

---

# Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties

---





Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies over vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties  
Uw kenmerk : PG-ZP 2.589.094  
Ons kenmerk : U-989/HH/693-C2  
Bijlagen : 1  
Datum : 25 oktober 2005

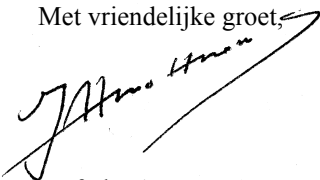
Mijnheer de minister,

In uw brief van 31 mei 2005 vroeg u de Gezondheidsraad om advies uit te brengen over vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Dat advies bied ik u hierbij graag aan. Het is opgesteld door de Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma en getoetst door de Beraadsgroep Infectie en Immuniteit.

Met het oog op uw voornemen om te komen tot spoedige invoering van de vaccinatie tegen pneumokokken, verzocht u de commissie na te gaan of wetenschappelijke onderbouwing gevonden kan worden voor vaccinatie met drie in plaats van de gangbare vier prikken. De commissie concludeert dat dit op het moment niet het geval is. Voor een vierprikken schema is wel overtuigend bewijs voorhanden.

De commissie geeft aan welke kennishiaten er nog zijn als het gaat om het drieprikken schema. Ik ondersteun de conclusies van de commissie en haar aanbevelingen voor aanvullend onderzoek. Als op grond van aanvullend onderzoek de effectiviteit vast zou komen te staan, dan geeft de raad uiteraard de voorkeur aan een drieprikken schema boven een vierprikken schema, vanwege de geringere belasting van ouders en kinderen, het geringere beslag op ruimte in het al tamelijk volle vaccinatieprogramma en de geringere kosten. De raad zal de ontwikkelingen ter zake blijven volgen.

Met vriendelijke groet,



prof. dr JA Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 6625  
E-mail: [hans.houweling@gr.nl](mailto:hans.houweling@gr.nl)

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
[www.gr.nl](http://www.gr.nl)

---

# **Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2005/13, Den Haag, 25 oktober 2005

---

---

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’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/13.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/13.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-577-8

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting 7

---

Summary 9

---

1 Inleiding 11

1.1 Achtergrond 11

1.2 Vraagstelling 13

1.3 Werkwijze 13

1.4 Opzet van het advies 14

---

2 Vergelijken van bevindingen 15

2.1 Vergelijkend klinisch onderzoek 15

2.2 Vergelijkend immunologisch onderzoek 18

2.3 Beoordeling door de commissie 20

2.4 Conclusie 21

---

3 Bevindingen over effectiviteit 22

3.1 Resultaten uit onderzoek 22

3.2 Voortschrijdend inzicht in rijping van het immuunsysteem 26

3.3 Conclusie 27

---

---

4	Bevindingen over kosteneffectiviteit	29
4.1	Indirecte baten	29
4.2	Kosteneffectiviteit	30
4.3	Conclusie	33

---

5	Conclusie en aanbevelingen	34
5.1	Antwoord op de vragen	34
5.2	Aanbevelingen	35

---

	Literatuur	38
--	------------	----

---

	Bijlagen	41
A	Adviesvraag	42
B	Commissie en geraadpleegde deskundigen	43

---

# Samenvatting

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bespreekt de commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken. De minister wil die vaccinatie invoeren in aansluiting op het advies van de Gezondheidsraad uit 2002; in dat advies werden pneumokokkeninfecties beoordeeld als een ernstige aandoening en vaccinatie in een vierprikkenschema aanbevolen. De minister vraagt de Gezondheidsraad echter of wetenschappelijk is aangetoond dat met drie in plaats van de aanbevolen vier injecties ook voldoende bescherming verkregen kan worden. De minister overweegt namelijk een drieprikkenschema, omdat het daardoor mogelijk zou worden om pneumokokkenvaccinatie in Nederland op een kosteneffectieve wijze in te voeren.

Een drieprikkenschema heeft evidente voordelen boven een vierprikkenschema: 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. De voordelen van het drieprikkenschema zijn echter alleen relevant als ook dat schema voldoende bescherming biedt. De vraag naar de effectiviteit staat hier dan ook centraal. Om de minister wetenschappelijke informatie te kunnen geven over de punten die het meest relevant zijn bij een beslissing over invoeren van een vaccinatieschema, bespreekt de commissie hier bovendien de vraag hoe de kosteneffectiviteit van het gangbare vierprikkenschema op dit moment uitvalt.

---

Daarvoor zijn nieuwe berekeningen gemaakt die rekening houden met recente inzichten in de werking van pneumokokkenvaccinatie.

---

### **Beantwoording van de vragen**

Op dit moment is er naar het oordeel van de commissie geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van het drieprikken-schema. Er zijn enkele onderzoeken waaruit blijkt dat ook bij het drieprikken-schema in een bepaalde mate antistoffen in het bloed worden opgewekt, maar er zijn geen gegevens om te beoordelen of die antistoffen ook de beoogde bescherming tegen infectie bieden. De onderzoeksresultaten laten te veel ruimte voor onzekerheid over de feitelijke bescherming van zuigelingen. Voor de effectiviteit van het gangbare vierprikken-schema is die noodzakelijke onderbouwing er wel.

Sinds de Gezondheidsraad in 2001 de kosteneffectiviteitsverhouding van het vierprikken-schema berekende, zijn nieuwe inzichten ontstaan en nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die leiden tot een gunstiger verhouding tussen kosten en baten. Zo blijkt dat na vaccinatie minder kinderen drager van de bacterie blijven, wat leidt tot veel minder besmettingen buiten de gevaccineerde leeftijdsgroepen. Vooral door dat effect van groepsimmunitet valt de kosteneffectiviteitsverhouding aanmerkelijk gunstiger uit dan voorheen. De beste schatting daarvoor ligt nu op 10.300 euro per QALY (*quality adjusted life year*) bij 1,5 procent discontering van gezondheidseffecten (14.500 bij 4 procent).

---

### **Aanbevelingen**

De commissie zou graag zien dat de kennis over gereduceerde vaccinatie-schema's groter wordt, zodat dergelijke schema's in de nabije toekomst waar mogelijk ingevoerd kunnen worden. Onderzoek naar de effectiviteit van zuigelingenvaccins vindt nu min of meer standaard plaats in vierprikken-schema's. Als een vaccinatie eenmaal is ingevoerd in een dergelijk schema, blijkt het echter zeer lastig een gereduceerd schema te onderzoeken. De commissie doet enkele aanbevelingen voor onderzoek van gereduceerde schema's. Verder adviseert zij een monitoringssysteem op te zetten om de gunstige en de eventuele ongunstige effecten van pneumokokkenvaccinatie goed te kunnen volgen.



---

## Summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/13.

---

### Questions raised

The Minister of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council to discuss the vaccination of infants against pneumococci. The Minister wants to introduce this vaccination in the light of the Health Council's recommendation issued in 2002. This stated that pneumococcal infections were a serious condition and advised a four-injection vaccination programme. The Minister asked the Health Council whether there was any scientific evidence that three injections, rather than the recommended four, could also provide adequate protection. The Minister was considering a three-injection programme, as this would allow pneumococcal vaccination to be performed cost-effectively in the Netherlands.

A three-injection programme has clear advantages compared to a four-injection programme. It reduces the burden on parents and children, takes up less space in the vaccination schedule (which is already fairly full), and it is less expensive. However, the benefits of the three-injection programme are only relevant if the programme also offers sufficient protection. The question of efficacy is therefore a key point here. In order to give the Minister scientific information about the points that are most relevant when coming to a decision on whether to introduce a vaccination programme, the National Vaccination Programme Review Committee (the Committee responsible) also discussed the issue of the current cost-effectiveness of the standard four-injection programme.

---

New calculations that took account of recent insights into the effects of pneumococcal vaccination were therefore performed.

---

### **Answers to the questions**

The Committee is of the opinion that there is currently no conclusive scientific evidence that a three-injection programme is effective. Some studies showed that the three-injection programme generates a certain level of antibodies in the blood, but there is no data showing whether those antibodies provide the desired protection against infection. Research results leave too much room for uncertainty as to how far infants are actually protected. In contrast, the necessary evidence for the efficacy of the standard four-injection programme is indeed available.

New insights and information have become available since the Health Council calculated the cost-effectiveness ratio of the four-injection programme in 2001, which led to a more favourable relationship between costs and benefits. It thus appears that fewer children remain carriers of the bacteria after vaccination, leading to a much lower rate of infection outside the vaccinated age groups. This herd immunity effect especially makes the cost-effectiveness ratio much more favourable than in the past. The best estimate of this ratio is now € 10,300 per QALY (*quality adjusted life year*) with a 1.5% health effects discount (€ 14,500 at 4%).

---

### **Recommendations**

The Committee would like to see more information about shorter vaccination programmes so that these can be introduced, where possible, in the near future. Most research into the efficacy of infant vaccines is performed on four-injection programmes. However, once a vaccine has been introduced as part of this regimen, it appears to be very problematic to investigate a shorter programme. The Committee puts forward a number of recommendations for the investigation of shorter programmes. It also proposes setting up a monitoring system to be able to appropriately track the positive (and possible negative) effects of pneumococcal vaccination.

---

---

# Inleiding

---

## 1.1 Achtergrond

### Aanleiding

Op 31 mei 2005 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) aan de Gezondheidsraad advies over vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken (bijlage A). De vraag is of wetenschappelijk is aangetoond dat met drie in plaats van de aanbevolen vier injecties voldoende bescherming verkregen kan worden. Als gebruik gemaakt kan worden van een drieprikken-schema, zou het mogelijk worden om pneumokokkenvaccinatie in Nederland op een kosteneffectieve wijze in te voeren.

