

Gezondheidsraad

Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)*

Uw kenmerk : 133393-107108-PG

Ons kenmerk : I-1452/13/HH/db/693-N5

Bijlagen : 1

Datum : 27 november 2013

Geachte minister,

Op 17 juli 2013 vroeg u de Gezondheidsraad om een evaluatie van de vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Ook vroeg u de raad toen om advies over de keuze van een vaccin en de mogelijkheden van een schema met drie in plaats van vier prikken. Thans bied ik u het advies *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)* aan. Het is opgesteld door de Commissie Rijksvaccinatieprogramma en getoetst door de Beraadsgroep Infectie en immuniteit. Ik onderschrijf de analyse, conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Graag vraag ik aandacht voor de aanbevelingen die de commissie doet voor verbetering van de monitoring. Tussen mensen en populaties van de vele verschillende pneumokokken bestaat een dynamisch evenwicht, waarop ook vaccinatie invloed uitoefent. Behalve gunstige effecten doen zich ook nadelige effecten voor, zoals typevervanging. Tot nog toe is het netto-effect van vaccinatie ondubbelzinnig positief, maar om het vaccinatieprogramma goed te kunnen evalueren zijn aanvullende gegevens nodig. Bij de evaluatie wordt onder andere gebruik gemaakt van de registratie van gevallen van hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging waarbij typering van de aangetroffen bacterie plaatsvindt. In de registratie worden echter maar betrekkelijk weinig gegevens over de klinische achtergronden van patiënten verzameld, zodat het moeilijk is om zicht te verkrijgen op ongewenste effecten in kwetsbare groepen. De commissie beveelt aan de klinische surveillance van pneumokokkeninfecties te versterken. Een ander onderdeel van de monitoring betreft registratie van luchtweginfecties. Het probleem daarbij is dat informatie over de verwekker daarbij veelal



Onderwerp : Aanbieding advies *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)*

Ons kenmerk : I-1452/13/HH/db/693-N5

Pagina : 2

Datum : 27 november 2013

ontbreekt. Hierdoor is het effect van pneumokokkenvaccinatie op longontsteking en oorontsteking onduidelijk. Om daarop beter zicht te verkrijgen dient de monitoring van luchtweginfecties versterkt te worden door informatie over de verwekker te verzamelen.

Ook vraag ik uw aandacht voor de bijzondere situatie in Caribisch Nederland. In het Europese deel van ons land is onder kinderen door jarenlange vaccinatie inmiddels een solide groepsimmunitet opgebouwd. Die groepsimmunitet maakt het nu mogelijk om op een vaccinatieschema met drie in plaats van vier prikken over te gaan. In het Caribische deel van Nederland is pas onlangs een begin gemaakt met de opbouw van dergelijke groepsimmunitet. De ervaring die in Nederland is opgedaan maakt het waarschijnlijk mogelijk om op de Caribische eilanden versneld over te gaan op een gereduceerd schema. De commissie beveelt aan om de opbouw van groepsimmunitet te monitoren met behulp van relatief eenvoudig uit te voeren dragerschapsonderzoek. De verwachting is dat na vaccinatie van twee volledige jaarcohorten zuigelingen weinig of geen pneumokokken-serotypen meer zullen worden aangetroffen die in het vaccin zijn opgenomen. Als dat zo blijkt te zijn, kan ook in het Caribische deel van ons land verantwoord de overstap naar een 2+1-schema gezet worden.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. WA. van Gool,
voorzitter

Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2013/28, Den Haag, 27 november 2013

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; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken 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.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/28.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. ?Vaccination of infants against pneumococcal infections (3). The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/28.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-977-9

Inhoud

Veel gebruikte afkortingen en termen *11*

Samenvatting *13*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*

1.1 Aanleiding voor dit advies *23*

1.2 Adviesvragen en werkwijze *25*

1.3 Leeswijzer *26*

2 Het ontstaan van pneumokokkenziekte *27*

2.1 Asymptomatisch dragerschap *27*

2.2 Invasieve infecties en luchtweginfecties *28*

2.3 Ecologie van pneumokokken *28*

2.4 Rol van gastheerfactoren *30*

2.5 Bescherming tegen pneumokokkenziekte *31*

3 Overzicht van vaccins *33*

3.1 Polysaccharidevaccins *33*

3.2 Conjugaatvaccins *34*

3.3 Vaccins in ontwikkeling *36*

3.4 Beoordeling en registratie van nieuwe vaccins *36*

4	Effectiviteit van het programma	39
4.1	Pneumokokkensurveillance in Nederland	40
4.2	Vaccinatiegraad	42
4.3	Ontwikkelingen in de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte	42
4.4	Ontwikkelingen in het dragerschap	47
4.5	Ontwikkelingen in bijwerkingen	48
4.6	Conclusie	49

5	Toetsing van de twee vaccins	51
5.1	Tegen welke ziekte moet de vaccinatie bescherming bieden?	51
5.2	Aan wie moet de pneumokokkenvaccinatie bescherming bieden?	52
5.3	Wat zijn de ernst en omvang van de te voorkomen ziekte last?	52
5.4	Wat is de werkzaamheid en effectiviteit van beide vaccins?	54
5.5	Is de veiligheid voldoende gewaarborgd?	58
5.6	Gelijktijdig gebruik met andere vaccins	59
5.7	Is de doelmatigheid afdoende?	59
5.8	Zijn er relevante programmatische verschillen en uitvoeringsaspecten?	64
5.9	Conclusie	64

6	Toetsing van het vaccinatieschema	67
6.1	Pneumokokkenvaccinatieschema's in Europa	67
6.2	Nieuwe gegevens over een gereduceerd schema	69
6.3	Het belang van groepsimmunitet	71
6.4	Situatie in Caribisch Nederland	71
6.5	Doelmatigheid	73
6.6	Uitvoeringsaspecten	74
6.7	Conclusie	74

7	Conclusies en advies	77
7.1	Advies voor de keuze van een vaccin	77
7.2	Advies voor de keuze van een vaccinatieschema	78
7.3	Aanbevelingen voor de uitvoering	79
7.4	Advies voor toekomstige besluitvorming	80
7.5	Advies voor monitoring	80

	Literatuur	83
--	------------	----

	Bijlagen	91
A	De adviesaanvraag	93
B	De commissie en geraadpleegde deskundigen	95

Veel gebruikte afkortingen en termen

<i>IPZ</i>	invasieve pneumokokkenziekte (Engels: <i>invasive pneumococcal disease</i> , IPD)
<i>NRBM</i>	Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis
<i>NVT</i>	niet-vaccinserotype
<i>OMA</i>	<i>otitis media acuta</i> ; acute middenoorontsteking
<i>PCV7</i>	geregistreerd 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar®; fabrikant Pfizer)
<i>PHiD-CV10</i>	geregistreerd 10-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Synflorix®; PHiD-CV; fabrikant GSK)
<i>PHiD-CV11</i>	niet-geregistreerd 11-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (fabrikant GSK); voorlopervaccin van PHiDCV-10
<i>PCV13</i>	geregistreerd 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar13®; fabrikant Pfizer)
<i>RIVM</i>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<i>RVP</i>	Rijksvaccinatieprogramma
<i>VT</i>	vaccinserotype (op basis van PCV7, tenzij anders vermeld)
<i>WHO</i>	World Health Organization; Wereldgezondheidsorganisatie

Samenvatting

Bestrijding van pneumokokkeninfecties

Sinds 2006 worden zuigelingen en jonge kinderen in ons land gevaccineerd tegen pneumokokkeninfecties. Pneumokokken kunnen ernstige ziekten veroorzaken zoals hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking. Daarnaast zijn ze belangrijke verwekkers van middenoorontsteking.

Pneumokokkenziekte komt vooral voor bij jonge kinderen, vanwege hun nog onrijpe afweer. De ziekte kan ook ouderen treffen, doordat met de leeftijd de effectiviteit van het immuunsysteem afneemt. De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een bacterie waarvan bijna honderd verschillende (sero)typen met verschillend ziekmakend vermogen worden onderscheiden.

Tot 2009 was voor gebruik bij kinderen slechts één vaccin (PCV7) beschikbaar, gericht tegen de zeven belangrijkste typen pneumokokken. In dat jaar kwamen echter twee nieuwe vaccins (PHiD-CV10 en PCV13) met bredere werkzaamheid op de markt, gericht tegen respectievelijk tien en dertien typen pneumokokken. Beide vaccins waren naar het oordeel van de Gezondheidsraad geschikt voor gebruik in een publiek programma. Vanwege de toen beperkte beschikbaarheid van relevante gegevens en de dynamiek van pneumokokkeninfecties beval de Gezondheidsraad aan om de geschiktheid van pneumokokkenvaccins voor gebruik in het Rijksvaccinatieprogramma twee jaar na de keuze voor een nieuw vaccin opnieuw te beoordelen. In lijn daarmee vroeg de minister van VWS in de zomer van 2013 om een evaluatie van de effectiviteit van pneu-

mokokkenvaccinatie. Ook wilde ze advies van de Gezondheidsraad over de keuze van een vaccin en over de mogelijkheden van een schema met drie in plaats van vier prikken.

Pneumokokkenvaccinatie bij jonge kinderen succesvol

Ruim zes jaar na invoering van de pneumokokkenvaccinatie is het aantal kinderen met invasieve pneumokokkenziekte drastisch verminderd. Pneumokokkenziekte die veroorzaakt wordt door een van de zeven pneumokokkentypen die in beide in Nederland gebruikte vaccins zijn opgenomen, is bij zuigelingen en jonge kinderen nagenoeg verdwenen. Niet in de vaccins opgenomen pneumokokkenserotypen krijgen echter bij zuigelingen en jonge kinderen iets meer kans. Het netto resultaat – bescherming minus typevervanging - is echter een sterke afname van invasieve pneumokokkenziekte.

