen-pneumokokken en een toename van dragerschap van niet-vaccintypen-pneumokokken bij jonge kinderen en hun ouders.
- Invoering van de pneumokokkenvaccinatie heeft niet geleid tot een toename in het aantal gerapporteerde bijwerkingen ten opzichte van de situatie vóór invoering van de vaccinatie.
- Invoering van het 7-valente vaccin in een 2+1-schema in andere landen heeft eveneens geleid tot een sterke afname van invasieve pneumokokkenziekte door vaccintypen-pneumokokken.
- De kosten van het programma zijn tot nu toe relatief hoog door de beperkte serotypedekking van het huidige 7-valente vaccin in Nederland en de beperkte indirecte effecten in de ongevaccineerde bevolking tot nu toe.

Wat is onzeker?

- De follow-up van de invoering pneumokokkenvaccinatie is nog beperkt; hierdoor zijn de mate van typevervanging en het indirecte effect in de onge-vaccineerde bevolking nog niet goed te beoordelen.
- Het is onzeker of een 2+1-schema een zelfde mate van directe bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte biedt als een 3+1-schema.

8.1.3 *Het nieuwe 10-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV10)*

Wat is bekend?

- Op basis van immunogeniciteitsgegevens valt voor PCV10:
 - een even goede bescherming te verwachten tegen invasieve pneumokokkeninfecties die veroorzaakt zijn door de 7 met het huidige vaccin overlappende serotypen te verwachten
 - in tegenstelling tot PCV7 bescherming te verwachten tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door de 3 aanvullende serotypen (1, 5, 7F).
- Op basis van aangetoonde werkzaamheid tegen middenoorontsteking van het voorlopervaccin PCV11, valt bescherming tegen middenoorontsteking te verwachten.
- De te verwachten gezondheidswinst ten aanzien van invasieve pneumokokkenziekte is – voor PCV10 – hoger dan voor PCV7 maar lager dan voor PCV13.
- Het vaccin is veilig bevonden en het bijwerkingenprofiel geeft geen reden tot ongerustheid.
- De registratie laat gelijktijdige toediening met diverse andere op dezelfde leeftijd aangeboden vaccins toe, waaronder vaccins zoals opgenomen in het huidige RVP. Onderzoek naar gelijktijdig gebruik van PCV10 met het combinatievaccin Pediacel® (DaKTP-Hib ; Sanofi Pasteur MSD) is gaande (de resultaten worden eind 2010 verwacht).
- Het vaccin is niet geregistreerd voor opname in een 2+1-schema en naar het oordeel van de commissie zijn er vooralsnog onvoldoende gegevens voor onderbouwing van een 2+1-schema met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4, en 11 maanden.
- Een herhalingsinjectie met PCV10 na afronding van de primaire serie met PCV7 induceert lagere gemiddelde IgG-antistofniveaus dan een herhalingsinjectie met PCV7.

Wat is onzeker?

- Er is enige onzekerheid over de mate van bescherming tegen invasieve ziekte door de aanvullende serotypen 1 en 5 vanwege een iets lagere biologische activiteit van de antistoffen.
- Het vaccin is niet geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking vanwege het ontbreken van klinische gegevens en een WHO-referentiewaarde voor antistofniveaus. Enige bescherming tegen longontsteking acht de commissie aannemelijk gezien het effect op middenoorontsteking met een voorlopervaccin (PCV11); dit moet echter nog worden bevestigd in lopend klinisch effectiviteitsonderzoek waarvan de resultaten in de komende 2 jaar worden verwacht.
- Onderzoek met een voorlopervaccin (PCV11) liet een bescherming zien van 33,6 procent tegen middenoorontsteking. Een goede vergelijking van de bescherming tegen middenoorontsteking met PCV7 is niet mogelijk door verschillen in onderzoekspopulatie, epidemiologie en gehanteerde definities.
- De mate van indirecte bescherming in de bevolking van PCV10 is onbekend.
- Er zijn onvoldoende gegevens om het effect van PCV10 op dragerschap goed te beoordelen.
- Het gebruik van proteïne-D als dragereiwit biedt mogelijk ook bescherming tegen infecties door de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*-bacterie, zoals gezien in een eerste studie met een voorlopervaccin; deze bevinding behoeft bevestiging in nader onderzoek.