Aanleiding voor deze specifieke adviesvraag aan de Gezondheidsraad is een voorstel voor een schema met drie injecties door het Nederlands Vaccin Instituut (NVI).<sup>1</sup> De Gezondheidsraad heeft dit voorstel al eerder, op 23 maart 2005, toegestuurd gekregen, net als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG heeft inmiddels zijn oordeel gegeven over de onderbouwing van een vaccinatieschema met drie doses.<sup>2</sup> In dit advies geeft de Gezondheidsraad nu antwoord op de vraag van de minister over de wetenschappelijke onderbouwing van het gereduceerde schema.

---

## Eerder advies

De Gezondheidsraad adviseerde eerder, in januari 2002, om vaccinatie tegen pneumokokken op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), op de leeftijd van twee, drie en vier maanden, met een herhalingsinjectie rond de leeftijd van één jaar, dus in een zogeheten 3+1-schema.<sup>3</sup> De toenmalige minister van VWS nam het advies over, maar de kosten van het vaccin hebben implementatie tot nog toe in de weg gestaan.

In het advies uit 2002 wees de Gezondheidsraad al op lopend onderzoek naar de mogelijkheden om te vaccineren met behulp van twee in plaats van drie injecties in de primaire serie (een 2+1-schema). Indien de effectiviteit vaststaat, geeft de raad uiteraard de voorkeur aan een 2+1-schema boven een 3+1-schema, vanwege de geringere belasting van ouders en kinderen, het geringere beslag op ruimte in het al tamelijk volle vaccinatieprogramma en de geringere kosten. Of er inmiddels wetenschappelijke evidentie is voor de effectiviteit van zo'n efficiënter schema wordt in het huidige advies beoordeeld.

De vraag naar de effectiviteit is één van de onderdelen van het beoordelingskader dat de commissie aanlegt wanneer zij vaccinaties voor het RVP beoordeelt en prioriteert. Dat kader is destijds in voorlopige zin geformuleerd in het advies over vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken,<sup>3</sup> inmiddels gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur<sup>4</sup> en wordt verder ontwikkeld in het kader van een breed advies van de Gezondheidsraad over de toekomst van het RVP dat begin 2006 verwacht wordt. De principes van beoordeling zijn als volgt samengevat:

### **Principes voor beoordeling van vaccinaties voor het RVP:**

- 1 Het RVP moet gericht zijn op doelziekten die ernstig zijn voor het individu of de maatschappij
- 2 Elke vaccinatie en het programma als geheel moet effectief en veilig zijn
- 3 De belasting voor de deelnemers moet acceptabel en zo gering mogelijk zijn
- 4 De verhouding tussen kosten en baten moet gunstig zijn in vergelijking met alternatieve schema's of andere preventieve opties
- 5 Vaccinatie mag niet leiden tot een onrechtvaardige verdeling van lusten en lasten
- 6 Deelname is in principe vrijwillig
- 7 Het publieke vertrouwen in het vaccinatieprogramma moet beschermd en gehonoreerd worden.

Een 2+1-schema heeft evidente voordelen boven een 3+1-schema: de belasting van ouders en kinderen is kleiner (derde principe), het legt een geringer beslag op ruimte in het toch al tamelijk volle vaccinatieprogramma (zevende principe) en de kosten zijn lager (vierde principe). De commissie heeft eerder pneumokokkeninfecties beoordeeld als een ernstige aandoening (eerste principe) en vaccinatie in een 3+1-schema aanbevolen. De voordelen van het 2+1-schema zijn alleen relevant als ook dat schema voldoende bescherming biedt. Dat is daarom de eerste vraag in dit advies.

---

## 1.2 Vraagstelling

Het advies is opgesteld door de Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma (bijlage B). Gezien de aanleiding gaat de commissie in dit advies in op twee vragen. Ten eerste is dat uiteraard de adviesvraag van de minister:

- 1 Is wetenschappelijk aangetoond dat voor vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken met een prikkenschema van 2+1 voldoende bescherming wordt verkregen?

De commissie wil ook nog een tweede punt bespreken. Niet alleen is er nieuw onderzoek naar de effectiviteit van het 2+1-schema. Ook over de kosteneffectiviteit van het eerder geadviseerde 3+1-schema is inmiddels nieuwe informatie beschikbaar. Tot nu toe waren de kosten een struikelblok bij invoeren van pneumokokkenvaccinatie volgens het 3+1-schema. Dat maakt ook de volgende vraag relevant:

- 2 Hoe valt inmiddels de kosteneffectiviteitsberekening van het aantoonbaar werkzame 3+1-schema uit?

Door deze beide vragen te beantwoorden wil de commissie de minister informeren over de stand van wetenschap op de twee punten die het meest relevant zijn bij een beslissing over invoeren van een vaccinatieschema voor pneumokokken bij zuigelingen.

---

## 1.3 Werkwijze

De commissie heeft de stand van de wetenschap beoordeeld aan de hand van de beschikbare wetenschappelijke literatuur; de door het NVI aangeleverde artikelen zijn daarbij aangevuld met artikelen verkregen uit eigen onderzoek van de

---

literatuur. Ook zijn deskundigen in binnen- en buitenland geraadpleegd (bijlage B). Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van een advies over pneumokokkenvaccinatie dat de WHO binnenkort zal publiceren.<sup>5</sup> Op verzoek van de commissie heeft Dr EW Steyerberg (instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam) een *peer review* uitgevoerd van de nog niet gepubliceerde nieuwe berekeningen van de kosteneffectiviteit (hoofdstuk 4). Een conceptversie van het advies is voor commentaar voorgelegd aan het NVI en het CBG; de opmerkingen die bij die consultaties naar voren zijn gebracht zijn verwerkt in het voorliggende advies. Het advies is getoetst in de beraadsgroep Infectie & Immuniteit.

---

#### **1.4 Opzet van het advies**

Het advies is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 wordt uiteengezet welke complicaties er verbonden zijn aan het beoordelen van effectiviteit van vaccinatieschema's voor pneumokokken. In hoofdstuk 3 beantwoordt de commissie de eerste adviesvraag, naar de wetenschappelijke onderbouwing van een 2+1-schema. Hoofdstuk 4 gaat over kosteneffectiviteit. Daar wordt dus de tweede vraag beantwoord. In hoofdstuk 5 geeft de commissie haar conclusies en aanbevelingen.

---

## Vergelijken van bevindingen

---

Wat komt er kijken bij het toetsen van de effectiviteit van een 2+1-schema? Die toetsing heeft noodzakelijkerwijs het al bewezen effectieve 3+1-schema als referentiepunt. Maar aan een vergelijking tussen de twee schema's zitten haken en ogen. Het maakt een verantwoording van de wijze van beoordelen noodzakelijk. Die wordt in dit hoofdstuk gegeven.

---

### 2.1 Vergelijkend klinisch onderzoek

De effectiviteit en de veiligheid van het enige, thans beschikbare pneumokokkenvaccin voor gebruik bij jonge kinderen (Prevenar) is indertijd beoordeeld in onderzoek waarin een 3+1-schema gebruikt werd. Aan zuigelingen werden in het eerste halve levensjaar drie doses toegediend (eerste dosis op twee maanden, de volgende doses met een tussenperiode van telkens minimaal een maand), met een herhalingsvaccinatie in het tweede levensjaar. Het gaat om grootschalig gerandomiseerd dubbelblind gecontroleerd onderzoek. Beoordeling van de effectiviteit van dit schema is gebaseerd op de eindpunten 'bacteriëmie' en 'meningitis' (invasieve pneumokokkenziekte). Dat wil zeggen: de uitkomstmaat is het aantal ziektegevallen dat optreedt na vaccinatie vergeleken met de situatie zonder vaccinatie.

De effectiviteit van het pneumokokkenvaccin, toegediend in het 3+1-schema, is bepaald op 93 procent (95%BI\* 81-98).<sup>5,6,7,8</sup> Op grond van het onderzoek is het vaccin in het 3+1-schema geregistreerd.

Het pneumokokkenvaccin blijkt een zeer veilig vaccin: in het genoemde grootschalige gerandomiseerde onderzoek was er geen significant verschil in het aantal bijwerkingen bij gebruik van pneumokokkenvaccin en van controle-vaccins, zoals het als veilig bekend staande vaccin tegen meningokokken C. Het is niet logisch dat het 2+1-schema minder veilig zou zijn dan het 3+1-schema. De commissie gaat er daarom vanuit dat de veiligheid van het 2+1-schema vaststaat.

Het vaccin bevat delen (polysacchariden) van zeven serotypen pneumokokken (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F), gekoppeld aan difterie-eiwit (CRM197); in feite is het dus een cocktail van zeven pneumokokkenvaccins. De zeven in het vaccin opgenomen zogeheten serotypen veroorzaken in Nederland samen 59-67 procent van de invasieve pneumokokkenziekte.<sup>9</sup> Registratie heeft plaatsgehad op grond van geaggregeerde werkzaamheid voor alle zeven serotypen. Type-specifieke werkzaamheid kon worden aangetoond voor vier (14, 18C, 19F en 23F) van de zeven serotypen; voor de overige serotypen werd geen statistische significantie bereikt.