Indirecte bescherming leidt ook bij ouderen tot minder ziekte

Door verminderde circulatie van de bacterie heeft invoering van pneumokokkenvaccinatie bij zuigelingen ook geleid tot een sterke afname van pneumokokkenziekte in de niet-gevaccineerde bevolking, met name bij personen van 65 jaar en ouder. Deze indirecte bescherming wordt voor een deel teniet gedaan doordat andere serotypen dan die in het vaccin zijn opgenomen meer kans krijgen. Het netto effect – groepsbescherming minus typevervanging – is echter ook hier gunstig.

In de leeftijdsgroep van 50 tot en met 64 jaar was de afname van invasieve pneumokokkenziekte door in de vaccins opgenomen pneumokokkentypen ongeveer even groot als de toename van ziekte door niet in de vaccins opgenomen pneumokokkentypen. Het ziektebeloop bij infectie door de vervangende typen bleek wel minder ernstig, zodat het netto sterftecijfer ook in deze leeftijdsgroep daalde.

Samenvattend heeft de invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen ook geleid tot een afname van invasieve pneumokokkenziekte bij ouderen en in de totale bevolking.

Beide vaccins zijn geschikt voor gebruik in het RVP

De commissie definieert – opnieuw – als het primaire doel van vaccinatie het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij zuigelin-

gen en jonge kinderen. Vanwege de hoge ziektelast en ziekte-ernst van pneumokokkenziekte bij ouderen voegt de commissie indirecte bescherming in die groep toe als secundair doel van de vaccinatie. Bescherming tegen oorontsteking ziet ze als een relevante bonus.

Beide nu beschikbare vaccins – PHiD-CV10 en PCV13 – zijn geschikt voor het primaire doel van vaccinatie. Met allebei is een goede bestrijding van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij zuigelingen en jonge kinderen mogelijk. Beide vaccins zijn veilig bevonden en hebben een mild bijwerkingenprofiel. Ten opzichte van PHiD-CV10 omvat PCV13 drie extra pneumokokkentypen: serotype 3, 6A en 19A. Met PCV13 valt iets meer directe gezondheidswinst bij zuigelingen en jonge kinderen te verwachten, met name als het gaat om serotype 19A.

Er zijn nog betrekkelijk weinig gegevens beschikbaar over de indirecte effecten van beide vaccins. De follow-up bij het onderzoek dat wel beschikbaar is, is nog maar beperkt. Hierdoor is de volledige omvang van de effecten in andere leeftijdsgroepen nog niet helemaal duidelijk. Op grond van de gegevens die wel beschikbaar zijn, de ervaring met PCV7 en gegevens over de effectiviteit tegen dragerschap valt met PCV13 meer indirecte bescherming te verwachten dan met PHiD-CV10.

De doelmatigheid is afhankelijk van indirecte effecten en vaccinprijs

Uit kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat de doelmatigheid (kosteneffectiviteitsverhouding) van pneumokokkenvaccinatie vooral bepaald wordt door de gunstige, indirecte effecten tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij ouderen. Zoals gezegd, bestaat over die effecten echter nog onzekerheid. Naar verwachting is de indirecte bescherming van PCV13 groter dan die van PHiD-CV10. De kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie is daarnaast afhankelijk van de vaccinprijs bij aanbesteding. De verwachting is dat vaccinatie tegen pneumokokkenziekte met beide vaccins doelmatig kan zijn.

Goede bestrijding van pneumokokkenziekte is mogelijk met één prik minder

Uit recent onderzoek blijkt dat bij een hoge vaccinatiegraad en eenmaal opgebouwde groepsimmunitet – zoals in Nederland – ook drie in plaats van vier prikken goede bescherming bieden tegen pneumokokkenziekte. Zes jaar na de

invoering van pneumokokkenvaccinatie is het voorkomen van de pneumokokkenserotypen die in de vaccins zijn opgenomen sterk verminderd. Daarom kan nu zonder bezwaar de overstap naar een gereduceerd schema gemaakt worden. In zo'n situatie kan invasieve pneumokokkenziekte nagenoeg net zo goed bestreden worden met vaccinatie in een 2+1-schema als een 3+1-schema.

Bij gelijke effectiviteit is een vaccinatieschema met drie in plaats van vier prikken doelmatiger: er is sprake van vrijwel gelijke gezondheidseffecten tegen minder kosten. Hoeveel doelmatiger een 2+1-schema is, hangt af van de vaccinprijs bij aanbesteding.

Immunologisch lijkt een vaccinatieschema voor zuigelingen op 3, 5 en 11 maanden aantrekkelijker dan op 2, 4 en 11 maanden. Er zijn op dit moment echter geen aanwijzingen dat een 3,5,11-maandenschema ook klinisch effectiever is dan een 2,4,11-maandenschema. In samenhang met de andere vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma geeft de commissie de voorkeur aan vaccineren op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden.

Monitoren blijft belangrijk en behoeft uitbreiding

Pneumokokkeninfecties in de bevolking worden gekenmerkt door hun dynamische karakter. Om te voorzien in de noodzakelijke gegevens voor evaluatie van het programma is monitoren van invasieve ziekte aangewezen, met aandacht voor serotypespecifieke effectiviteit, typevervanging en indirecte effecten.

Met de bestaande kiemsurveillance kunnen verschuivingen in de pneumokokkenpopulatie en de veroorzaakte ziektebeelden in de gaten gehouden worden. Uitbreiding van de klinische surveillance – met meer informatie over de ziekteverschijnselen en de aanwezigheid van andere aandoeningen (comorbiditeit) – is nodig om goed zicht te verkrijgen op ongewenste, indirecte effecten in kwetsbare groepen.

Bij registratie van luchtweginfecties ontbreekt veelal informatie over de verwekker. Hierdoor is het effect van pneumokokkenvaccinatie op longontsteking en oorontsteking onduidelijk, zowel bij jonge kinderen als in de rest van de bevolking. Om beter inzicht te krijgen in de effecten van vaccinatie op luchtweginfecties, vooral longontsteking, dient de monitoring van die aandoeningen versterkt te worden door informatie over de verwekkers te verzamelen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections (3). The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/28.

Combating pneumococcal infections

Infants and young children throughout the Netherlands have been vaccinated against pneumococcal infections since 2006. Pneumococci can cause serious illnesses such as meningitis, septicaemia, and pneumonia. These pathogens are also a major cause of middle-ear infections. Pneumococcal disease is most common in young children, as their immune systems are still immature. The disease can also affect the elderly, as the effectiveness of the immune system declines with age. There are almost one hundred different types (serotypes) of the pneumococcus bacterium (*Streptococcus pneumoniae*), each with a different degree of pathogenicity.

Until 2009, only a single vaccine was available for use in children. This vaccine (PCV7) targeted the seven major types of pneumococci. In that year, however, two new vaccines (PHiD-CV10 and PCV13) entered the market. These had a wider spectrum of activity, targeting ten and thirteen types of pneumococci respectively. The Health Council of the Netherlands adjudged both vaccines to be suitable for use in public programmes. Given the limited availability of relevant data at that point in time, together with the dynamics of pneumococcal infections, the Health Council recommended that the suitability of pneumococcal vaccines for use in the National Immunisation Programme be reviewed two years after the selection of a new vaccine. In line with this recommendation, the Minister of Health, Welfare and Sport requested an evaluation of the

effectiveness of pneumococcal vaccination in the summer of 2013. She also requested the Health Council's advice on the selection of a vaccine, and on the feasibility of using a schedule involving three (rather than four) injections.

Successful use of pneumococcal vaccination in young children

More than six years after the introduction of the pneumococcal vaccination, there has been a drastic reduction in the number of children with invasive pneumococcal disease. In infants and young children, pneumococcal disease caused by any of the seven pneumococcal types targeted by both vaccines used in the Netherlands has virtually disappeared. However, infants and young children are slightly more likely to acquire infections caused by pneumococcal serotypes that are not included in the vaccine. However, the net result (protection without type replacement) has been a sharp decline in invasive pneumococcal disease.

Indirect protection also results in less disease in the elderly

The reduced circulation of the bacterium caused by the introduction of pneumococcal vaccination in infants has also led to a sharp decline in pneumococcal disease in non-vaccinated individuals, especially those aged 65 and above. This indirect protection is partly offset by the greater opportunities now available to those serotypes that are not included in the vaccine. Here too, however, the net effect (group protection without type replacement) is also beneficial.

In the 50-64 age group, the reduction in invasive pneumococcal disease due to pneumococcal types that were included in the vaccine approximately equalled the increase of disease caused by pneumococcal types that were not contained in the vaccine. However, infections caused by the replacement types had a less severe disease course. As a result, there was also a decline in the net mortality rate in this age group.

In summary, the introduction of pneumococcal vaccination in children has also led to a reduction in invasive pneumococcal disease in the elderly and in the population as a whole.

Both vaccines are suitable for use in the NIP

The Committee has (once again) defined the primary goal of vaccination as the prevention of invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children. Due to the considerable burden of disease and disease severity involved in pneumococcal disease in the elderly, the Committee has added the indirect protection of that group as a secondary goal of vaccination. It views protection against ear infections as a relevant bonus.

Both of the currently available vaccines (PHiD-CV10 and PCV13) are suited to the primary goal of vaccination. Both are effective in combating invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children. Both vaccines have been found to be safe, and to have mild adverse-effect profiles. Compared to PHiD-CV10, PCV13 includes three additional pneumococcal types: serotypes 3, 6A and 19A. PCV13 can be expected to produce slightly greater direct health gains in infants and young children, especially with regard to serotype 19A.

As yet, relatively little data is available concerning the indirect effects of both vaccines. The follow-up to those studies that are available is still rather limited. As a result, the full extent of their effects in other age groups is not yet entirely clear. Based on the data that is available, experience with PCV7 and data on the vaccines' effectiveness against carriers, PCV13 can be expected to provide greater indirect protection than PHiD-CV10.