8.1.4 Het nieuwe 13-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13)

Wat is bekend?

- Op basis van immunogeniciteitsgegevens valt voor PCV13:
 - een even goede bescherming te verwachten tegen invasieve pneumokokkeninfecties die veroorzaakt zijn door de 7 met het huidige vaccin overlappende serotypen
 - in tegenstelling tot PCV7 bescherming te verwachten tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door de 6 aanvullende serotypen (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).
- Gezien de onderzoeksresultaten met betrekking tot de voorlopervaccins PCV7 en PCV9 valt bescherming tegen longontsteking en middenoorontsteking veroorzaakt door de overlappende serotypen te verwachten.

- De te verwachten gezondheidswinst ten aanzien van invasieve pneumokokkenziekte is voor PCV13 hoger dan voor PCV7 en PCV10.
- Het vaccin is veilig bevonden en het bijwerkingenprofiel geeft geen reden tot ongerustheid.
- De registratie laat gelijktijdige toediening met diverse andere op dezelfde leeftijd aangeboden vaccins toe, waaronder vaccins zoals opgenomen in het huidige RVP.
- Het vaccin is geregistreerd voor een 2+1-schema bij opname in een publiek programma.
- Het vaccin is goed uitwisselbaar met het huidige vaccin doordat gebruik gemaakt wordt van hetzelfde dragereiwit.

Wat is onzeker?

- Er is over PCV13 enige onzekerheid:
 - rond de mate van bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door de aanvullende serotypen 1, 3, en 5, vanwege een iets lagere biologische activiteit van de antistoffen
 - rond het immunologisch geheugen voor serotype 3, aangezien de immuunrespons na de herhalingsinjectie niet toeneemt tot boven het antistofniveau na de primaire serie
 - met betrekking tot de effectiviteit van het vaccin tegen longontsteking en middenoorontsteking veroorzaakt door de aanvullende serotypen vanwege het ontbreken van klinische gegevens en een WHO-referentiewaarde voor antistofniveaus
 - rond de extrapolatie van de indirecte effecten in de ongevaccineerde bevolking met PCV7, vanwege de in het algemeen iets lagere immunogeniciteit.
- Vergelijken van onderzoek naar de bescherming tegen middenoorontsteking met de voorlopervaccins PCV7 (het voorlopervaccin van PCV13) en PCV11 (het voorlopervaccin van PCV10) is niet mogelijk door verschillen in onderzoekspopulatie, epidemiologie en gehanteerde definities.
- De immuunrespons na 2 in plaats van 3 primaire doses is in de periode voor de herhalingsinjectie lager voor de serotypen 6B en 23F. De klinische consequenties hiervan zijn onbekend.

8.1.5 Overwegingen bij vaccinkeuze

De commissie is van mening dat er op dit moment nog te weinig klinische gegevens over beide nieuwe vaccins beschikbaar zijn om de precieze toegevoegde waarde van elk van beide vaccins volledig en op alle aspecten goed te kunnen beoordelen. Naar verwachting komen deze gegevens in de komende 2 jaar wel beschikbaar.

De commissie is van mening dat beide vaccins geschikt zijn voor gebruik ten aanzien van het primaire doel van de opname van de pneumokokkenvaccinatie in het RVP: de bescherming van jonge kinderen tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking. De te verwachten gezondheidswinst ten aanzien van dit primaire doel is naar het oordeel van de commissie hoger bij keuze voor PCV13 dan voor PCV10; dit geldt ook wanneer indirecte effecten in de bevolking in ogenschouw worden genomen.