Experimenteel klinisch onderzoek om de effectiviteit van een nieuw vaccin of een aangepast schema te vergelijken met het bestaande vaccin in het huidige schema is niet gemakkelijk uitvoerbaar. Als het gaat om een variant op het bestaande vaccin, bijvoorbeeld met een groter aantal serotypen, dan zullen de verschillen in effectiviteit ten opzichte van het geregistreerde vaccin in het gedefinieerde vaccinatieschema relatief klein zijn. De meest voorkomende pneumokokkenserotypen zijn immers al in het bestaande vaccin opgenomen. Dit betekent dat de onderzoeksgroep zeer groot moet zijn om relevante verschillen in effectiviteit uit te kunnen sluiten. Pneumokokkenvaccins met een groter aantal serotypen, respectievelijk negen en elf, zijn inmiddels in een vergevorderd stadium van ontwikkeling.<sup>8,10</sup> De in deze twee vaccins opgenomen serotypen veroorzaken naar schatting respectievelijk ongeveer 68 en 78 procent van de invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen van nul tot tien jaar in Nederland.<sup>9</sup> Ook als het gaat om een nieuw vaccinatieschema met een bestaand vaccin, zoals het 2+1-schema voor het vaccin met zeven serotypen, is grootschalig klinisch onderzoek nodig om verschillen of overeenkomsten in effectiviteit te kunnen vaststellen.

---

\* 95-procentbetrouwbaarheidsinterval

---



Beoordeling van nieuwe pneumokokkenvaccins of nieuwe vaccinatie-schema's met het bestaande pneumokokkenvaccin zou veel efficiënter kunnen plaatshebben in placebo-gecontroleerd onderzoek, waarbij de ene groep deelnemers het te onderzoeken vaccin krijgt toegediend en de andere groep een placebo of een controlevaccin tegen een niet verwante ziekte, bijvoorbeeld hepatitis A. Placebo-gecontroleerd onderzoek zou betekenen: gebruik van niet werkzame placebo-vaccins voor één, enkele of alle van de injecties in het vaccinatieschema.

Volgens internationale richtlijnen zoals de Verklaring van Helsinki is placebo-gecontroleerd onderzoek echter niet aanvaardbaar als er een bewezen effectieve interventie beschikbaar is. Voor pneumokokken bestaat een bewezen effectief vaccin en vaccinatieschema (3+1).

De commissie heeft zich afgevraagd of het onder de huidige omstandigheden verdedigbaar zou zijn om toch placebo-gecontroleerd onderzoek uit te voeren. Daarvoor zouden de volgende argumenten kunnen worden aangevoerd. Ten eerste gaat het om *preventie* van ziekte; het belang van de individuele persoon is dan niet zo direct als bij de behandeling van een reeds bestaande ziekte. Ten tweede worden kinderen die in het kader van een vergelijkend onderzoek placebo of een controlevaccin zouden ontvangen niet benadeeld, zolang de vaccinatie nog niet is ingevoerd. Ten derde kunnen de benodigde gegevens over de effectiviteit van het 2+1-schema alleen in de efficiënte opzet van een placebo-gecontroleerd onderzoek op de relatief korte termijn van enkele jaren verkregen worden. Er is zowel een individueel belang (minder prikken) als een algemeen belang (minder beslag op ruimte in het programma, geringere kosten) bij een 2+1-schema. Het eventuele voordeel van het geringere aantal prikken komt jaar op jaar terug. Een vierde argument voor het onderzoek zou kunnen zijn, dat daardoor de vanzelfsprekendheid doorbroken zou kunnen worden waarmee vaccinaties in een 3+1-schema onderzocht en dientengevolge ingevoerd worden.

Naar het oordeel van de commissie zijn de argumenten ten gunste van het placebo-gecontroleerde onderzoek echter niet doorslaggevend. Zij ziet de volgende bezwaren. Uitvoering van vergelijkend onderzoek met een placebo of een controlevaccin anders dan tegen pneumokokken zou altijd uitstel van pneumokokkenvaccinatie inhouden. Uitstel van pneumokokkenvaccinatie is, gezien het advies uit 2002 en het sindsdien nog toegenomen belang van pneumokokkenvaccinatie niet te verdedigen, oordeelt de commissie. Het is niet denkbaar om pneumokokkenvaccinatie in te voeren en tegelijkertijd placebo-gecontroleerd onderzoek te doen naar de effectiviteit van het 2+1-schema. Zelfs in een placebo-gecontroleerde opzet zou het onderzoek gedurende enkele jaren alle Nederlandse baby's moeten omvatten. Een groot deel daarvan zou placebo ontvangen, terwijl

---

een bewezen effectief vaccin beschikbaar is. Het materiële voordeel van een gereduceerd vaccinatieschema tenslotte zal niet snel opwegen tegen de aanzienlijke ziektelast en zelfs sterfte die zich waarschijnlijk zal voordoen in de controlegroep.

In het nog te verschijnen brede advies over het RVP zal de commissie de mogelijkheden van onderzoek in de setting van het RVP bespreken. Daarbij zal er ook aandacht zijn voor onderzoek naar gereduceerde schema's. Op dit moment concludeert de commissie echter dat experimenteel placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van het 2+1-schema geen optie is. Klinische gegevens over de effectiviteit van een dergelijk schema zijn alleen beschikbaar uit observationeel onderzoek, waarin kinderen om wat voor reden dan ook minder prikken kregen toegediend.

---

## 2.2 Vergelijkend immunologisch onderzoek

Om het probleem van grootschalig onderzoek naar het klinisch effect te omzeilen wordt wel gebruik gemaakt van onderzoek aan immunologische parameters, zogeheten intermediaire eindpunten. In dat geval beoordeelt men het effect van de nieuwe vaccinatie of het nieuwe vaccinatieschema op de niveaus en de kwaliteit (functionaliteit) van de antistoffen. Het grote voordeel is dat de onderzoeksgroep veel kleiner kan zijn, omdat men voor de beoordeling van het effect er niet van afhankelijk is of de proefpersonen in aanraking komen met de ziekteverwekker. In uitzonderlijke situaties zijn immunologische methoden wel gebruikt bij de beoordeling van kandidaatvaccins, ook zonder onderzoek naar de klinische effectiviteit. Voor deze werkwijze is bijvoorbeeld gekozen bij meningokokken C in het Verenigd Koninkrijk. De epidemische verheffing van meningokokken C deed zich daar aanzienlijk eerder voor dan bijvoorbeeld in Nederland, namelijk al in het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw. Vanwege de grote behoefte aan een vaccin zijn kandidaten toen beoordeeld en geregistreerd op immunologische parameters. De klinische effectiviteit is vervolgens nauwgezet gemonitord bij grootschalige toepassing in de bevolking.<sup>11</sup> Toen de epidemische verheffing van meningokokken C zich voordeed in Nederland, was de klinische effectiviteit inmiddels vastgesteld met behulp van het monitoringssysteem. Deze gegevens over de klinische effectiviteit zijn gebruikt bij de registratie van meningokokken C-vaccins in Nederland en andere landen.

Het gebruik van serologische parameters voor de beoordeling van nieuwe vaccins is dus uitzonderlijk. De Wereldgezondheidsorganisatie WHO heeft toetsingscriteria opgesteld voor de beoordeling van nieuwe pneumokokkenvaccins of nieuwe vaccinatieschema's aan de hand van immunologische parameters.

---

Publicatie van deze criteria in een rapport moet nog plaatsvinden.<sup>5</sup> De voorgestelde criteria zijn:

- 1 IgG-antistofconcentraties, bepaald met ELISA in sera die vier weken na de derde dosis van de primaire serie van het standaard 3+1-schema verzameld zijn, worden beschouwd als het optimale primaire eindpunt en de belangrijkste parameter.
- 2 Eén enkelvoudige referentiewaarde voor deze IgG-antistofconcentraties, 0,35 $\mu$ g/ml, wordt aanbevolen voor alle pneumokokkenserotypen. Deze referentiewaarde is bepaald op grond van de gecombineerde resultaten van drie grootschalige trials, in Noord-Californië, onder Navajo-indianen en in Soweto.<sup>6,7,8</sup> De eerste twee onderzoeken werden uitgevoerd met het geregistreerde 7-valente vaccin. In het onderzoek in Soweto werd gebruik gemaakt van een niet-geregistreerde 9-valente versie van dat vaccin. Het belangrijkste verschil met het wel geregistreerde 7-valente vaccin is toevoeging van twee serotypen, de typen 1 en 5. De WHO gaat er blijkbaar vanuit dat de gegevens voor beide vaccins gecombineerd mogen worden. Door gebruik te maken van de gecombineerde bevindingen wordt geldigheid nagestreefd voor een breed scala aan populaties.
- 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 gebruikt als criterium voor 'non-inferioriteit'. Non-inferioriteit voor elk van de serotypen is wenselijk, maar geen absolute voorwaarde.
- 5 Additionele gegevens over de functionaliteit van de antistoffen (opsonofagocytose, dat wil zeggen de mate waarin vernietiging of fagocytose van de bacterie vergemakkelijkt wordt) en over immunologisch geheugen zijn noodzakelijk voor registratie. In twee van de drie grootschalige trials waren niveaus van dergelijke opsonofagocyterende antistoffen bepaald.