Efficiency depends on indirect effects and the price of vaccine

Cost-effectiveness analyses show that the efficiency (cost-effectiveness ratio) of pneumococcal vaccination is mainly determined by its beneficial, indirect effects against invasive pneumococcal disease and pneumonia in the elderly. As has been pointed out, however, there is still a degree of uncertainty regarding these effects. The indirect protection provided by PCV13 is expected to be greater than that conferred by PHiD-CV10. In addition, the cost-effectiveness ratio of vaccination is dependent on the vaccine price at the time of tendering. Both vaccines are expected to be efficient in combating pneumococcal disease.

Pneumococcal disease can still be effectively combated with one less injection

From recent studies it appears that three instead of four injections are sufficient for good protection against pneumococcal disease, if vaccination coverage is high – as in the Netherlands – and herd protection has been established. Six years after the introduction of vaccination, there has been a substantial reduction in the levels of the pneumococcal serotypes included in the vaccines. Accordingly, there can now be no objections to switching to a reduced schedule. In a situation like this, a 2+1 schedule is just as effective as a 3+1 schedule in combating invasive pneumococcal disease.

Given equal effectiveness, a three-injection vaccination schedule is more efficient than a four-injection one. This is because it produces virtually identical health effects at a lower cost. The extent of a 2+1 schedule's increased efficiency depends on the vaccine price at the time of tendering.

In immunological terms, a schedule in which infants are vaccinated at 3, 5 and 11 months has more to recommend it than one in which they are vaccinated at 2, 4 and 11 months. As yet, however, there is no evidence to suggest that a 3, 5, 11-month schedule is more clinically effective than a 2, 4, 11-month schedule. In conjunction with the other vaccinations in the National Immunisation Programme, the Committee prefers this vaccination to be administered at the ages 2, 4, and 11 months.

Monitoring continues to be important and needs to be expanded

Pneumococcal infections in the population are characterised by their dynamic nature. Invasive disease needs to be monitored, to provide the data required to evaluate the programme. Such monitoring must focus on serotype-specific effectiveness, type replacement, and indirect effects.

Existing measures for the surveillance of bacterial strains can be used to monitor shifts in the pneumococcal population, as well as the resultant clinical pictures. Clinical surveillance needs to be expanded to yield more information about disease symptoms and about the presence of other disorders (comorbidity). Only in this way will it be possible to obtain a clear view of any adverse, indirect effects in vulnerable groups.

Information on the pathogen involved is often lacking. As a result, it is not clear exactly what effect pneumococcal vaccination is having on pneumonia and ear infections, both in young children and in the rest of the population. To better understand the effects of vaccination on respiratory tract infections, especially pneumonia, the monitoring of such disorders needs to be augmented to include details of the pathogens involved.

Inleiding

1.1 Aanleiding voor dit advies

1.1.1 Adviesvraag en commissie

Pneumokokken kunnen ernstige ziekten veroorzaken, zoals hersenvliesontsteking, bloedvergiftiging en invasieve longontsteking. Daarnaast zijn ze belangrijke verwekkers van middenoorontsteking en longontsteking zonder bloedvergiftiging. Pneumokokkenziekte komt vooral voor bij jonge kinderen, vanwege hun nog onrijpe afweer. De ziekte kan ook ouderen treffen, doordat met de leeftijd de effectiviteit van het immuunsysteem afneemt.

Sinds 2006 worden zuigelingen en jonge kinderen in ons land gevaccineerd tegen pneumokokken. Een commissie van de Gezondheidsraad evalueert op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) deze en andere vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Ook adviseert ze over de toelating van nieuwe vaccinaties tot het programma. De samenstelling van de commissie staat in bijlage A.

Vanwege de toen beperkte beschikbaarheid van relevante gegevens en de dynamiek van pneumokokkeninfecties beval de Gezondheidsraad in 2010 aan om de geschiktheid van pneumokokkenvaccins voor gebruik in het RVP twee jaar na de keuze voor een nieuw vaccin opnieuw te beoordelen. In lijn daarmee vroeg de minister van VWS de raad op 17 juli 2013 om advies (Bijlage B).

1.1.2 Voorgeschiedenis van de huidige adviesvraag

In 2001 adviseerde de Gezondheidsraad om vaccinatie tegen pneumokokken op te nemen in het RVP op de leeftijd van twee, drie en vier maanden, met een herhalingsinjectie rond de leeftijd van een jaar, een zogeheten 3+1-schema.¹ De toenmalige minister van VWS nam het advies over, maar de kosten van het vaccin stonden implementatie op dat moment in de weg.

In 2005 adviseerde de Gezondheidsraad de minister opnieuw, ditmaal over de wetenschappelijke onderbouwing van een gereduceerd schema van drie (2+1) in plaats van vier 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 raadscommissie was er destijds echter onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van een schema met drie doses. Wel leidden de toenmalige inzichten op basis van gegevens uit de Verenigde Staten tot een gunstiger oordeel over de kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie in Nederland.²

In 2006 besloot de minister tot invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP voor zuigelingen, in een 3+1-schema. Er was destijds slechts één (7-valent) pneumokokken(conjugaat)vaccin beschikbaar voor gebruik bij kinderen (Prevenar®, Pfizer; verder te noemen PCV7).

In oktober 2009 vroeg de minister opnieuw advies aan de raad over pneumokokkenvaccinatie. Aanleiding voor die adviesaanvraag was tweemaal. Ten eerste waren er twee nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccins op de markt gekomen: een 10-valent vaccin (Synflorix®, GlaxoSmithKline; verder te noemen PHiD-CV10) en een 13-valent vaccin (Prevenar 13®, Pfizer; verder te noemen PCV13). Het destijds in gebruik zijnde vaccin PCV7 verdween van de markt. Ten tweede waren er nieuwe gegevens over een gereduceerd vaccinatieschema. In maart 2010 concludeerde de Gezondheidsraad dat beide nieuwe vaccins geschikt waren voor gebruik in het RVP, met een lichte voorkeur voor PCV13 vanwege de bredere dekking en programmatische voordelen. Tevens adviseerde de raad voorlopig vast te houden aan het vierprikkenschema vanwege onzekerheid over de – met name indirecte – bescherming door de nieuwe vaccins.³ Vervolgens vond een aanbestedingsprocedure plaats. PCV7 werd vervangen door PHiD-CV10, en toegediend in een 3+1-schema aan kinderen die geboren werden op of na 1 maart 2011.

1.1.3 *Nieuwe gegevens en een aflopend contract*

Zowel PHiD-CV10 als PCV13 werden in 2009 door de geneesmiddelenautoriteiten geregistreerd omdat ze ten minste vergelijkbare antistofniveaus opwekten als eerder onderzochte en geregistreerde vaccins (non-inferioriteit op basis van immunologische criteria zoals vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)) en omdat de klinische ervaring met voorlopervaccins gunstig was. Bij de totstandkoming van het vorige advies kon de commissie nog niet beschikken over gegevens over de feitelijke werkzaamheid en effectiviteit van PHiD-CV10 en PCV13. Dergelijke gegevens bij gebruik in een 2+1-schema ontbraken eveneens.

Het contract met de fabrikant van het momenteel in gebruik zijnde vaccin, PHiD-CV10, loopt binnenkort af. Ten bate van de nieuwe aanbesteding heeft de minister de Gezondheidsraad gevraagd om de situatie opnieuw te beoordelen en haar te adviseren over vaccinkeuze en vaccinatieschema. De commissie baseert zich daarbij op de huidige epidemiologische situatie in Nederland en de laatste stand van de wetenschap.

1.2 **Adviesvragen en werkwijze**

In dit advies worden de volgende vragen beantwoord:

- Hoe leiden pneumokokken tot ziekte en wat zijn de mogelijkheden voor bescherming daartegen?
- Welke pneumokokkenvaccins zijn momenteel beschikbaar?
- Wat is het effect van de vaccinatie tegen pneumokokken die in 2006 in ons land is ingevoerd?
- Wat is het effect geweest van de switch van PCV7 naar PHiD-CV10 in 2011? Zijn de twee momenteel beschikbare vaccins, PHiD-CV10 en PCV13, beide geschikt voor opname in het RVP? En zo ja, zijn er dan verschillen tussen beide vaccins op basis waarvan één van beide vaccins de voorkeur verdient?
- Is een vaccinatieschema met minder prikken mogelijk? En zo ja, welk schema heeft dan de voorkeur: 2, 4 en 11 maanden of 3, 5 en 11 maanden?

De commissie heeft de relevante publicaties in wetenschappelijke tijdschriften bestudeerd. Ook volgde ze de ontwikkelingen zoals die gepresenteerd worden op wetenschappelijke congressen. De achtergrondinformatie die daar beschikbaar komt, bijvoorbeeld in abstracts, is echter beperkt. Dergelijke gegevens worden daarom in dit advies niet gebruikt, tenzij het voor het advies onmisbare gegevens

betreft en voldoende extra informatie beschikbaar is om de kwaliteit te kunnen beoordelen (bijvoorbeeld uit een trialregister). Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM) hebben epidemiologische gegevens ter beschikking gesteld over invasieve pneumokokkenziekte (IPZ) en pneumokokkendragerschap in Nederland. Ook heeft de commissie deskundigen geraadpleegd (bijlage B). De twee fabrikanten van de vaccins, GlaxoSmithKline en Pfizer, hebben tijdens een hoorzitting recente vaccinontwikkelingen toegelicht.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 worden de ziektebeelden die pneumokokken kunnen veroorzaken besproken, en de bescherming daartegen. Hoofdstuk 3 bevat een overzicht van de beschikbare pneumokokkenvaccins. In hoofdstuk 4 wordt bekeken hoe de epidemiologie van invasieve pneumokokkenziekte in ons land zich heeft ontwikkeld sinds de introductie van vaccinatie in 2006. In hoofdstuk 5 wordt vaccinatie met de twee beschikbare pneumokokkenvaccins getoetst aan de criteria voor opname in een publiek programma en met elkaar vergeleken. Hoofdstuk 6 gaat in op de mogelijkheid van een gereduceerd schema. In hoofdstuk 7 geeft de commissie conclusies en aanbevelingen.