Voor geen van beide nieuwe vaccins zijn al gegevens beschikbaar over de mate van indirecte bescherming tegen pneumokokkenziekte in de ongevaccineerde bevolking. Voor PCV13 lijkt indirecte bescherming ten minste voor de 7 overlappende typen met PCV7 echter waarschijnlijk, gezien de aangetoonde indirecte bescherming na PCV7 en overeenkomsten tussen beide vaccins.

De kostprijs van beide nieuwe vaccins bij grootschalig gebruik is nog onbekend. Uitgaande van het belang van bescherming tegen invasieve ziekte en longontsteking en van eenzelfde prijs als PCV7 is er bij PCV13 sprake van de meest gunstige kosteneffectiviteitsverhouding; bij een andere prijsstelling kan dit veranderen. Wanneer ook het effect op middenoorontsteking wordt meegewogen laat het RIVM/iMTA model een iets genuanceerder beeld zien, maar hierbij is naar het oordeel van de commissie uitgegaan van een mogelijk te optimistische aanname voor de effectiviteit tegen deze aandoening.

Naar het oordeel van de commissie is het bijwerkingenprofiel van beide vaccins mild. De registraties van beide vaccins laten gelijktijdige toediening met diverse andere op dezelfde leeftijd aangeboden vaccins toe, waaronder vaccins zoals opgenomen in het huidige RVP.

Door het gebruik van hetzelfde dragereiwit als het huidige vaccin biedt PCV13 programmatische voordelen met betrekking tot monitoring, evaluatie en uitwisselbaarheid. Bij overgang naar een nieuw vaccin in het publieke programma moet in de overgangperiode rekening worden gehouden met de uitwisselbaarheid van beide nieuwe vaccins met het thans in gebruik zijnde vaccin. De commissie is van mening dat vanuit immunologische overwegingen het gebruik van verschillende dragereiwitten niet wenselijk is.

De commissie wijst op de beperkte klinische effectiviteitsgegevens met beide nieuwe vaccins en de mate van onzekerheid rondom de aannames die de effectiviteit van beide vaccins voor de aanvullende serotypen betreffen, evenals ten aanzien van typevervanging en ten aanzien van indirecte effecten.

De commissie hecht veel waarde aan effectevaluatie van pneumokokken-vaccinatie in het publieke programma.

8.1.6 Overwegingen bij het vaccinatieschema

Een gereduceerd schema met 2 in plaats van 3 primaire vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een herhalingsinjectie op de leeftijd van 11 maanden biedt belangrijke voordelen: de belasting van kinderen wordt kleiner door de reductie van 1 injectie op de leeftijd van 3 maanden en de kosten voor vaccinatie worden lager.

Er zijn geen gegevens uit direct vergelijkend klinisch effectiviteitsonderzoek tussen een 2+1- en een 3+1-schema. Een dergelijk onderzoek is lastig vanwege de benodigde groepsgrootte. Hierdoor blijft het onzeker of een 2+1-schema een zelfde mate van individuele directe bescherming biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties als het huidige 3+1-schema. Ook op basis van immunologisch onderzoek blijft onzekerheid bestaan over de gelijkwaardigheid van beide schema's in de kwetsbare periode tussen 4 en 11 maanden voor de minst immunogene serotypen. De door de Gezondheidsraad geuite zorg over de directe individuele bescherming door beschermende antistoffen in de kwetsbare periode na 2 primaire vaccinaties blijft daarmee bestaan.

Diverse landen hebben gekozen voor invoering van of teruggaan naar een 2+1- schema. De eerste surveillance resultaten uit landen met een 2+1-schema met 2 primaire vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden laten goede resultaten zien, mogelijk mede door indirecte bescherming ten gevolge van verminderde circulatie van vaccintypen-pneumokokken in de bevolking. Recent onderzoek naar pneumokokkendragerschap in Nederland 3 jaar na invoering van de pneumokokkenvaccinatie bevestigen een sterk verminderde circulatie van de 7 vaccintypen-pneumokokken in Nederland.