Wat betekenen deze WHO-criteria als ze worden toegepast bij toetsing van de effectiviteit van vaccinatie op twee, vier en elf maanden, dus in het 2+1-schema? In dat geval moeten de immunologische gegevens na de tweede prik vergeleken worden met die na de derde prik in het onderzoek op grond waarvan het vaccin oorspronkelijk beoordeeld en geregistreerd is. Er is een sterke concentratie van het aantal gevallen van pneumokokkenziekte in de eerste vijf levensjaren en bij personen ouder dan 50 jaar. Onder kinderen tot vijf jaar is het aantal gevallen vooral hoog in de tweede helft van het eerste levensjaar. Juist dan dient de

bescherming hoog te zijn. De verwachte bescherming na vaccinatie moet daarom inderdaad beoordeeld worden na de tweede prik op de leeftijd van vier maanden.

Maar nog een ander ijkpunt is van belang, oordeelt de commissie. Omdat de ziektelast ook na het eerste levensjaar hoog is, is beoordeling ook nodig na de herhalingsinjectie op de leeftijd van elf maanden.

Er zijn belangrijke overeenkomsten tussen verschillende geconjugeerde vaccins; de commissie bespreekt deze overeenkomsten in paragraaf 3.2. Het is dan ook niet uitgesloten dat een soortgelijke koppeling tussen immunologische parameters en klinische effectiviteit als bij meningokokken C ook bestaat in het geval van pneumokokken. Als een dergelijke koppeling bestaat, zou beoordeling van een 2+1-schema mede aan de hand van immunologische parameters mogelijk worden. De daarvoor benodigde zekerheid is nu echter niet te geven. Vergelijkend immunologisch onderzoek als methode om de effectiviteit te bepalen is alleen goed toepasbaar als precies bekend is welke immunologische parameters samenhangen met klinische effectiviteit. Die *correlates of protection* zijn bij pneumokokkeninfecties maar ten dele bekend. Ook de WHO geeft dat aan in zijn aanbevelingen voor de beoordeling van pneumokokkenvaccins.<sup>5</sup> Vergeleken met meningokokken C gaat het bij de opbouw van beschermende immuniteit bij pneumokokken om een zeer complex fenomeen. Onderzoek met intermediaire eindpunten kan klinisch onderzoek op dit moment dan ook niet vervangen.

---

### 2.3 Beoordeling door de commissie

Bij de beoordeling van de effectiviteit van het 2+1-schema hecht de commissie het grootste belang aan klinische gegevens. Daarbij wordt immers direct het beoogde effect, vermindering van ziekte en sterfte, gemeten. Klinische gegevens leggen meer gewicht in de schaal naarmate het onderzoek waarin de gegevens verzameld zijn aan hogere eisen voldoet. Grootschalig gerandomiseerd onderzoek, dubbelblind uitgevoerd, vormt het ideaal. Een dergelijke onderzoeksmethode is gebruikt voor het beoordelen van het 3+1-schema, maar is voor nieuwe pneumokokkenvaccins of nieuwe vaccinatieschema's waarschijnlijk niet meer haalbaar. In de praktijk zal men voor beoordeling van de effectiviteit van het 2+1-schema zijn toevlucht moeten nemen tot gegevens uit observationeel klinisch onderzoek. Dergelijke gegevens zijn in beperkte mate beschikbaar, door resultaten in landen waar om wat voor reden dan ook met een 2+1-schema is gevaccineerd. Vervolgens zal de commissie beschikbare gegevens van immunologisch (serologisch) onderzoek beoordelen en toetsen aan bovengenoemde WHO-criteria. Tot slot betreft de commissie nog een ander type informatie in haar weging. Voortschrijdend inzicht in de rijping van het immuunsysteem kan

---

aanwijzingen geven voor eventuele belemmeringen in de opbouw van effectieve immuniteit bij een 2+1-schema, met name in de tweede helft van het eerste levensjaar.

---

## **2.4 Conclusie**

Bij het toetsen van de effectiviteit van het 2+1-schema gebruikt de commissie de volgende criteria:

- 1 Vergelijken van klinische gegevens over effectiviteit van het 2+1-schema en het 3+1-schema.
- 2 Vergelijken van immunologische gegevens na prik 2 in het 2+1-schema met die na prik 3 in het oorspronkelijk onderzochte 3+1-schema.
- 3 Vergelijken van immunologische gegevens na prik 3 in het 2+1-schema met die na prik 4 in het oorspronkelijk onderzochte 3+1-schema.
- 4 Inzichten in de rijping van het immuunsysteem die een basis zouden kunnen vormen voor eventuele verschillen in effectiviteit tussen het 2+1-schema en het 3+1-schema.

---

## Bevindingen over effectiviteit

---

Wat is sinds het advies van de Gezondheidsraad uit 2001 door wetenschappelijk onderzoek bekend geworden over de effectiviteit van het 2+1-schema voor vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken? En geeft voortschrijdend inzicht over de rijping van het immuunsysteem relevante aanvullende wetenschappelijke informatie? Over die vragen gaat het in dit hoofdstuk.

---

### 3.1 Resultaten uit onderzoek

#### Klinische resultaten in de VS

Wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van gereduceerde schema's voor pneumokokkenvaccinatie is nog steeds beperkt. Er is geen gericht klinisch onderzoek; er zijn wel gegevens over kinderen die om wat voor reden dan ook geen volledige reeks vaccinaties ontvingen.

Black e.a. rapporteren voor de periode 2000-2002 een sterke daling van het aantal invasieve infecties in Noord-Californië.<sup>12</sup> De daling in het aantal infecties deed zich voor in een situatie waarin het merendeel van de kinderen in ieder geval de drie eerste doses ontving (2, 4 en 6 maanden). Deze gegevens kunnen dus niet gebruikt worden om een 2+1-schema te onderbouwen, aangezien het daarbij gaat om twee injecties in de eerste zes maanden, en rond de leeftijd van een jaar nog een herhalingsinjectie.

---

In de VS wordt in principe een 3+1-schema gebruikt voor pneumokokken-vaccinatie bij zuigelingen. In verband met vaccinschaarste is daar in februari en maart 2004 echter aanbevolen eerst de vierde en later zelfs ook de derde dosis te laten vervallen. Uit een bericht in het Morbidity and Mortality Weekly Report over een nog niet gepubliceerd onderzoek door de Centers for Disease Control zou blijken dat bij gebruik van twee doses pneumokokkenvaccin in het eerste levensjaar een effectiviteit van 94 procent (95%BI 84-98) is vastgesteld.<sup>13</sup>

De commissie heeft navraag gedaan. Het blijkt te gaan om een patiënt-controle-onderzoek onder bijna 800 besmette patiënten en 2400 controlepatiënten. In die opzet lijkt het mogelijk de effectiviteit van onvolledige vaccinatieschema's te beoordelen (CG Whitney, schriftelijke mededeling 2005). Deze analyse is echter nog niet afgesloten.

In een voorlopige analyse werd voor de effectiviteit op de korte termijn een puntschatting van ongeveer 95 procent gevonden bij toediening van twee doses vóór de leeftijd van zes maanden, al dan niet gecombineerd met een derde dosis op een leeftijd tussen 12 en 18 maanden (CG Whitney, schriftelijke mededeling in<sup>14</sup>). Het gaat hier echter om relatief kleine aantallen patiënten en controles en daarmee samenhangend aanzienlijke onzekerheden in de effectschattingen. Er is geen precieze informatie beschikbaar over de duur van de follow-up. Gezien de aanleiding, de vaccinschaarste in 2004, zal de follow-up in het algemeen kort zijn, korter dan in de trial in Noord-Californië waarin de effectiviteit van het 3+1-schema is aangetoond.<sup>6,12</sup> Naar het oordeel van de commissie vormt dit onderzoek een eerste aanzet voor klinisch onderzoek naar de effectiviteit van gereduceerde vaccinatieschema's. Op dit moment is het materiaal echter nog niet geschikt om om de effectiviteit van het 2+1-schema te beoordelen. Zodra het volledige onderzoeksverslag beschikbaar is, dient bekeken te worden in hoeverre dat dan wel het geval is.

#### Immunologische vergelijking van resultaten uit Zweden, Finland en de VS

In het advies uit 2001 verwees de Gezondheidsraad naar nog te verschijnen onderzoek waarin vaccineren met behulp van twee in plaats van drie injecties in de primaire serie (een 2+1-schema) centraal zou staan. Inmiddels hebben de onderzoekers, Käyhty en medewerkers, hierover gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur.<sup>15</sup> In dit kleine niet-gerandomiseerde onderzoek (82 kinderen), verricht in Zweden, waren de antistofniveaus aan het eind van de reeks vaccinaties op drie, vijf en twaalf maanden (2+1-schema) vergelijkbaar met die in Amerikaans en Fins onderzoek met een 3+1-schema (vaccinaties op twee, vier, zes en

twaalf maanden). Maar tussentijds, na twee doses, waren de niveaus voor de serotypes 6B en 23F aanmerkelijk lager dan na drie doses in het Amerikaanse en Finse onderzoek. Er is dus mogelijk minder bescherming in de tweede helft van het eerste levensjaar. Dat is een belangrijk bezwaar, omdat juist in die fase de kwetsbaarheid voor besmetting relatief groot is. Gegevens over de functionaliteit van de antistoffen (criterium 5) zijn niet beschikbaar.