Het ontstaan van pneumokokkenziekte

In eerdere adviezen over pneumokokkenvaccinatie is al achtergrondinformatie gegeven over de meest voorkomende pneumokokkeninfecties en de mogelijkheden van bescherming hiertegen. In dit hoofdstuk worden de begrippen kort belicht voor zover van belang bij het huidige advies. Waar nodig is de informatie geactualiseerd.

2.1 Asymptomatisch dragerschap

De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een bacterie waarvan inmiddels bijna honderd verschillende typen worden onderscheiden. Dit gebeurt op basis van verschillen in het suikerkapsel dat hen omhult: de zogeheten serotypen.

Pneumokokken zijn vaak tijdelijk – korter of langer – aanwezig op het slijmvlies in de neus-keelholte zonder daarbij ziekte te veroorzaken. Dergelijk zogeheten asymptomatisch dragerschap komt vooral veel voor bij jonge kinderen.⁴ In een Nederlands onderzoek dat tussen 2005 en 2008 werd verricht onder peuters die niet gevaccineerd waren, bedroeg het percentage pneumokokkendragers bij conventionele kweken circa 65 procent.⁵ Bij (jong)volwassenen is het percentage dragers door de opgebouwde afweer aanzienlijk lager, zo'n vijf tot vijftien procent.

Jonge kinderen zijn een belangrijke bron van verspreiding van pneumokokken. Overdracht vindt plaats door direct contact of via besmette voorwerpen, maar kan ook optreden tijdens hoesten, niezen of praten.⁶ Besmetting en koloni-

satie leiden zelden tot ziekte, maar in sommige gevallen treedt die wel op. Andersom geldt wel dat pneumokokkenziekte steeds wordt voorafgegaan door kolonisatie van de neus-keelholte met pneumokokken.

2.2 Invasieve infecties en luchtweginfecties

Er zijn twee typen ziektebeelden te onderscheiden die zich kunnen manifesteren na infectie met pneumokokken.

Het eerste type betreft de niet zo vaak voorkomende, maar ernstige en soms fataal verlopende invasieve infecties. Hierbij verspreidt de bacterie zich vanuit de neus-keelholte naar het bloed (bloedvergiftiging of *sepsis*), al dan niet gepaard gaande met een ontsteking van de hersenvliezen (meningitis) of ontsteking in andere, normaal gesproken steriele compartimenten in het lichaam.

Het tweede type betreft de veel voorkomende luchtweginfecties, waarbij pneumokokken zich vanuit de neus-keelholte direct verspreiden naar de longen (longontsteking of pneumonie), het middenoor (acute middenoorontsteking of *otitis media acuta*), de neusbijholten of de voorhoofdsholten (bijholteontsteking of *sinusitis*). Een longontsteking kan ook gepaard gaan met een secundaire verspreiding naar het bloed (bacteriële ofwel invasieve longontsteking).

Vanwege het ontbreken van betrouwbare, niet-invasieve diagnostiek is het lastig om aan te tonen dat de pneumokok de verwekker is van een luchtweginfectie, zoals longontsteking, waarbij geen sprake is van verspreiding naar het bloed.

2.3 Ecologie van pneumokokken

2.3.1 Typen pneumokokken

Alle pneumokokken die ziekte kunnen veroorzaken zijn voorzien van een suikerkapsel, een belangrijk attribuut in het ziekmakend potentieel van pneumokokken. Het kapsel helpt de bacterie om zich te handhaven in de neus-keelholte en biedt bescherming tegen de afweerreactie van het lichaam.

Meestal verblijft de pneumokok in de neus-keelholte zonder ziekte te veroorzaken. Of na kolonisatie van de neus-keelholte invasieve ziekte optreedt en hoe ernstig die is, hangt samen met eigenschappen van zowel de bacterie als de besmette persoon.

De laatste jaren is er meer inzicht verkregen in het ziekmakend potentieel van verschillende pneumokokkentypen. Pneumokokken met een dik kapsel, zoals die van de serogroepen 6 en 19, lijken zich langer te kunnen handhaven in de bovenste luchtwegen: dragerschap komt dus frequent voor.⁷ Dergelijke typen veroorza-

ken echter minder vaak een invasieve infectie dan pneumokokken met een dunner kapsel. Wanneer pneumokokken met een dik kapsel een invasieve infectie veroorzaken, resulteert dit wel vaker in een ernstiger ziektebeloop (hoge case-fatality), omdat het uitschakelen van de bacterie door antistoffen – opsonisatie – door het dikke kapsel moeilijker is.⁸ Er zijn ook serotype-onafhankelijke factoren die de virulentie mede kunnen bepalen, zoals de aanwezigheid van bepaalde oppervlakte-eiwitten en enzymen, waaronder pneumolysine.

De mate van invasiviteit, ernst van het ziektebeloop en frequentie van sterfte bij de verschillende pneumokokkentypen vormen wereldwijd min of meer vaststaande gegevens.^{9,10} Er zijn aanzienlijke natuurlijke fluctuaties in het voorkomen van verschillende pneumokokkentypen over de tijd.^{11,12} Vóór invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen was een twintigtal serotypen wereldwijd verantwoordelijk voor de overgrote meerderheid van invasieve ziekte, waarbij zich maar geringe geografische verschillen voordeden.^{10,13} Enkele pneumokokkentypen zijn geassocieerd met uitbraken in clusters en epidemische verheffingen, bijvoorbeeld de serotypen 1, 5 en 14.¹⁴⁻¹⁶ Het aantal serotypen dat luchtweginfecties veroorzaakt, zoals oorontsteking en longontsteking, is veel groter dan het aantal dat invasieve ziekte veroorzaakt.

2.3.2 *Typevervanging*

Vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccins doet de aanwezigheid van de daarin vervatte pneumokokkentypen in de neus-keelholte verminderen. Andere pneumokokkentypen kunnen door verminderde competitie hun plaats innemen. Het totale pneumokokkendragerschap verandert na vaccinatie nauwelijks.⁴

In hoeverre typevervanging leidt tot verschuivingen in het voorkomen van pneumokokkenziekte hangt deels af van het ziekmakend potentieel van de opkomende serotypen die niet met het vaccin bestreden worden. De pneumokokkentypen die in de neus-keelholte voorkomen maar die niet in de vaccins zijn opgenomen zijn minder vaak betrokken bij invasieve infecties dan de typen die wel in de vaccins zitten. Dat geldt met name bij kinderen.^{17,18} In de meeste landen waar pneumokokkenvaccinatie is ingevoerd is er sprake van een sterke afname van invasieve ziekte door de in het vaccin opgenomen typen, maar neemt het aantal ziektegevallen door andere typen toe.¹⁸ De snelheid waarmee typevervanging optreedt, verschilt per land. De verschillen blijken voor een belangrijk deel verklaard te worden door verschillen in de organisatie van de gezondheidszorg, ziekenhuispraktijk en de kwaliteit van de surveillance.¹⁹ De cijfers komen veel beter overeen wanneer alleen gegevens over patiënten in ziekenhuizen worden verge-

leken. Daarnaast spelen dekingsgraad van het gebruikte vaccin, duur van de follow-up na invoering van vaccinatie en het al dan niet toepassen van een inhaalcampagne een rol. In populaties met een van nature verhoogd risico op pneumokokkeninfecties, zoals inheemse bewoners van Alaska, treedt typevervanging sneller op en doen zich ook grotere verschuivingen voor.^{20,21}

Pneumokokken zijn zeer goed in staat om zich aan te passen aan hun omgeving door DNA van andere pneumokokken en zelfs andere bacteriën op te nemen. Als zodoende resistentiegenen worden opgenomen, kan de pneumokok ontsnappen aan de selectieve druk van antibiotica.^{22,23} Pneumokokken met een resistentiegen hebben een voordeel in de competitie om een vrijgekomen plek in de neus-keelholte. In landen waar antibiotica frequent worden gebruikt leidt dat tot de selectie van antibioticaresistente stammen bij dragerschap en ziekte.²⁴ Dit verklaart mede de snelle en forse toename van dragerschap en ziekte met resistente stammen van serotype 19A in bijvoorbeeld de Verenigde Staten.^{25,26} In Nederland is het aandeel van resistente pneumokokkenstammen laag in vergelijking met bijvoorbeeld dat in Zuid-Europese landen, waarschijnlijk vanwege het terughoudend gebruik van antibiotica. Vanwege het dynamische karakter van de pneumokok is het mogelijk dat een aantal van de meer dan tachtig niet in de vaccins opgenomen typen in de toekomst meer virulentie zullen ontwikkelen.

De pneumokok maakt onderdeel uit van het nasofaryngeale microbioom, het geheel van samenlevende bacteriën in de neus-keelholte. Er zijn associaties tussen de aanwezigheid van pneumokokken en andere bacteriën in de neus-keelholte aangetoond, onder andere met *Staphylococcus aureus*.²⁷ Naast typeverandering binnen de species pneumokokken, brengen veranderingen in pneumokokkendragerschap ook verschuivingen teweeg in de aanwezigheid van andere bacteriën in de neus-keelholte.^{28,29} Er zijn tot nu toe echter geen duidelijke aanwijzingen voor een toename van invasieve ziekte door andere bacteriën na vaccinatie. Wel zijn er verschuivingen waargenomen in de incidentie van luchtweginfecties die veroorzaakt worden door niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus*.^{30,31} Dergelijke verschuivingen kunnen gevolgen hebben voor de behandeling. Nieuwe moleculaire technieken maken het sinds kort mogelijk om het gehele microbioom in kaart te brengen en om veranderingen door interventies, zoals vaccinatie, te onderzoeken.³²

2.4 Rol van gastheerfactoren

Gastheerfactoren die van invloed zijn op frequentie en ernst van ziekte bij pneumokokkeninfectie zijn onder andere leeftijd, afweer, aanwezigheid van andere

ziekten (comorbiditeit) en roken. Bij individuen met een verhoogde gevoeligheid voor pneumokokkeninfecties, zoals kinderen, ouderen en mensen met een afweerstoornis of ernstige comorbiditeit, leiden ook pneumokokkentypen met een gewoonlijk lage invasiviteit relatief vaak tot invasieve ziekte.