8.2 Aanbevelingen met betrekking tot vaccinkeuze en vaccinatie-schema

8.2.1 *Aanbevelingen met betrekking tot vaccinkeuze*

De commissie is van mening dat beide vaccins geschikt zijn voor de preventie van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking via het Rijksvaccinatieprogramma. Op basis van bovenstaande relatieve verschillen tussen de 2 nieuwe vaccins, heeft de commissie een lichte voorkeur voor PCV13. De commissie beveelt aan de geschiktheid van zowel PCV10 als PCV13 over 2 jaar opnieuw te beoordelen.

8.2.2 *Aanbevelingen met betrekking tot een gereduceerd vaccinatieschema*

De commissie geeft de voorkeur aan een vaccinatieschema waarbij optimale individuele directe bescherming wordt gerealiseerd in de meest kwetsbare periode (tot de leeftijd van ongeveer 1 jaar) en geeft daarom de voorkeur aan een 3+1-schema. Aangezien er naar verwachting bij dit gereduceerde schema – door indirecte bescherming – slechts een geringe kans op verlies aan gezondheidseffecten is, acht de commissie teruggaan naar een 2+1-schema op termijn een te overwegen alternatief. Echter, gezien het belang van zekerheid over indirecte bescherming bij de keuze voor een 2+1-schema, adviseert de commissie bij gebruik van een van beide nieuwe vaccins te starten met een 3+1-schema en eerst – gedurende 2 jaar – de directe en indirecte effecten en effecten op dragerschap af te wachten. Wanneer de circulatie van de aanvullende serotypen en ziekte ook sterk is afgenomen, kan worden teruggedaan naar een 2+1-schema. Op dit moment lijkt dit alleen een optie voor PCV13, dat is geregistreerd voor gebruik in een 2+1- schema in een publiek programma. Over 2 jaar zijn er meer gegevens beschikbaar over een 2+1-schema met PCV10. Op dit moment raadt de commissie een 2+1-schema met PCV10 af.

8.3 Aanbevelingen met betrekking tot de uitvoering

8.3.1 *Aanbevelingen met betrekking tot de monitoring*

De commissie beveelt continuering van monitoring aan met aandacht voor de effectiviteit, typevervanging, verschuivingen en indirecte effecten. Zoals eerder is betoogd, in het eerdere Gezondheidsraadadvies uit 2005, is het raadzaam om

in aanvulling op de registratie van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam een registratie-systeem op te zetten voor respiratoire aandoeningen (met name longontsteking) in alle leeftijdsgroepen, gekoppeld aan surveillance van ziektekiemen. De commissie onderschrijft deze aanbeveling.

8.3.2 *Aanbevelingen met betrekking tot de uitwisselbaarheid van de vaccins*

De commissie beveelt voltooiing van het volledige schema met vaccins met hetzelfde dragereiwit aan. Dit betekent dat bij keuze voor invoering van PCV10, het afmaken van de serie met het huidige vaccin wordt aanbevolen. Bij keuze voor PCV13 betekent dit dat overstappen op elk moment mogelijk is.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/27. Internet: www.gr.nl.
 - 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/13. Internet: www.gr.nl.
 - 3 Gils EJ van, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Bogaert D, Ijzerman EP e.a. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(2): 159-167.
 - 4 Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, Elzenaar KP, Peerbooms PG, Coutinho RA e.a. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9): 3316-3320.
 - 5 Bogaert D, van Belkum A, Sluiter M, Luijendijk A, de GR, Rumke HC e.a. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363(9424): 1871-1872.
 - 6 Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L e.a. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009; 27(17): 2394-2401.
 - 7 Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004; 190(7): 1203-1211.
 - 8 Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 100-121.
-