Het Zweedse onderzoek wordt genoemd in de *Samenvatting van de Productkenmerken* van het pneumokokkenvaccin (een door de registratie-autoriteiten goedgekeurde tekst met informatie voor artsen). De vraag die zich daarbij voordoet is of deze vermelding een registratiewijziging inhoudt. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dat net als de Gezondheidsraad om een oordeel werd gevraagd, meent van niet. Het college concludeert naar aanleiding van het Zweedse onderzoek: “Er zijn dus twijfels over de klinische werkzaamheid, met name in deze tweede helft van het eerste levensjaar, een periode waar er een duidelijk risico is op dergelijke infecties.”<sup>2</sup> Het college merkt op dat de beschrijving van de ervaringen in het Zweedse onderzoek is opgenomen in de *Samenvatting van de Productkenmerken*, “omdat het *Committee for Medicinal Products for Human Use* van de *European Medicines Agency* het belangrijk vond om die informatie ter kennis te brengen, juist vanwege de verminderde immuunrespons tussen de vijfde en de elfde maand in vergelijking met het klassieke schema. Dat deze tekst hier is opgenomen, betekent daarom niet dat het een geaccepteerd doseringsschema is. De onduidelijkheid over de klinische relevantie van deze bevinding is duidelijk verwoord...”<sup>2</sup>

Ook de commissie vindt niet dat met deze tekst het 2+1-schema geregistreerd staat als bewezen effectief. De functie is juist om te wijzen op de verminderde immuunrespons in de tweede helft van het eerste levensjaar.

Het 2+1-schema wordt op dit moment op beperkte schaal toegepast in Zweden en delen van Italië.

### Immunologische resultaten in Groot-Brittannië

De commissie beschikt ook over een concept van een artikel over Engelse ervaringen met een variant van het pneumokokkenvaccin (D Goldblatt en E Miller, schriftelijke mededeling 2005). In deze immunogeniteitstrials is gebruik gemaakt van een niet geregistreerde 9-valente versie van het pneumokokkenvaccin. De serologische gegevens werden vergeleken met gegevens uit het oorspronkelijke Kaiser Permanente-onderzoek in de VS, een eerder Engels onderzoek met 7-valent vaccin in een 2, 3 & 4-maandenschema, en een soortgelijk Duits onder-



zoek. De antistofniveaus in een 2 & 4-maandenschema werden vergeleken met die in een 2, 3 & 4-maandenschema.

Wat waren de uitkomsten? Na een basisvaccinatie op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een boosterinjectie bij 12-13 maanden waren de antistofniveaus vergelijkbaar met of hoger dan die in het Duitse en het Amerikaanse onderzoek waarin de primaire serie uit drie injecties was opgebouwd. Uit de reactie op boosterinjecties bleek het bestaan van immunologisch geheugen. De proporties van de deelnemers met antistoftiter tegen de 9 serotypen boven de door de WHO aanbevolen drempelwaarde was op de leeftijd van 5 maanden voor alle typen meer dan 85 procent. Tussen de leeftijd van 5 en 12 maanden liep de antistoftiter voor de types 4, 9V, 18C en 23F evenwel relatief sterk terug. Dat roept weer vragen op over de bescherming in die periode. Het is uit de conceptpublicatie overigens niet duidelijk hoe de gegevens over de drempelwaarde en het verloop van de antistofniveaus zich verhouden tot de situatie bij gebruik van het vaccin in het standaardvaccinatieschema. Voor een goede beoordeling zou dat wel nodig zijn.

Alhoewel in het onderzoeksverslag geen gegevens waren opgenomen over de functionaliteit van de antistoffen (aviditeit, opsonofagocytose), kondigen de auteurs dergelijke gegevens wel aan. De auteurs concluderen dat basisvaccinaties op 2 en 4 maanden voldoende immuniteitsopbouw te zien geven en immunologisch geheugen bewerkstelligen. De auteurs schatten zelfs in dat van een 2+1-schema eenzelfde werkzaamheid te verwachten valt als van een 3+1-schema. Die conclusie is naar het oordeel van de commissie echter voorbarig.

Vergelijkend immunologisch onderzoek volgens de richtlijnen van de WHO vormt een noodzakelijk onderdeel van de onderbouwing van een 2+1-schema, al levert het geen directe gegevens over de klinische effectiviteit. Het onderzoek van Goldblatt en Miller vormt een eerste aanzet, maar behoeft bevestiging. In het onderzoek vond geen directe vergelijking plaats met het geregistreerde pneumokokkenvaccin (criteria 3 en 4). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de functionaliteit van de antistoffen (criterium 5). Bij eventueel vervolgonderzoek in Nederland dienen ook gegevens verzameld te worden over eventuele interferentie met de hier gebruikte zuigelingenvaccins.

#### Lopend immunologisch onderzoek

Zeer onlangs zijn publicaties over Italiaans en IJslands onderzoek naar de immunogeniteit van pneumokokkenvaccinatie op 3, 5 en 11 maanden beschikbaar gekomen.<sup>16,17</sup> Ten opzichte van het al besproken immunologische onderzoek bieden deze onderzoeken geen wezenlijk nieuwe perspectieven. In de nabije toe-

komst zullen mogelijk nog andere, soortgelijke onderzoeken gepubliceerd worden. De commissie meent dat immunologisch onderzoek vooral zinvol kan zijn, indien het gekoppeld is aan klinisch onderzoek.

---

### 3.2 Voortschrijdend inzicht in rijping van het immuunsysteem

De resultaten uit vergelijkend klinisch en immunologisch onderzoek tonen op dit moment niet overtuigend aan dat een 2+1-schema een aanvaardbare bescherming biedt. Met name over de mate van bescherming tijdens de kwetsbare tweede helft van het eerste levensjaar bestaat onzekerheid. Geeft onderzoek naar de rijping van het immuunsysteem aanvullende informatie?

Die informatie kan gezocht worden in het immunologische onderzoek met aan eiwit geconjugeerde polysaccharidenvaccins. Naast pneumokokkenvaccin gaat het daarbij om de vaccins tegen Hib en meningokokken C. Alhoewel het onderzoek nog gaande is en het niet zeker is dat de bevindingen voor alle drie geconjugeerde vaccins in gelijke mate gelden, lijken er enkele belangrijke overeenkomsten te bestaan.<sup>18</sup>

Geconjugeerde vaccins zijn werkzaam bij jonge kinderen, in tegenstelling tot gewone - dus niet aan eiwit gekoppelde - polysaccharidenvaccins. Het lijkt echter zo te zijn dat er, ook bij geconjugeerde vaccins, een ondergrens is aan de leeftijd waarop kwalitatief goede antistofproductie mogelijk is. Het gaat daarbij om een complexe wisselwerking tussen het aangeboren immuunsysteem en specifieke verworven immuniteit. Belangrijk voor de opbouw van een duurzame weerstand door immunologisch geheugen is waarschijnlijk dat geconjugeerde vaccins via T-helpercellen de antistofrespons kunnen stimuleren, waardoor de functionaliteit van de antistoffen toeneemt. Dit vermogen blijkt veel groter bij kinderen vanaf ongeveer een jaar oud. Blijkbaar maakt het immuunsysteem in de periode tussen 4 en 12 maanden een belangrijke rijping door.

Deze gegevens duiden erop dat het in het algemeen niet eenvoudig is om door vaccinatie in het eerste halve levensjaar een goede immuniteit te bereiken. Bij vaccinatie vroeg in het eerste levensjaar lijkt een boostervaccinatie rond de leeftijd van een jaar belangrijk. Als de eerste dosis vaccin wordt toegediend na het eerste levensjaar, is een booster dosis waarschijnlijk niet nodig en volstaat één dosis vaccin. Die situatie wordt in Nederland maximaal benut in het geval van de vaccinatie tegen meningokokken C op de leeftijd van 14 maanden. In het geval van pneumokokken kan echter niet zo lang gewacht worden: de ziektelast concentreert zich daar juist in het eerste levensjaar. Daarom moet de vaccinatie zo vroeg mogelijk beginnen. Een herhalingsinjectie rond de leeftijd van een jaar wordt dan noodzakelijk geacht om duurzame immuniteit te bereiken.

---

Op grond van het immunologische onderzoek met aan eiwit geconjugeerde polysaccharidenvaccins, zoals het pneumokokkenvaccin, concludeert de commissie dat het niet eenvoudig is om vroeg in het eerste levensjaar een goede immuniteit op te bouwen. De effectiviteit van het klassieke 3+1-schema staat echter vast, ook in het kwetsbare eerste levensjaar. Dat suggereert dat met die dosering en timing het zich ontwikkelende immuunsysteem voldoende in contact komt met antigenen om bescherming op te bouwen. Voor het 2+1-schema is dat op dit moment nog niet aangetoond.

De ervaringen met geconjugeerde vaccins laten verder zien dat de herhalingsinjectie rond de leeftijd van een jaar essentieel is om te zorgen voor duurzame immuniteit, ook ná het eerste levensjaar.

---

### 3.3 Conclusie

Naar het oordeel van de commissie kan in de wetenschappelijke literatuur op dit moment onvoldoende onderbouwing gevonden worden voor de effectiviteit van een 2+1-schema. De onderzoeken van Käyhty e.a. en van Goldblatt en Miller zijn gericht op intermediaire, immunologische parameters en niet op klinisch effect. Het eerstgenoemde onderzoek laat gereede twijfel bestaan over de bescherming in de kritische tweede helft van het eerste levensjaar. Het tweede onderzoek is nog niet volledig en nog niet gepubliceerd. Onderzoek naar de klinische effectiviteit van gereduceerde vaccinatieschema's is er alleen uit de Verenigde Staten; het gaat om de analyse van gegevens van kinderen die om wat voor reden dan ook geen volledige reeks vaccinaties kregen toegediend. Ook dat onderzoek is nog niet afgerond en nog niet gepubliceerd. De effectiviteit van het standaard 3+1-vaccinatieschema daarentegen is goed gedocumenteerd in grootschalige gerandomiseerde dubbelblind vergelijkende onderzoeken.