Er is een sterke concentratie te zien van ernstige invasieve pneumokokkenziekte in de eerste twee levensjaren en bij personen ouder dan 65 jaar.³³ Bij jonge kinderen komt dit door hun nog onrijpe afweer. Bij ouderen ligt het aan de afname van de immunologische functies (*immunosenescence*) en de toename van comorbiditeit. Risicofactoren voor pneumokokkenziekte zijn, naast leeftijd, onder andere stoornissen in de afweer, crèchebezoek, virale luchtweginfecties en roken.

Als bij jonge kinderen ziekenhuisopname nodig is vanwege invasieve pneumokokkenziekte, gaat het in ongeveer de helft van de gevallen om hersenvliesontsteking. Uit Nederlands onderzoek voor de invoering van vaccinatie bleek het sterftepercentage bij hersenvliesontsteking door pneumokokken bij kinderen tien procent te zijn. Voor bloedvergiftiging was dit acht procent. 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 jonger dan twee jaar.³³

Bij ouderen gaat het meestal om longontsteking, al dan niet gepaard gaand met bloedvergiftiging. Het sterftepercentage bedraagt daar circa 20 procent.^{34,35}

2.5 Bescherming tegen pneumokokkenziekte

2.5.1 Directe bescherming

Bescherming tegen pneumokokkenziekte kan worden bewerkstelligd door serotypespecifieke IgG-antistoffen gericht tegen het kapsel. Na binding van antistoffen aan het bacteriekapsel (opsonisatie), kan de bacterie door daartoe uitgeruste cellen - fagocyten - worden opgeruimd. De aanmaak van dergelijke antistoffen kan optreden na het doormaken van een natuurlijke infectie of na pneumokokkenvaccinatie. Na contact met de bacterie of na vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccins maakt het lichaam geheugen-B-cellen aan, die bij hernieuwd contact met de bacterie plasmacellen aanzetten tot de aanmaak van antistoffen.³⁶ Dragerschap bewerkstelligt niet-serotypespecifieke antistoffen.³⁷

Men neemt aan dat voor bescherming tegen luchtweginfecties en dragerschap hogere serotype-specifieke antistofniveaus nodig zijn dan voor bescherming tegen invasieve infecties.^{38,39}

De laatste jaren is er meer aandacht voor de rol van de cellulaire afweer, met name door Th17-cellen, in het voorkomen of verkorten van de duur van pneumokokkendragerschap.⁴⁰

2.5.2 *Indirecte bescherming*

Door vaccinatie van een deel van de bevolking vermindert de overdracht van de bacterie en ontstaat indirecte bescherming voor degenen die niet gevaccineerd zijn. De mate waarin en de snelheid waarmee indirecte bescherming tegen pneumokokken optreedt is afhankelijk van verscheidene factoren, zoals vaccinatiegraad, vaccineffectiviteit, grootte van het gevaccineerde cohort, wel of geen toepassing van een inhaalcampagne en het aantal jaren dat al wordt gevaccineerd.

Overzicht van vaccins

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de pneumokokkenvaccins die in het verleden werden gebruikt, die momenteel beschikbaar zijn en die nog in ontwikkeling zijn.

3.1 Polysaccharidevaccins

Sinds 1983 zijn er polysaccharidevaccins op de markt die kapselpolysacchariden bevatten van 23 serotypen die samen 80 tot 90 procent van alle infecties wereldwijd dekken (onder andere Pneumovax23®, Sanofi Pasteur MSD en Pneumo 23®, Sanofi Pasteur MSD). Bij vaccinatie in de eerste twee levensjaren induceren deze T-cel-onafhankelijke polysaccharide-antigenen geen langdurig beschermende IgG-antistofniveaus en ook geen immunologisch geheugen. Daardoor zijn ze ongeschikt voor gebruik bij jonge kinderen. Bij personen van twee jaar en ouder bieden ze wel een bepaalde mate van bescherming. Polysaccharidevaccins lijken geen invloed te hebben op dragerschap van pneumokokken bij kinderen.⁴¹

Polysaccharidevaccins worden in Nederland slechts in beperkte mate gebruikt (zie ook het kader *Pneumokokkenvaccinatie voor ouderen* op bladzijde 38). In een advies uit 2003 beval de Gezondheidsraad vaccinatie aan van enkele hoogrisicogroepen, waaronder in elk geval patiënten met (functionele) asplenie, sikkelcelziekte en schedeltrauma met liquorlekkage.⁴² In andere landen worden dergelijke vaccins op grotere schaal gebruikt; in het Verenigd Koninkrijk bij-

voorbeeld wordt circa 69 procent van de personen van 65 jaar en ouder ermee gevaccineerd.⁴³

3.2 Conjugaatvaccins

3.2.1 *Werking*

In tegenstelling tot polysaccharidenvaccins zijn conjugaatvaccins wel werkzaam bij jonge kinderen.⁴⁴ In pneumokokkenconjugaatvaccins zijn de polysacchariden van het pneumokokkenkapsel gekoppeld aan een dragereiwit. Hierdoor betrekken dergelijke vaccins de cellulaire immuniteit (T-cellen) bij de activatie van antistofproducerende B-cellen en kunnen al op jonge leeftijd beschermende IgG-antistoffen geproduceerd worden. Ook induceren conjugaatvaccins immunologisch geheugen.

Bij vaccinatie met een conjugaatvaccin zijn zuigelingen ook beschermd tegen kolonisatie in de neus-keelholte met de in het vaccin opgenomen pneumokokkenserotypen, zodat de kans op dragerschap en verdere verspreiding verkleind wordt.⁴ 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. Het uiteindelijke effect daarvan kan de eliminatie van het betreffende serotype uit de populatie zijn.⁴⁵

3.2.2 *Vaccin met zeven serotypen*

PCV7 was het eerste pneumokokkenconjugaatvaccin dat beschikbaar kwam. Het bevatte zeven serotypen (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, en 23F), gekoppeld aan een gemuteerd difterietoxine als dragereiwit, CRM197 (Prevenar®, Wyeth). Het indicatiegebied was bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte, longontsteking en middenoorontsteking door pneumokokken bij kinderen in de leeftijd van zes weken tot vijf jaar. Het 7-valente vaccin is door de fabrikant vervangen door PCV13 en is thans niet meer beschikbaar.

3.2.3 *Vaccin met tien serotypen*

PHiD-CV10 is het tweede pneumokokkenconjugaatvaccin, een 10-valent vaccin dat de 7 serotypen uit het bestaande 7-valente vaccin omvat, met toevoeging van de serotypen 1, 5, en 7F (Synflorix®, GlaxoSmithKline). Naast de opgenomen

extra serotypen verschilt dit vaccin ook van het 7-valente vaccin in het gebruik van het dragereiwit. In PHiD-CV10 zijn acht van de tien serotypen gekoppeld aan het dragereiwit proteïne-D, afkomstig van de *Haemophilus influenzae*-bacterie. Twee serotypen, 18C en 19F, zijn gekoppeld aan respectievelijk tetanustoxoid en difterietoxoid, vanwege de gebleken mindere immunogeniciteit bij koppeling aan proteïne-D.

PHiD-CV10 is een vervolgvaccin op het ongeregistreerde voorlopervaccin PHiD-CV11. De samenstelling is grotendeels hetzelfde, alleen omvatte dat vaccin, naast de 10 serotypen van PHiD-CV10, ook het serotype 3. Het vaccin bleek tegen dit serotype echter niet werkzaam en daarom is het vaccin aangepast.

PHiD-CV10 is geregistreerd voor bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte, longontsteking en middenoorontsteking door pneumokokken bij kinderen in de leeftijd vanaf zes weken, in een 3+1-schema. Voor kinderen ouder dan 6 maanden is een kleiner aantal prikken toereikend. Het vaccin is recent geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking. Bij gebruik in een publiek vaccinatieprogramma voor zuigelingen kan PHiD-CV10 gebruikt worden in een 2+1-schema.

3.2.4 Vaccin met dertien serotypen

Ten slotte is er een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar13®, Wyeth), dat de 7 serotypen uit het 7-valente vaccin omvat en daarnaast de serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A. PCV13 is een opvolgvaccin van het 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 bij kinderen in de leeftijd van zes weken, in een 3+1-schema. Voor kinderen ouder dan 6 maanden is een kleiner aantal prikken toereikend. Voor gebruik in een publiek vaccinatieprogramma bij zuigelingen is PCV13 geregistreerd in een 2+1-schema.

PCV13 is ook geregistreerd voor gebruik bij volwassenen. Registratie vond plaats op grond van non-inferioriteitsonderzoek ten opzichte van 23-valent polysaccharidevaccin (PPV23). Er zijn nog geen klinische gegevens over de werkzaamheid van PCV13 bij volwassenen beschikbaar. In Nederland loopt daarnaar een wetenschappelijk onderzoek (zie ook het kader *Pneumokokkenconjugaatvaccinatie voor ouderen* op bladzijde 38).

3.3 Vaccins in ontwikkeling

3.3.1 Eiwitvaccins

De huidige conjugaatvaccins hebben een aantal nadelen. Het belangrijkste nadeel is dat de bescherming alleen de serotypen omvat waarvan de kapselsuikers zijn opgenomen. Daarnaast zijn de kosten om dergelijke vaccins te produceren hoog. Het derde nadeel is dat bij deze vaccins typevervanging plaatsvindt.

Vaccins op basis van structurele oppervlakte-eiwitten in plaats van kapselsuikers zouden mogelijk een alternatief kunnen vormen. Bepaalde eiwitten komen voor op veel pneumokokken en zijn niet serotypespecifiek. Hierdoor zou een dergelijk vaccin een bredere bescherming kunnen bieden, waardoor mogelijk ook minder typevervanging zal optreden.