- 9 Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A e.a. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis* 2005; 192(3): 387-393.
- 10 Millar EV, O'Brien KL, Bronsdon MA, Madore D, Hackell JG, Reid R e.a. Anticapsular serum antibody concentration and protection against pneumococcal colonization among children vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44(9): 1173-1179.
- 11 Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Makela PH, Kayhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis* 2004; 190(3): 545-550.
- 12 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* 1984; 98(5-6): 524-532.
- 13 Douglas RM, Hansman D, Miles HB, Paton JC. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. Failure of a 14-valent vaccine to reduce carriage in healthy children. *Am J Dis Child* 1986; 140(11): 1183-1185.
- 14 Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(10): 961-970.
- 15 Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Makela H. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5(5): 651-667.
- 16 Trotter CL, McVernon J, Ramsay ME, Whitney CG, Mulholland EK, Goldblatt D e.a. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2008; 26(35): 4434-4445.
- 17 Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R e.a. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348(18): 1737-1746.
- 18 Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E e.a. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295(14): 1668-1674.
- 19 Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM e.a. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294(16): 2043-2051.
- 20 Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J e.a. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 1-9.
- 21 Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS e.a. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196(9): 1346-1354.
-

- 22 Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, ragoneses-Fenoll L, Hanquet G e.a. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47(4): 1012-1020.
- 23 Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsens L, Kaltoft M e.a. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3): 329-337.
- 24 Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland. Verslagjaar 2009. Bilthoven: 2009: 210021010/2009.
- 25 Hanage WP. Serotype-specific problems associated with pneumococcal conjugate vaccination. *Future Microbiol* 2008; 3(1): 23-30.
- 26 David S, Vermeer-de bondt PE, van der Maas NA. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2008; 26(46): 5883-5887.
- 27 Maas NAT van der, Phaff TAJ, Wesselo C, Vermeer-de bondt PE. Adverse Events Following Immunisation under the National vaccination Programme of the Netherlands; Number XIII - Reports in 2006. Bilthoven: 2007: 24007/1004/2007.
- 28 Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*--Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(41): 1077-1080.
- 29 Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J e.a. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(2): 275-281.
- 30 Cheung YB, Zaman SM, Nsekpong ED, Van Beneden CA, Adegbola RA, Greenwood B e.a. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian children who participated in a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine trial and in their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(11): 990-995.
- 31 Vestrheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010;
- 32 Ruckinger S, von KR, Siedler A, van der LM. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(2): 118-122.
- 33 Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsens L e.a. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2009; 6(5): e1000081.
- 34 Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(3): 250-254.
- 35 Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E e.a. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 403-409.
- 36 Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-Specific Disease Potential of Individual *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Pediatric Invasive Disease, Acute Otitis Media and Acute Conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(7): 602-607.
-

- 37 Minerva. Verzameling van de belangrijkste epidemiologische en statistische termen in Evidence-Based Medicine. Minerva; 2008.
- 38 Sanders E, Spijkerman J, van Gils EJ, van den Dobbelsteen GPJM. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children and parents in the Netherlands: a cohort study after 3 years following implementation of a 3+1 scheme in the NIP. Bilthoven: 2009.
- 39 Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(8): 177-178.
- 40 Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. Eur J Pediatr 2002; 161 Suppl 2: S135-S139.
- 41 Trotter CL, Waight P, Andrews NJ, Slack M, Efstratiou A, George R e.a. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the pre-conjugate vaccine era: England and Wales, 1996-2006. J Infect 2010; 60(3): 200-208.
- 42 Cameron C, Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. Euro Surveill 2006; 11(3): E060302.
- 43 Health Protection Agency. <http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1203008863939/>. geraadpleegd: 25-2-2010.
- 44 Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul: 2008.
- 45 Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. Health Aff (Millwood) 2005; 24(1): 67-78.
- 46 Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva: 2005: Technical Report Series, No. 927.
- 47 Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. Vaccine 2009; 27(28): 3681-3688.
- 48 Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M e.a. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. Vaccine 2007; 25(19): 3816-3826.
- 49 Chien YW, Klugman KP, Morens DM. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. N Engl J Med 2009; 361(26): 2582-2583.
- 50 Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. Lancet Infect Dis 2006; 6(5): 303-312.
- 51 Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58(38): 1071-1074.
- 52 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02. Internet: www.gr.nl.
- 53 U.S.National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov. geraadpleegd: 25-2-2010.
-