Een eventuele keuze voor een 2+1-schema introduceert dan ook een belangrijke mate van onzekerheid over de effectiviteit. Ook het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen komt in zijn beoordeling van het voorstel om een 2+1-schema in te voeren tot de conclusie dat de werkzaamheid van een dergelijk schema onvoldoende is aangetoond.

De commissie neemt met dit oordeel afstand van de analyse van een ander adviesorgaan: het *Institut National de Santé Publique du Québec*. Dit instituut adviseerde in januari 2005 het *Ministère de la Santé et des Services sociaux* van Québec om een 2+1-schema in te voeren, en week daarmee af van het beleid in de rest van Canada en de Verenigde Staten. Anders dan de Gezondheidsraad neemt het instituut op grond van de beperkte onderzoeksresultaten aan dat de bescherming door een 2+1-schema even goed is als die door een 3+1-schema.

---

Vervolgens kent het instituut een relatief groot belang toe aan het argument van sociale gelijkheid. Het huidige 3+1-schema is niet opgenomen in het algemene vaccinatieprogramma van Québec en slechts beperkt beschikbaar voor individuen die het zich kunnen permitteren. Opname in het algemene vaccinatieprogramma maakt dat de vaccinatie voor alle kinderen toegankelijk is. De kosten die uitgespaard worden door één prik weg te laten, kunnen ingezet worden voor andere interventies.<sup>14</sup> Naar het oordeel van de Nederlandse commissie is het argument van sociale gelijkheid echter niet aan de orde, zolang niet vaststaat dat het 2+1-schema voldoende effectief is. Los daarvan is het argument van ongelijkheid pas relevant als er belangrijke verschillen zijn in het feitelijke gebruik van het vaccin tussen sociaaleconomische groepen. Daarvoor zijn in Nederland op dit moment geen aanwijzingen.

Uit onderzoek naar de rijping van het immuunsysteem in het eerste levensjaar komen aanwijzingen dat opbouw van voldoende immuniteit in die fase lastig is. Gebruik van geconjugeerde vaccins bij jonge zuigelingen leidt in het algemeen niet tot duurzame immuniteit. Vandaar de noodzaak van een boosterinjectie als ze een jaar zijn. Deze bevindingen hebben ook implicaties voor het aantal doses van het vaccin dat nodig is om zuigelingen voldoende bescherming te bieden tegen pneumokokken.

---

## Bevindingen over kosteneffectiviteit

---

Is er sinds 2002 nieuwe informatie die tot een andere berekening leidt van de kosteneffectiviteitsverhouding van het klassieke en aantoonbaar effectieve 3+1-schema? Die vraag wordt in dit hoofdstuk beantwoord. Vaccinatie blijkt aanzienlijke indirecte gunstige effecten te hebben onder oudere, niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen. De kosteneffectiviteitsverhouding van pneumokokkenvaccinatie is onder andere daarom gunstiger dan in eerdere schattingen.

---

### 4.1 Indirecte baten\*

Uit in 2004 gepubliceerd onderzoek blijkt dat vaccinatie tegen pneumokokken sterke indirecte gunstige effecten heeft, duidend op groepsimmunitet.<sup>12,19</sup> Drie jaar nadat de vaccinatie van zuigelingen in Noord-Californië begonnen was, bleek bijvoorbeeld dat er een sterke daling van pneumokokkeninfecties was opgetreden onder oudere leeftijdsgroepen die niet gevaccineerd waren. Gemeten over alle leeftijden hoger dan vijf jaar, nam het aantal gevallen van invasieve infecties af met 25 procent (95%BI 14-34).<sup>12</sup> Waarschijnlijk komt het grote indirecte effect van pneumokokkenvaccinatie tot stand door een sterke reductie van dragerschap (kolonisatie van neus en keel). In een onderzoek onder 278 zuigelingen die gevolgd werden tijdens en na de vaccinaties bleek dragerschap voor vac-

---

\* Baten vat de commissie op in de ruime zin van positieve effecten en niet uitsluitend in gezondheidseconomische zin (geld).

cingerelateerde serotypen af te nemen van 18 tot 9 procent. De afname deed zich overigens pas voor ná de boosterdosís.<sup>20</sup>

Het belang van pneumokokkenvaccinatie is door groepsimmunitet dus groter dan tot nog toe gedacht. Er is een reden waarom het belang van pneumokokkenvaccinatie zelfs nu nog wordt onderschat. De effectiviteit van het thans geregistreerde pneumokokkenvaccin is beoordeeld op het optreden van invasieve pneumokokkenziekte, met name bacteriëmie en meningitis. Pneumokokken zijn echter ook belangrijk als verwekker van bacteriële longontsteking, en dat belang wordt mogelijk sterk onderschat. Bij slechts een klein deel van de patiënten met bacteriële longontsteking kan namelijk een verwekker uit het bloed gekweekt worden. Maar uit recent onderzoek blijkt het aantal longontstekingen na pneumokokkenvaccinatie aanzienlijk lager te liggen dan daarvoor. In onderzoek onder zuigelingen in Gambia bijvoorbeeld, waarover in 2005 is gepubliceerd, daalde het aantal nieuwe gevallen van longontsteking na invoering van vaccinatie met 20-37 procent (afhankelijk van de urbanisatiegraad). Deze gegevens zijn niet zondermeer bruikbaar voor Nederland, aangezien de rol van pneumokokkeninfecties bij longontstekingen in de Westerse wereld verschilt van die in ontwikkelingslanden. Er zijn voor Nederland geen goede gegevens om voor deze onderschatting te corrigeren.

Er is nog een ander indirect gunstig effect van vaccinatie dat sinds 2002 aan belang heeft gewonnen. De overgrote meerderheid van bacteriële longontstekingen begint waarschijnlijk als een virale infectie, bijvoorbeeld influenza.<sup>21,22</sup> Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken kan dan via verminderd dragerschap een gunstig effect hebben bij een eventuele pandemie van influenza. De reden is dat een aanzienlijk deel van de sterfte bij kinderen en ouderen in dat geval waarschijnlijk veroorzaakt zou worden door longontstekingen veroorzaakt door pneumokokken.

---

## 4.2 Kosteneffectiviteit

Berekening van de kosteneffectiviteitsverhouding kan behulpzaam zijn bij beoordeling en prioritering van interventies. Onder andere de Gezondheidsraad heeft er echter op gewezen dat voor kosteneffectiviteitsanalyse verscheidene, soms impliciete aannames nodig zijn.<sup>23</sup> Door middel van kosteneffectiviteitsanalyse kan men een zo goed mogelijke schatting maken van de verhouding tussen kosten en effecten. Aangezien het om een modelbenadering gaat, valt absolute zekerheid over de juistheid van de schattingen niet te geven. Bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit van interventies hanteert de overheid vaak een grens van 20.000 euro per QALY (quality adjusted life year).

---

Belangrijke parameters bij de berekening van de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken zijn de in de vorige paragraaf genoemde extra effecten op niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen, de vaccinprijs, de mate waarin kosten en gezondheidseffecten afgewaardeerd (gedisconteerd) worden en de mate waarin naast directe medische kosten ook indirecte maatschappelijke kosten en baten worden meegewogen.

Wat is er veranderd ten opzichte van de analyse van 2002? Een eerste verandering betreft de indirecte gunstige effecten van vaccinatie tegen pneumokokken. Deze indirecte effecten zijn groot, zoals in de vorige paragraaf duidelijk is geworden.

Een tweede verandering betreft de officiële aanbeveling voor discontering van gezondheidseffecten: in 2002 was het aanbevolen percentage vier procent, op dit moment wordt overwogen dat percentage te verlagen tot 1,5. De expertcommissie van het College voor Zorgverzekeringen oordeelde in het kader van de herziening van de Farmacoeconomische Richtlijnen dat de gezondheidseffecten tegen een lager percentage gedisconteerd dienen te worden dan de kosten.<sup>24</sup> Verlaging van het disconteringspercentage voor gezondheidseffecten is in lijn met aanbevelingen van de Gezondheidsraad.<sup>3,23</sup> Naar het oordeel van de raad dienen gezondheidseffecten niet of tegen een laag percentage gedisconteerd te worden; er is met betrekking tot ziekte en sterfte immers hooguit een beperkte tijdsvoorkeur. De tot nog toe gebruikelijke vier procent discontering van gezondheidseffecten heeft een grotere invloed op de kosteneffectiviteitsverhouding van preventieve dan van curatieve interventies. Een lagere discontering van ziekte en sterfte geeft een reëler beeld van de gunstige effecten die met vaccinatie bereikt kunnen worden. In het advies uit 2002 gaf de Gezondheidsraad berekeningen voor de kosteneffectiviteitsverhouding bij nul en vier procent discontering van de gezondheidseffecten; in het huidige advies geeft de commissie berekeningen bij anderhalf en vier procent.

Het basisscenario in het advies uit 2002 behelsde berekeningen zonder schatting van de maatschappelijke kosten en baten; in een alternatief scenario werden deze kosten en baten wel meegerekend. Nu is er een officiële aanbeveling dat dergelijke kosteneffectiviteitsberekeningen gedaan moeten worden vanuit het maatschappelijk perspectief.<sup>24</sup> Daarom zijn maatschappelijke kosten en baten nu in alle berekeningen meegenomen.