Er is een aantal kandidaateiwitten geïdentificeerd en die worden nu onderzocht als kandidaatvaccinantigenen in proefdieren. Ook de mogelijkheid van toevoeging van eiwitten aan een bestaand polysaccharideconjugaatvaccin wordt onderzocht, onder andere door de fabrikanten Merck en GSK.⁴⁶

3.3.2 Heelcelvaccin

Een andere manier om vaccins te maken met een bredere werking is om uit te gaan van hele, gedode pneumokokken. Dergelijke vaccins hebben een lange geschiedenis en bleken al werkzaam in 1911-1912 in onderzoek van Sir Almroth Wright onder jonge volwassen mannen in de goudmijnen van Zuid Afrika.⁴⁷ Toch hebben heelcelvaccins tot nog toe geen grote toepassing gevonden. Wel wordt er opnieuw gewerkt aan de ontwikkeling van vaccins gebaseerd op een dergelijke benadering. Het onderzoek bevindt zich nog in een vroeg stadium. De eerste resultaten bij proefdieren waren bemoedigend: het lukte om met een dergelijk vaccin zowel cellulaire afweer als antistoffen op te wekken en te beschermen tegen longontsteking en dragerschap door verschillende pneumokokkenserotypen.^{48,49}

3.4 Beoordeling en registratie van nieuwe vaccins

Registratie van nieuwe pneumokokkenvaccins op basis van klinische gegevens over de bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte is moeilijk. In de eerste plaats is, vanwege de verscheidenheid aan pneumokokkentypen en het relatief weinig voorkomen van de ernstigste vormen van pneumokokkenziekte, een

zeer grote onderzoekspopulatie noodzakelijk. Bovendien hebben steeds meer landen vaccinatie tegen pneumokokken al opgenomen in hun nationale vaccinatieprogramma's, zodat er geen populaties meer beschikbaar zijn waarin de feitelijke werkzaamheid en effectiviteit bepaald kunnen worden.

Als indirecte maat heeft de WHO daarom een referentiewaarde bepaald voor het antistofniveau dat samenhangt met bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte.⁵⁰ De vaccins PHiD-CV10 en PCV13 zijn geregistreerd op basis van non-inferioriteit: de antistofniveaus na vaccinatie zijn ten minste even hoog als bij het eerste pneumokokkenconjugaatvaccin, PCV7. Voor PCV7 zijn wel gegevens over de feitelijke bescherming beschikbaar (voor de 7 in dat vaccin vervatte serotypen).

Eerder noemde de Gezondheidsraad al enkele bezwaren bij het gebruik van een dergelijke referentiewaarde.³ Voor de bescherming tegen niet-invasieve ziektebeelden, met name longontsteking en oorontsteking, bestaat geen referentiewaarde. Daardoor is het moeilijk om de mate van bescherming tegen deze ziektebeelden te beoordelen. Ook is er geen referentiewaarde voor bescherming tegen dragerschap. Daardoor is het onduidelijk of nieuwe vaccins indirecte bescherming induceren. Voor aanvullende serotypen die zijn opgenomen in de nieuwe vaccins is het de vraag of dezelfde referentiewaarde bruikbaar is. Ten slotte is de werking van nieuw te ontwikkelen vaccins met nieuwe technieken mogelijk niet (enkel) antistofafhankelijk en serotypespecifiek, waardoor daarbij de huidige referentiewaarde aan relevantie kan inboeten.

Het *Pneumocarr*-consortium, dat bestaat uit internationale experts op het gebied van pneumokokkenziekte en -vaccinatie, bepleit het toevoegen van bescherming tegen dragerschap als criterium aan het registratieproces, ook met het oog op indirecte bescherming.⁵¹

Pneumokokkenconjugaatvaccinatie voor ouderen?

Niet alleen bij jonge kinderen maar ook bij ouderen is het risico op pneumokokkenziekte sterk verhoogd. In 2003 oordeelde de Gezondheidsraad dat er een aanzienlijke ziektelast is door pneumokokkeninfecties bij ouderen. Op basis van de toen beschikbare tegenstrijdige onderzoeksresultaten over de effectiviteit van vaccinatie was er naar het oordeel van de raad echter geen wetenschappelijke basis voor vaccinatie van ouderen tegen pneumokokkeninfecties met een polysaccharidevaccin.⁵²

Recent is een herziening van de Cochrane-review over de effectiviteit van polysaccharidepneumokokkenvaccinatie uitgebracht. Hieruit blijkt dat het vaccin effectief is in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte, vooral bij gezonde volwassenen. Er is echter geen doorslaggevend bewijs dat met het vaccin in Westerse landen longontsteking (ongeacht de verwekker: *all cause pneumonia*) of sterfte bij ouderen voorkomen kan worden.⁵³

Het conjugaatvaccin Prevenar13 niet alleen beschikbaar voor gebruik bij kinderen maar ook bij volwassenen. Registratie vond plaats op basis van vergelijkend immunogeniciteitsonderzoek met een 23-valent polysaccharidevaccin.

Op dit moment wordt in Nederland een groot gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar de klinische werkzaamheid van Prevenar13 bij personen van 65 jaar en ouder ter bescherming tegen *community acquired pneumonia* (CAPiTA-trial).⁵⁴ Hierbij zijn circa 84.000 deelnemers eenmalig ingeënt met PCV13 of een placebo. Zij worden gevolgd tot augustus 2013. De uitkomsten worden in juni 2015 verwacht.⁵⁵

Effectiviteit van het programma

Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties maakt sinds 2006 deel uit van het RVP. Kinderen geboren op of na 1 april 2006 kregen PCV7 aangeboden; voor kinderen geboren op of na 1 maart 2011 is dit PHiD-CV10. In het vorige advies van de Gezondheidsraad, dat ruim drie jaar na invoering van pneumokokkenvaccinatie verscheen, constateerde de commissie dat er een sterke afname was van invasieve pneumokokkenziekte bij zuigelingen en jonge kinderen. Het indirecte effect in de ongevaccineerde bevolking was destijds minder groot dan in andere landen, vanwege het ontbreken van een inhaalcampagne. De commissie sprak haar zorg uit over eventuele typevervanging. Daar waren destijds beperkte aanwijzingen voor.

Wat is de huidige stand van zaken op het gebied van de bestrijding van pneumokokkenziekte in Nederland? In dit hoofdstuk wordt de effectiviteit van vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties opnieuw beoordeeld, en de overgang van PCV7 naar PHiD-CV10 geëvalueerd. Het hoofdstuk begint met een overzicht van de surveillance en de daaruit beschikbare epidemiologische gegevens.

4.1 Pneumokokkensurveillance in Nederland

4.1.1 *Verzamelen van gegevens*

Er bestaat in Nederland een goede kiemsurveillance voor invasieve pneumokokkenziekte. Het Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (NRBM) ontvangt liquorstammen van circa 80 procent van alle ziekenhuislaboratoria. Daarnaast ontvangt het NRBM bloedisolaten van peilstations, negen geselecteerde laboratoria en een academisch centrum, die samen circa 25 procent van de bevolking dekken. Met ingang van 2006 ontvangt het NRBM – in het kader van monitoring van de pneumokokkenvaccinatie – ook landelijk inzendingen van bloedisolaten afkomstig van kinderen jonger dan vijf jaar. In Nederland zijn bloedisolaten die worden ingezonden naar het NRBM voor 99 procent afkomstig van patiënten die zijn opgenomen in een ziekenhuis.³³

Sinds 2008 is invasieve pneumokokkenziekte een meldingsplichtige ziekte bij kinderen tot en met vijf jaar. De GGD voert een klinische surveillance uit, waarbij gegevens over ziektebeeld en ziektebeloop worden verzameld. Daarnaast voeren RIVM en NRBM in samenwerking met het UMC Utrecht en het Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein tweejaarlijks een retrospectief klinisch surveillance-onderzoek uit onder alle leeftijdsgroepen. Bij alle patiënten van wie door de negen geselecteerde laboratoria isolaten zijn ingezonden naar het NRBM wordt statusonderzoek gedaan om inzicht te krijgen in het klinische beloop van invasieve pneumokokkeninfectie. In het huidige advies gaat het om gegevens voor de periode 2004-2010.^{35,56}

4.1.2 *Interpretatie van de gegevens*

Bij interpretatie van observationele gegevens als die van de pneumokokkensurveillance moet men rekening houden met verschillende factoren die de bevindingen zouden kunnen verklaren. Zo bleek bijvoorbeeld dat de gevonden verschillen tussen landen in de mate van typevervanging na invoering van pneumokokkenvaccinatie voor een belangrijk deel verklaard konden worden door verschillen in de methode van surveillance. In het buitenland bleek verhoogde bewustwording (alertheid) na invoering van vaccinatie te leiden tot veranderingen in de ziekenhuispraktijk en de inzending van materiaal.^{18,57}

In Nederland is het NRBM sinds 1991 belast met de surveillance van invasieve pneumokokkeninfecties. Het aantal inzendingen van de negen peilstations is al jaren hoog en stabiel, wat een relatieve toename van het aantal inzendingen

na de invoering van pneumokokkenvaccinatie minder waarschijnlijk maakt. In 2008 is een enquête gehouden onder de inzendende laboratoria. Hieruit bleek dat 89 procent van de liquorstammen en 83 procent van bloedstammen werd ingezonden.

Betrekkelijk nieuw is de klinische surveillance voor kinderen tot en met vijf jaar door de GGD. Het aantal meldingen is de afgelopen jaren sterk toegenomen. In 2011 waren uit dit systeem achtergrondgegevens beschikbaar voor circa 70 procent van het aantal bij het NRBM ingezonden isolaten (schriftelijke mededeling M. Knol, 2013).