- 54 Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR e.a. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3): 187-195.
- 55 O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L e.a. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9381): 355-361.
- 56 Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349(14): 1341-1348.
- 57 Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB e.a. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9465): 1139-1146.
- 58 Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D e.a. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 810-815.
- 59 Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B e.a. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9): 779-781.
- 60 Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E e.a. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740-748.
- 61 Wals P De, Erickson L, Poirier B, Pepin J, Pichichero ME. How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine* 2009; 27(21): 2877-2883.
- 62 Palmu A, Jokinen J, Kilpi T. Impact of different case definitions for acute otitis media on the efficacy estimates of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2008; 26(20): 2466-2470.
- 63 O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R e.a. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(1): 71-73.
- 64 Prymula R, Kriz P, Kaliskova E, Pascal T, Poolman J, Schuerman L. Effect of vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to *Haemophilus influenzae*-derived protein D on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *H. influenzae* in children under 2 years of age. *Vaccine* 2009; 28(1): 71-78.
- 65 Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180(4): 1171-1176.

- 66 O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R e.a. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 2007; 196(8): 1211-1220.
 - 67 Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP e.a. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl): S66-S76.
 - 68 Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M e.a. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl): S77-S88.
 - 69 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.
 - 70 European Public Assessment Report (EPAR) for Synflorix. London: 2009: EMEA/H/C/000973. Internet: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/synflorix/H-973-en6.pdf>.
 - 71 European Assessment Report (EPAR) for Prevenar 13. London: 2009: EMEA/H/C/001104. Internet: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/H-1104-en6.pdf>.
 - 72 Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dorner T e.a. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 741-750.
 - 73 Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(3): 213-220.
 - 74 Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J e.a. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl): S109-S118.
 - 75 Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluatie in de gezondheidszorg. College voor Zorgverzekeringen/College of Health Insurance, editor. Amstelveen: 2004.
 - 76 de Neeling JND. Cost-utility analysis. Report nr. A03/01E. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2003.
 - 77 Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prevnar(R)). *Vaccine* 2010; 28(12): 2367-2369.
 - 78 Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R e.a. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368(9546): 1495-1502.
-

- 79 Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Andrews N, Woodgate S, Burbidge P e.a. Immunogenicity of a Reduced Schedule of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Correlates of Protection for Serotype 6B in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J* 2009.
- 80 Rodenburg GD, van Gils EJ, Veenhoven RH, Jones N, Tcherniaeva I, Hak E e.a. Comparability of antibody response to a booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants primed with either 2 or 3 doses. *Vaccine* 2010; 28(5): 1391-6.
- 81 Silfverdal SA, Hogh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D e.a. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(10): e276-e282.
- 82 Samenvatting van de productkenmerken Prevenar 13. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/emea-combined-h1104nl.pdf>.
- 83 De Carvalho GH, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001-2007. *Euro Surveill* 2009; 14(12).
- 84 Québec immunization committee. Assessment of the pertinence of a new pneumococcal conjugate vaccine in Québec. 2009.