In het advies uit 2002 concludeerde de Gezondheidsraad nog dat de kosten van vaccinatie tegen pneumokokken hoog waren in vergelijking met andere programma's voor primaire preventie. Bij een vaccinprijs van 40 euro per dosis en

5,22 euro voor de toediening schatte de commissie de kosten van pneumokokkenvaccinatie toen op 21.800 en 58.700 euro per QALY bij nul respectievelijk vier procent discontering van de gezondheidseffecten. In deze berekening is rekening gehouden met maatschappelijke kosten en baten. De bruto kosten van de vaccinatie werden geraamd op 34,5 miljoen euro. Hiertegenover stonden te vermijden ziektekosten ad 6 miljoen; in het advies werd geen schatting gegeven van de vermijdbare maatschappelijke (zogenoemde indirecte) kosten. Geschat werd dat vaccinatie tegen pneumokokken per jaar ongeveer 11 sterfgevallen, 100 gevallen van meningitis of sepsis, 3200 longontstekingen en 36.000 gevallen van acute middenoorontsteking zou kunnen voorkomen.<sup>3</sup>

Nieuwe berekeningen zijn uitgevoerd met hetzelfde model en 50 euro vaccinkosten (inclusief toediening); net als in 2002 is rekening gehouden met maatschappelijke kosten en baten. Nieuw is dat nu ook de extra effecten op niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen in de berekeningen verwerkt zijn. In de nieuwe berekeningen is gebruik gemaakt van Nederlandse gegevens over de sterfte bij pneumokokkenmeningitis onder volwassenen.<sup>25</sup> De sterfte was in het betreffende Nederlandse onderzoek met 30 procent hoger dan in sommige andere onderzoeken, bijvoorbeeld een Amerikaans onderzoek waar de sterfte 25 procent bedroeg.<sup>26</sup> Om het effect hiervan te kunnen beoordelen zijn ook berekeningen uitgevoerd met een sterftepercentage van 25 procent. In de berekeningen is geen rekening gehouden met vervanging ('*replacement*') van vaccingerelateerde serotypen door niet-vaccingerelateerde serotypen (zie paragraaf 5.2). Dergelijke replacement is tot nog toe beperkt gebleven.<sup>27,28</sup>

Hoe valt een inschatting van de kosteneffectiviteit van het 3+1-schema op dit moment uit? De commissie schat de kosten van pneumokokkenvaccinatie volgens het 3+1-schema nu op 10.300 euro per QALY bij 1,5 procent discontering (14.500 bij 4 procent). De netto kosten van de vaccinatie worden nu geraamd op 15,5 miljoen euro (bruto programmakosten ad 38,8 miljoen minus 10,7 miljoen vermeden ziektekosten en 7,9 miljoen maatschappelijke baten). Als de sterfte bij pneumokokkenmeningitis onder volwassenen niet 30 maar 25 procent zou bedragen, worden de kosten van vaccinatie geschat op 10.500 euro per QALY bij 1,5 procent discontering (14.800 euro bij 4 procent). Door vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken kunnen naar schatting jaarlijks 78 sterfgevallen (16 onder gevaccineerde kinderen, 62 in andere leeftijdsgroepen), 85 gevallen van meningitis (56 en 29), 308 gevallen van sepsis (103 en 205), 1800 gevallen van longontsteking (alleen gevaccineerde kinderen) en 52.000 gevallen van middenoorontsteking (idem) voorkomen worden (G Hubben en MJ Postma, schriftelijke mededeling 2005).



Uit de nieuwe berekeningen blijkt dat met vaccinatie een aanzienlijk aantal ziekte- en sterfgevallen voorkomen kan worden in andere leeftijdsgroepen dan de gevaccineerde kinderen. Dat was in 2002 nog niet bekend. Ook de schattingen voor de gevaccineerde kinderen zelf wijken echter af van de eerdere schattingen. De reden hiervoor is dat nu gebruik gemaakt kon worden van betere brongegevens over de mate waarin ziekte en sterfte door vaccinatie voorkomen kunnen worden. Voor voorkombare sterfte, meningitis, sepsis en middenoorontsteking zijn de nieuwe schattingen hoger dan de eerdere, voor longontstekingen vallen de nieuwe berekeningen lager uit.

---

### **4.3 Conclusie**

Vooraf door aanzienlijke indirecte gunstige effecten op andere dan de gevaccineerde leeftijdsgroepen valt de huidige kosteneffectiviteitsanalyse van pneumokokkenvaccinatie volgens het 3+1-schema aanmerkelijk gunstiger uit dan in 2002. De vaccinatie volgens het klassieke schema kost naar schatting 10.300 euro per QALY bij 1,5 procent discontering (14.500 bij 4 procent).

---

## Conclusie en aanbevelingen

---

### 5.1 Antwoord op de vragen

#### Effectiviteit

De commissie ondersteunt het voornemen van de minister om pneumokokken-vaccinatie voor zuigelingen zo spoedig mogelijk op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma. Op dit moment is er naar het oordeel van de commissie echter geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van het 2+1-schema. De nieuwste onderzoeksresultaten laten te veel ruimte voor onzekerheid over de bescherming van zuigelingen tegen besmetting. Voor de effectiviteit van het 3+1-schema is die noodzakelijke onderbouwing er wel.

#### Kosteneffectiviteit

Sinds de Gezondheidsraad in 2001 de kosten-effectiviteitsverhouding van het aantoonbaar effectieve 3+1-schema berekende, zijn nieuwe inzichten ontstaan en nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die leiden tot een gunstiger verhouding tussen kosten en baten. De schatting van de kosteneffectiviteitsverhouding ligt in deze nieuwe berekening op 10.300 euro per QALY bij 1,5 procent discontering (14.500 bij 4 procent).

---

## 5.2 Aanbevelingen

De commissie zou graag zien dat de kennis over gereduceerde vaccinatie-schema's groter wordt, zodat dergelijke schema's in de nabije toekomst waar mogelijk ingevoerd kunnen worden. Onderzoek naar de effectiviteit van zuigelingen vaccins vindt nu min of meer standaard plaats in 3+1-schema's. Als een vaccinatie eenmaal is ingevoerd in een 3+1-schema, blijkt het echter zeer lastig een gereduceerd schema te onderzoeken. Daardoor worden mogelijk meer injecties toegediend dan noodzakelijk zou zijn. Er is een algemeen belang mee gemoeid om in de setting van het RVP onderzoek uit te kunnen voeren, onder andere naar gereduceerde vaccinatieschema's. In het navolgende doet de commissie met betrekking tot pneumokokken enkele aanbevelingen voor onderzoek van gereduceerde schema's. De commissie doet ook een aanbeveling voor het opzetten van een monitoringssysteem om de gunstige en de eventuele ongunstige effecten van pneumokokkenvaccinatie goed te kunnen volgen.

### Onderzoek

Om de kennis over de effectiviteit van het 2+1-schema te vergroten, adviseert de commissie om langs verschillende lijnen onderzoek te doen.

- De eerste lijn betreft onderzoek naar de klinische effectiviteit van een gereduceerd tegenover een standaardschema op populatieniveau. Hier vormt het nog niet gepubliceerde onderzoek van Whitney en medewerkers van de CDC een eerste aanzet. Zodra het volledige onderzoeksverslag beschikbaar is, dient bekeken te worden in hoeverre het materiaal bruikbaar is om de effectiviteit van het 2+1-schema te beoordelen. De commissie beveelt in dit verband aan onderzoek te doen naar de klinische effectiviteit van een 2+1-schema versus een 3+1-schema. Stel dat een verschil in effectiviteit van vijf procent of meer niet aanvaardbaar wordt geacht (88 procent of minder voor het 2+1-schema versus 93 procent voor het 3+1-schema). Of dat verschil zich voordoet, is niet vast te stellen met onderzoek alleen in Nederland. Het aantal invasieve pneumokokkeninfecties in ons land is daarvoor niet groot genoeg (statistische criteria: significantie 0,95, power 0,80). Een dergelijk onderzoek zou alleen in internationaal verband mogelijk zijn. Onderzoek in de Nederlandse situatie is misschien wel mogelijk bij verruiming van de vraagstelling naar de effectiviteit tegen longontsteking en middenoorontsteking. Dan zouden de aantallen namelijk toereikend kunnen zijn om een eventueel relevant

verschil tussen beide schema's aan te tonen. De commissie beveelt aan de mogelijkheden hiervoor na te gaan.

- De tweede lijn betreft immunologisch onderzoek: vergelijkend onderzoek volgens de richtlijnen van de WHO tussen een standaard 3+1-schema en een gereduceerd 2+1-schema. Dergelijk onderzoek vormt een noodzakelijk onderdeel van de onderbouwing, al levert het geen directe gegevens over de klinische effectiviteit. Het nog niet-gepubliceerde onderzoek van Goldblatt en Miller vormt hier een eerste aanzet, maar heeft bevestiging. De commissie meent dat immunologisch onderzoek vooral zinvol kan zijn, indien het gekoppeld is aan klinisch onderzoek. In immunologisch onderzoek in Nederland dienen ook gegevens verzameld te worden over eventuele interferentie met de hier gebruikte zuigelingenvaccins.
- De derde lijn betreft het beoordelen van ervaringsgegevens bij het gebruik van een 2+1-schema uit andere landen. Op dit moment overwegen het Verenigd Koninkrijk en Québec invoering van een gereduceerd schema. Indien men daar zou besluiten tot invoering, komen op enig moment monitoringsgegevens beschikbaar over het aantal invasieve pneumokokkeninfecties voor en na invoering van de vaccinatie. Aan de hand van dergelijke gegevens zal een directe vergelijking met de effectiviteit van het standaard schema niet mogelijk zijn.