Er is nog geen sluitend rapportagesysteem voor de registratie van respiratoire luchtweginfecties. In het advies van 2010 deed de Gezondheidsraad daarvoor een aanbeveling. In de zorgregistraties in de eerste lijn van NIVEL wordt sinds 2007 wekelijks het aantal patiënten met de klinische diagnose longontsteking geregistreerd door een beperkt aantal peilstation huisartsen (dekkingsgraad 0,8 procent van de bevolking). Inmiddels bestaat er ook de mogelijkheid om informatie over de aantallen consulten vanwege longontsteking uit de huisartseninformatiesystemen te extraheren. Dit betreft een groter aantal huisartsen, met een dekking van ongeveer 5 procent. Via het Surveillance Netwerk Infectieziekten Verpleeghuizen (SNIV) rapporteren verpleeghuizen wekelijks het aantal bewoners met de klinische diagnose longontsteking. Via de Landelijke Medische Registratie is jaarlijkse informatie van longontsteking in ziekenhuizen beschikbaar. Er is dus inmiddels een aantal systemen operationeel, maar daarbij is veelal geen informatie beschikbaar over de verwekkers. Deze systemen laten het toe om de effecten van vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties op luchtweginfecties en met name longontsteking te bepalen.

In 2008 is in Nederland de grootschalige CAPiTA-trial (onderzoekspopulatie circa 84.000) gestart, waaraan 52 ziekenhuizen meewerken. In de deelnemende ziekenhuizen wordt gebruik gemaakt van een diagnostisch algoritme bij alle patiënten die mogelijk een longontsteking hebben, dus niet alleen onderzoeksdeelnemers.⁵⁴ Hierdoor zou er sprake kunnen zijn van een diagnostische bias door verbeterde diagnostiek en een toename van het aantal inzendingen. Het is denkbaar dat de vaccineffectiviteit buiten de trial daardoor onderschat wordt en het aantal personen dat gevaccineerd moet worden – *number needed to vaccinate* – dus overschat zou worden.

Tot slot zijn er natuurlijke fluctuaties in het voorkomen van pneumokokkentypen. Om de kans op vertekening door natuurlijke fluctuatie te verkleinen is het raadzaam om de gegevens steeds te beoordelen voor periodes van ten minste enkele jaren.

4.1.3 *Relevante gegevens voor dit advies*

De gegevens waarop de evaluatie in dit advies berust, hebben betrekking op invasieve pneumokokkenziekte. Hiermee wordt bedoeld hersenvliesontsteking en/of bloedvergiftiging, al dan niet in combinatie met longontsteking.

Het vorige advies bevatte de epidemiologische gegevens tot en met september 2009; voor dit advies beschikte de commissie over gegevens tot en met juni 2013.

4.2 **Vaccinatiegraad**

Met de vaccinatiegraad wordt bedoeld het percentage van alle kinderen die in aanmerking komen voor vaccinatie dat daadwerkelijk gevaccineerd is. De vaccinatiegraad voor de pneumokokkenconjugaatvaccinatie binnen het RVP is hoog: in het verslagjaar 2012 bedroeg deze 95,8 procent voor de primaire serie en 94,8 procent voor het complete schema, inclusief de herhalingsinjectie bij 11 maanden. De hoge vaccinatiegraad is de afgelopen jaren bovendien stabiel geweest.⁵⁸ In vergelijking met de meeste andere Europese landen is de vaccinatiegraad in Nederland zeer hoog. In andere Europese landen varieert deze van 51 tot 99 procent.⁵⁹

4.3 **Ontwikkelingen in de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte**

4.3.1 *Incidentie van ziekte veroorzaakt door in de vaccins opgenomen serotypen*

Incidentie bij zuigelingen en jonge kinderen

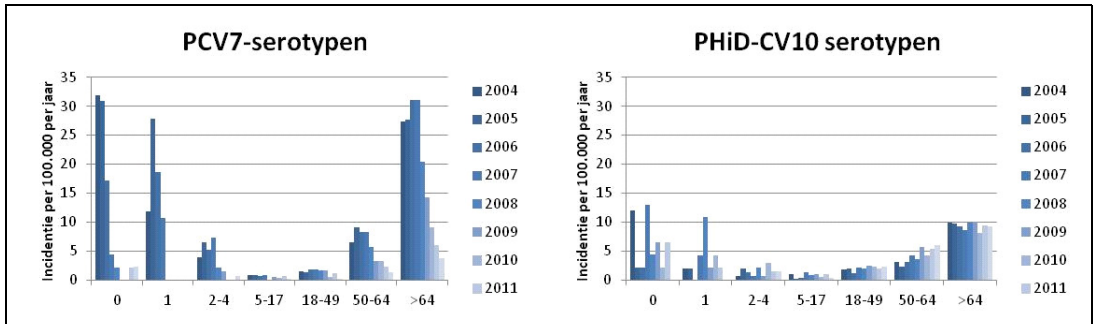
In de doelgroep van zuigelingen en jonge kinderen is de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door de zeven serotypen van PCV7 sinds het vorige advies stabiel laag gebleven.

In de leeftijdsgroep jonger dan een jaar bedroeg de incidentie van hersenvliesontsteking door deze zeven typen 0,4 per 100.000 kinderen per jaar in de periode 2010-2012, in vergelijking met 18 per 100.000 voor invoering van de vaccinatie. De leeftijdsgroep tot een jaar bevat ook kinderen die nog te jong zijn voor vaccinatie of die nog niet volledig gevaccineerd zijn. In de leeftijdsgroep van een tot twee jaar was de incidentie nog lager: 0,2 per 100.000 per jaar in 2010-2012.

Hetzelfde beeld komt naar voren uit de geëxtrapoleerde gegevens van inzendingen uit de peilstations (figuur 1a). In de leeftijdsgroep jonger dan één jaar nam de op die manier geschatte incidentie van invasieve ziekte veroorzaakt door de zeven vaccinserotypen af van 30,9 per 100.000 kinderen per jaar in de periode 2004-2006 tot 2,7 per 100.000 per jaar in de periode 2010-2012. In de leeftijdsgroep van één tot twee jaar nam de incidentie af van 20,0 naar 0,0 per 100.000 per jaar; in de leeftijdsgroep twee tot vijf jaar van 5,9 naar 0,3 per 100.000 per jaar.

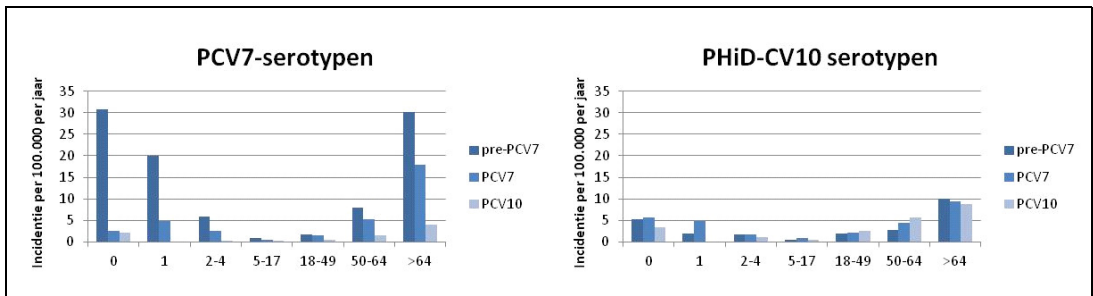
De incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door de serotypen 1, 5 en 7F (niet opgenomen in PCV7, maar wel in PHiD-CV10) nam direct na invoering van vaccinatie met het 7-valente pneumokokkenvaccin toe: onder kinderen jonger dan een jaar van 2,6 per 100.000 per jaar in de periode 2004-2006 naar 4,3 per 100.000 per jaar in 2006-2008. In dezelfde leeftijdsgroep is er inmiddels echter weer sprake van een afname, die zich overigens al lijkt te hebben ingezet nog voor de overgang naar PHiD-CV10 in 2010: via 2,5 per 100.000 per jaar in 2008-2010 tot 2,3 per 100.000 per jaar in 2010-2012.

Hetzelfde beeld is er ook bij beoordeling van gegevens over invasieve ziekte veroorzaakt door de serotypen 1, 5 en 7F (figuur 1b). Na invoering van de pneumokokkenvaccinatie met het 7-valente vaccin was er aanvankelijk sprake van een toename van invasieve ziekte door deze serotypen in de leeftijdsgroep jonger dan een jaar (van 5,1 naar 8,7 per 100.000 per jaar in respectievelijk de periodes 2004-2006 en 2006-2008) en in die van een tot twee jaar (van 2,0 naar 7,4 per 100.000 per jaar). Ook daar is nu weer een afname zichtbaar, die al begon voor de overgang naar het 10-valente vaccin in 2010. In de respectievelijke periodes 2008-2010 en 2010-2012 bedroeg de incidentie onder kinderen tot een jaar 4,4 en 3,4 per 100.000 per jaar. De afnemende trend is ook zichtbaar bij kinderen in de leeftijdsgroep één tot twee jaar, die op grond van hun geboortedatum overigens niet in aanmerking zijn gekomen voor vaccinatie met PHiD-CV10. Bij hen bedroeg de incidentie in dezelfde periodes respectievelijk 2,2 en 1,7 per 100.000 per jaar.



Figuur 1 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte naar leeftijd veroorzaakt door a) de zeven serotypen die in alle vaccins zijn opgenomen en b) de aanvullende typen van PHiD-CV10 per 100.000 personen per jaar, geschat op basis van extrapolatie van gegevens uit de peilstations, Nederland, 2004-2012. Bron: NRBM/RIVM.

Als de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte wordt weergegeven voor de perioden 1) voor invoering van algemene vaccinatie in 2006 (juni 2004 - mei 2006), 2) de periode dat PCV7 werd gebruikt (juni 2006 - mei 2011) en 3) de (korte) periode dat PHiD-CV10 in gebruik is (juni 2011 - mei 2013), resulteert dat in figuur 2a en 2b.



Figuur 2 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte naar leeftijd veroorzaakt door a) de zeven serotypen die in alle vaccins zijn opgenomen en b) de aanvullende typen van PHiD-CV10 per 100.000 personen per jaar voor de periode vóór invoering van algemene vaccinatie, de periode dat PCV7 gebruikt werd en de periode dat PHiD-CV10 in gebruik is, geschat op basis van extrapolatie van gegevens uit de peilstations, Nederland, 2004-2012. Bron: NRBM/RIVM.