A	De adviesaanvraag
B	De commissie en geraadpleegde deskundigen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 14 oktober 2009 ontving de voorzitter van de Raad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies uit te brengen over vaccinatie tegen pneumokokken. De minister schreef (brief nr. PG/CI-2945688):

In het RVP wordt gevaccineerd met Prevenar-7 van Wyeth. Tot maart 2009 was dit het enige beschikbare vaccin op de Nederlandse markt voor gebruik bij jonge kinderen. Sinds maart 2009 is er een nieuw meervalent vaccin in Nederland beschikbaar (Synflorix van GSK). Eind 2009 verwacht ook Wyeth een vernieuwd pneumokokkenvaccin gereed te hebben (Prevenar-13). De beschikbaarheid van deze vaccins en van nieuwe onderzoeksresultaten over alternatieve vaccinatieschema's leiden tot nieuwe vragen rondom de keuze voor een pneumokokkenvaccin binnen het RVP.

Ik verzoek u mij op grond van de stand van de wetenschap te adviseren over criteria waarop ik een keuze voor een vaccin kan baseren. Ik vraag u daarbij de volgende punten te betrekken:

- 1 Tegen welke ziektes en tegen welke type pneumokokken moet het pneumokokkenvaccin beschermen, gelet op de incidentie de ernst van de veroorzaakte ziektes?
 - 2 In hoeverre is er sprake van typevervanging en groepsimmunitet op dit moment in Nederland? Is daarbij een verbetering te verwachten bij invoering van één van de nieuwere pneumokokkenvaccins?
 - 3 Op dit moment worden door RIVM en het Universitair Medisch Centrum Groningen nieuwe kosteneffectiviteitsberekeningen uitgevoerd voor de verschillende (toekomstig) beschikbare pneumokokkenvaccins in Nederland. Ik verzoek u deze berekeningen te betrekken in uw overwegingen en ook rekening te houden met ervaringen in het buitenland.
-

- 4 In hoeverre zijn de verschillende pneumokokkenvaccins uitwisselbaar?
- 5 Welk(e) vaccinatieschema's zijn mogelijk of wenselijk voor de nieuwe pneumokokkenvaccins?

Uw advies moet uiteindelijk kunnen worden vertaald in concrete criteria voor de aanbesteding van het vaccin. Bij de aanbestedingsprocedure zal ik mij moeten baseren op harde gegevens. Ik verzoek u om hierbij in uw advies en formulering rekening te houden. Ik vraag u mij uw advies uiterlijk begin 2010 toe te sturen.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g.
dr. A. Klink

De commissie en geraadpleegde deskundigen

Commissie Rijksvaccinatieprogramma

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. J.J. Roord, *vicevoorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, *adviseur*
arts-epidemioloog/RVP-manager, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
 - dr. P.J. van Dalen, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr. W. van Eden
arts-microbioloog en hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. R. de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde, Radboud Universiteit Nijmegen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud
 - dr. H.E. de Melker, *adviseur*
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
-

- dr. T.G.W.M. Paulussen
gezondheidswetenschapper, TNO kwaliteit van Leven, Leiden
- prof. dr. M.J. Postma
hoogleraar farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen
- dr. H.C. Rümke
arts-epidemioloog, Vaxinostics, Universitair Vaccin Centrum Rotterdam
- 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
- dr. M. Verweij
ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- prof. dr. H.L. Zaaijer
hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Academisch Medisch Centrum en Sanquin, Amsterdam
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. E.J.M. van Gils, *secretaris*
arts, Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie consulteerde de volgende deskundigen en instituten:

- prof. dr. E.A.M. Sanders, hoogleraar immuundeficiëntie en recidiverende infecties, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. A. van der Ende, Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland
 - dr. J. Poolman, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, België
 - dr. L. Schuerman, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, België
 - dr. R. van Olden, GlaxoSmithKline Nederland, Zeist, Nederland
 - dr. C.G. van Schagen, GlaxoSmithKline Nederland, Zeist, Nederland
 - dr. B. Fritzell, Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer, Louvain-la-Neuve, België
 - drs. K. Duijn, Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer, Hoofddorp, Nederland
-

- dr. F. van Lemmen, Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer, Hoofddorp, Nederland
- drs. J. Crombach, Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer, Hoofddorp, Nederland

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – 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 bekleden, 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.