## Monitoring

In aanvulling op de registratie van het Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam adviseert de commissie een registratiesysteem op te zetten voor respiratoire aandoeningen in alle leeftijdsgroepen, gekoppeld aan surveillance van ziektekiemen.

Er bestaat een dynamisch evenwicht tussen populaties van ziekteverwekkers, zoals pneumokokken, en de mens. Er bestaan zo'n 90 verschillende serotypen van pneumokokken die als ziekteverwekker bij de mens te boek staan. Het is niet goed voorspelbaar wat er gebeurt als een (belangrijk) deel van de ziekteverwekkende pneumokokken door vaccinatie wordt uitgeschakeld. Het is denkbaar dat de ecologische niches die dan ontstaan opgevuld zullen worden door andere serotypen, die niet in het vaccin zijn opgenomen. Deze zogeheten *replacement* (vervanging) is tot nog toe beperkt gebleven, maar men dient er voortdurend op bedacht te zijn.<sup>27,28</sup>

---

In de registratie van het Referentielaboratorium voor Bacteriele Meningitis is een goede structuur gegeven voor monitoring van de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie tegen invasieve ziekte en van eventuele vervanging door niet-vaccingerelateerde serotypen, voorzover deze optreedt bij invasieve pneumokokkenziekte. In dat systeem kunnen de effecten van pneumokokkenvaccinatie op andere aandoeningen, zoals longontsteking en middenoorontsteking, echter niet gevolgd worden. Daarom verdient het aanbeveling een registratiesysteem op te zetten voor respiratoire aandoeningen in alle leeftijdsgroepen, gekoppeld aan surveillance van ziektekiemen. Dat systeem zou zich niet moeten beperken tot pneumokokken, aangezien het denkbaar is dat zich mede onder druk van antibioticagebruik ook verschuivingen met andere ziekteverwekkers dan pneumokokken kunnen voordoen. Door een dergelijk monitoringsysteem kunnen de gunstige en de eventuele ongunstige effecten van interventies als pneumokokkenvaccinatie goed gevolgd worden. Zo nodig kunnen aanvullende maatregelen worden geïnitieerd, zoals aanpassingen van vaccins of van het antibioticagebruik.

---

## Literatuur

---

- 1 Brief van het NVI aan de voorzitter van de Gezondheidsraad met notitie 'Informatie ter onderbouwing van een 3-doses schema voor Prevenar', kenmerk 178/2005 NVI BvdZ/pe, 23 maart 2005.
  - 2 Brief van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen aan het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, kenmerk 20511327/CJ/KD, 7 juni 2005.
  - 3 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken/Universal vaccination against meningococcal serogroup C and pneumococcal disease. Den Haag/The Hague: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands, 2001; publicatie nr. 2001/27 (Nederlands)/publication no. 2001/27E E (English).
  - 4 Verweij M, Dawson A. Ethical principles for collective immunisation programmes. *Vaccine* 2004; 22: 3122-6.
  - 5 World Health Organization. Recommendations for the production & control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report adopted by the 54<sup>th</sup> meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 17-21 November 2003. (draft to be published)
  - 6 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. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
  - 7 O'Brien KL, Moulton LH, Read 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: 355-61.
-

- 8 Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, e.a. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341-8.
- 9 Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (AMC/RIVM). Bacterial meningitis in the Netherlands: annual reports 2001-2004. Amsterdam: University of Amsterdam, 2002-2005.
- 10 Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kohl I, e.a. An eleven-valent pneumococcal-protein D conjugate (11pn-PD) vaccine protects against otitis caused by both pneumococci or haemophilus influenzae. Abstract 24<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Valencia, 18-20 mei 2005.
- 11 Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2001; 20: s58-67.
- 12 Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, e.a. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9.
- 13 Anonymous. Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. *MMWR* 2004; 52 (March 2): 1-2.
- 14 Quebec Immunization Committee. Assessment of the appropriateness of an immunization program for pneumococcal infections in children using a reduced number of doses of conjugate vaccine. Montréal: Institut National de Santé Publique du Québec, 2005.
- 15 Käyhty K, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108-14.
- 16 Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, e.a. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-8.
- 17 Sigurdardottir STh, Davidsdottir K, Arason VA, Jonsdottir O, Laudat F, Jonsdottir I. Safety and immunogenicity of CRM197 conjugated 9-valent pneumococcal and meningococcal C combination vaccine (9vPnC-MnCC) administered in two or three primary doses in infancy. Abstract 24<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Valencia, 18-20 mei 2005.
- 18 Lambert PH, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nature Med (suppl)* 2005; 11: s54-62.
- 19 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: 1737-46.
- 20 Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LZ, Hicks P, Gan V, e.a. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 930-8.
-

- 21 Cutts FT, Zaman SMA, 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: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46.
- 22 Lucero MG, Williams G. Vaccine trial as a 'probe' to define the burden of pneumococcal pneumonia disease. *Lancet* 2005; 365: 1113-4.
- 23 de Neeling JND. Kostenutiliteitsanalyse. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr A03/01.
- 24 Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluatie in de gezondheidszorg/ Manual for costing research: methods and reference prices for economic evaluation in healthcare [in Dutch]. Amstelveen: College voor Zorgvezekerings/College of Health Care Insurance, 2004.
- 25 van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-59.
- 26 Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, e.a. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
- 27 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: 403-9.
- 28 Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532-40.
-



---

A De adviesaanvraag

B De commissie en geraadpleegde deskundigen

---

## Bijlagen

---

## **Adviesaanvraag**

---

Op 31 mei 2005 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-ZP 2.589.094):

Begin 2002 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over de vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken. In het standpunt op dit advies heeft de toenmalige minister van VWS aangegeven deze vaccinatie in te willen voeren als dit tegen een kosteneffectieve prijs kan. Destijds is er van uitgegaan dat per kind vier vaccinaties nodig zijn om voldoende bescherming te krijgen. Ik heb begrepen dat inmiddels is aangetoond dat ook met drie prikken voldoende bescherming verkregen kan worden. Daarmee zou het mogelijk worden om het pneumokokkenvaccin op een kosteneffectieve wijze in te voeren in Nederland.

Ik heb het NVI gevraagd om de noodzakelijke activiteiten te ondernemen om de Europese aanbesteding van het pneumokokkenvaccin in gang te zetten. Randvoorwaarden daarbij zijn dat een geregistreerd vaccin tegen een kosteneffectieve prijs aangeschaft moet worden en dat de toediening plaats moet vinden volgens een goedgekeurd schema.

Ik verzoek u mij te informeren of bovenstaande aanleiding geeft tot nadere advisering, met het oog op het door u in 2002 uitgebrachte advies.

Graag zou ik uw reactie op korte termijn ontvangen.

---

---

## **Commissie en geraadpleegde deskundigen**

---

### **Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma**

- prof. dr EJ Ruitenberg, *voorzitter*  
hoogleraar immunologie; Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid; Vrije Universiteit, Amsterdam
- A Ambler-Huiskes, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg
- drs DJA Bolscher  
jeugdarts; Stichting Provinciale Entadministratie Gelderland, Arnhem; Stichting Provinciale Entadministratie Overijssel-Flevoland, Ommen
- ir G van 't Bosch, *adviseur*  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- prof. dr W van Eden  
arts-microbioloog / hoogleraar veterinaire immunologie; Universiteit Utrecht
- dr K Groeneveld, *adviseur*  
medisch immunoloog; Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr R de Groot  
hoogleraar kindergeneeskunde; Universiteit Nijmegen
- prof. dr J Huisman  
emeritus hoogleraar infectieziektenbestrijding, Rotterdam

- dr HE de Melker, *adviseur*  
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr TGWM Paulussen  
senior-onderzoeker gezondheidsbevordering; TNO PG, Leiden
- dr MJ Postma  
gezondheidseconoom; Rijksuniversiteit Groningen
- dr F Pijpers  
hoofd Jeugdgezondheidszorg; GGD Amsterdam.
- prof. dr JJ Roord  
hoogleraar kindergeneeskunde; Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr JL Severens  
hoogleraar *medical technology assessment*; Universiteit Maastricht
- prof. dr BH Stricker  
hoogleraar farmaco-epidemiologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof. dr SP Verloove-Vanhorick  
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen; Universiteit Leiden; TNO PG, Leiden
- dr HP Verbrugge  
jeugdarts; Santpoort
- dr M Verweij  
ethicus; Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- drs ACG Voordouw, *adviseur*  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr HL Zaaijer  
arts-microbioloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr H Houweling, *secretaris*  
arts-epidemioloog; Gezondheidsraad, Den Haag

---

**De commissie raadpleegde de volgende deskundigen:**

- dr L van Alphen, Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven
  - dr A van der Ende, Referentiecentrum Bacteriële Meningitis, Amsterdam
  - dr B Fritzell, Wyeth Pharmaceuticals, Louvain-La-Neuve, België
  - dr D Goldblatt, University College London Medical School, London
  - dr E Miller, Health Protection Agency, London
  - dr EW Steyerberg, instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam
  - Ph. De Wals MD PhD, Institut national de santé publique du Québec, Montréal
  - dr CG Whitney, Centers for Disease Control, Atlanta
-

- dr D Wood, World Health Organization, Genève
- prof. dr BAM van der Zeijst, Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven

Secretariële ondersteuning: F Smith

Opmaak: M Javanmardi

---

## De Gezondheidsraad en belangen

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