In de periode 2010-2012 was in vijf gevallen sprake van vaccinfalen. Eenmaal ging het om serotype 6B bij een kind op de leeftijd van twaalf maanden, eenmaal om serotype 9V op de leeftijd van 4 jaar en 6 maanden, eenmaal om serotype 18C op de leeftijd van vijf jaar en drie maanden, en tweemaal om serotype 19F op de leeftijd van drie jaar en negen maanden en op de leeftijd van 4 jaar en 11 maanden.

Incidentie bij ouderen

Bij het vorige advies was de indirecte bescherming in de ongevaccineerde bevolking nog betrekkelijk gering. De incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door de zeven vaccintypen bij mensen van 65 jaar en ouder werd toen bepaald op 22,5 per 100.000 per jaar vergeleken met 28,5 per 100.000 voor invoering van de pneumokokkenvaccinatie. Nu, ruim zes jaar na invoering, is er wel een duidelijke afname zichtbaar: in 2010-2012 bedroeg de incidentie in dezelfde leeftijdsgroep nog maar 5,2 per 100.000 (zie ook figuur 1a).

4.3.2 *Incidentie van ziekte veroorzaakt door niet in PCV7 en PHiD-CV opgenomen serotypen*

Incidentie bij zuigelingen en jonge kinderen

De incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door serotypen die niet in PCV7 en PHiD-CV10 zijn opgenomen steeg van 3,6 per 100.000 per jaar in 2004-2006 naar 8,0 per 100.000 in 2010-2012. De geschatte incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door deze serotypen nam bij kinderen tot een jaar toe van 11,3 per 100.000 per jaar in 2004-2006 tot 15,3 per 100.000 in 2010-2012. Bij vergelijking van dezelfde periodes was er onder kinderen van een tot twee jaar echter een afname van 7,0 naar 2,4 per 100.000 per jaar.

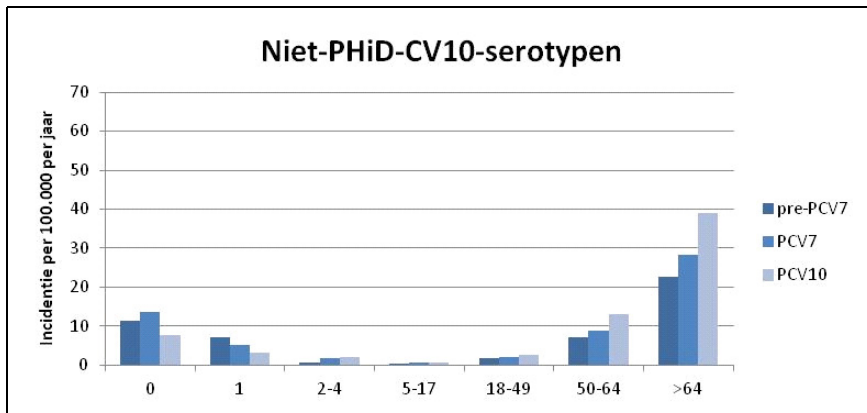
De belangrijkste veroorzakende serotypen waren serotype 19A, 16F, 10A en 8. De incidentie van ziektegevallen veroorzaakt door serotype 6A is sinds 2006-2008 afgenomen. Ook het aantal gevallen van invasieve pneumokokkenziekte door serotype 19A is in de periode 2010-2012 (verder) afgenomen. De daling zette zich reeds in vóór de introductie van PHiD-CV10. Onder kinderen jonger dan twee jaar die in aanmerking waren gekomen voor vaccinatie met PHiD-CV10 bedroeg de incidentie in de periode 2010-2012 1,9 per 100.000 per jaar, vergeleken met 3,1 per 100.000 per jaar onder kinderen van dezelfde leeftijd voor de overgang van PCV7 naar PHiD-CV10. De absolute aantallen zijn klein en er is meer tijd nodig om het verloop van ziektegevallen veroorzaakt door serotype 19A goed te kunnen beoordelen.

In de periode 2008-2012 waren er elf meldingen van sterfgevallen ten gevolge van pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan vijf jaar. Voor zover bekend ging het daarbij steeds om serotypen waartegen de op dat moment gebruikte vaccins geen bescherming boden: zes gevallen van serotype 19A, drie gevallen van serotype 10A, één geval van serotype 7F en één geval waarin het serotype niet bekend was. Van de zes sterfgevallen onder kinderen met serotype

19A waren vijf kinderen gevaccineerd met PCV7 en één met PHiD-CV10 (twee doses). Zoals eerder vermeld is de klinische rapportage nog niet compleet en moet bij de interpretatie van de gegevens rekening worden gehouden met een mogelijke onderreportage.

Incidentie bij ouderen en de rest van de bevolking

Ook in de rest van de bevolking is de geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door pneumokokkentypen die niet zijn opgenomen in PCV7 en PHiD-CV10 toegenomen (figuur 3). Deze toename is in relatieve zin het meest uitgesproken in de leeftijdsgroep van 50 tot 64 jaar: deze ging van 7,2 in 2004-2006 naar 13,8 per 100.000 per jaar in 2010-2012. Bij vergelijking van dezelfde perioden steeg de incidentie in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder van 22,7 naar 40,3 per 100.000 per jaar.* Deze toename betreft vooral ziekte als gevolg van besmetting met de serotypen 8, serotype 19A en serotype 22F.



Figuur 3 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door niet in PHiD-CV10 opgenomen pneumokokkentypen naar leeftijd, per 100.000 personen per jaar, geschat op basis van extrapolatie gegevens uit de peilstations, voor de periode vóór invoering van algemene vaccinatie, de periode dat PCV7 gebruikt werd en de periode dat PHiD-CV10 in gebruik is, Nederland, juni 2004-mei 2013. Bron: NRBM/RIVM.

* RR 1.32, 95% BI 1.16-1.50.

4.3.3 *Netto resultaat*

Totale incidentie bij zuigelingen en jonge kinderen

De totale incidentie van hersenvliesontsteking bij kinderen tot een jaar is gedaald van 24 per 100.000 per jaar in 2004-2006 naar 10,8 per 100.000 in 2010-2012. Bij kinderen in de leeftijd van een tot twee jaar daalde de totale incidentie bij vergelijking van dezelfde periodes van 7,2 naar 1,5 per 100.000. De totale incidentie van invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen tot een jaar daalde van 47,3 naar 18,7 per 100.000; bij kinderen in de leeftijd een tot twee jaar van 29,0 naar 5,0 per 100.000.

Totale incidentie bij ouderen en de rest van de bevolking

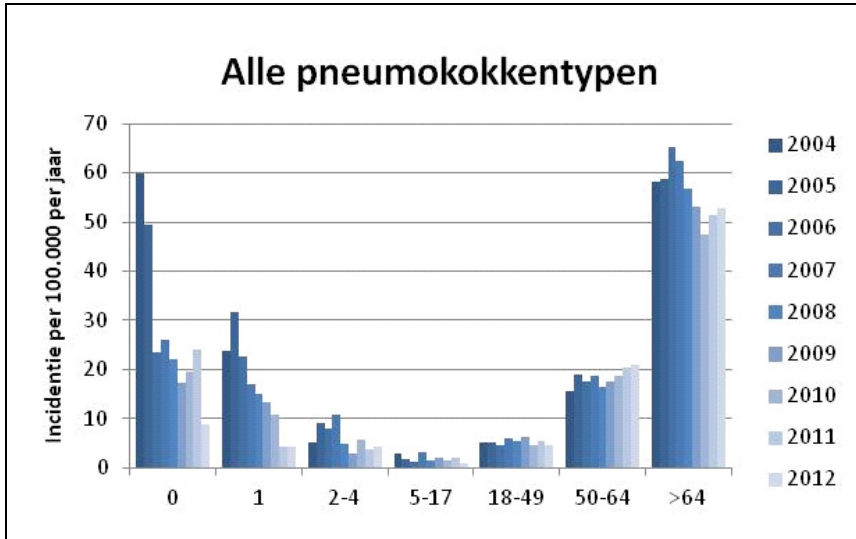
Het netto resultaat bij ouderen en in de totale bevolking is ondanks de geconstateerde typevervangings gunstig. De geschatte landelijke incidentie van invasieve pneumokokkenziekte in de gehele bevolking nam af van 15,5 naar 13,9 per 100.000 per jaar.

In de leeftijdsgroep van 50 tot 64 jaar nam de totale incidentie van invasieve pneumokokkenziekte echter licht toe, van 18,0 in periode 2004-2006 naar 19,9 per 100.000 per jaar in periode 2010-2012. Uit het klinische surveillanceonderzoek over de periode 2004-2010 blijkt dat er in deze leeftijdsgroep sprake is van een toename van ziektegevallen onder personen met een stoornis van de afweer. In die groep lijkt zich vaker typevervangings voor te doen. De mortaliteit nam ook in deze groep echter wel af.³⁵

In de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder nam de totale incidentie af van 60,8 in de periode 2004-2006 naar 47,5 per 100.000 per jaar in 2010-2012 (zie figuur 4).

4.4 **Ontwikkelingen in het dragerschap**

Evaluatie van het effect van vaccinatie op dragerschap is om twee redenen relevant. Ten eerste is kolonisatie van de neus-keelholte een essentiële stap in de pathogenese van pneumokokkenziekte.⁵¹ Ten tweede is dragerschap relevant voor de te verwachten indirecte bescherming en typevervangings in de bevolking. In combinatie met gegevens over invasiviteit kunnen gegevens over dragerschap vroegtijdige informatie geven over mogelijk te verwachten typevervangings bij ziektegevallen.¹⁸



Figuur 4 Totale incidentie van invasieve pneumokokkenziekte, dat wil zeggen veroorzaakt door alle pneumokokkentypen, naar leeftijd, Nederland, 2004-2012. Incidentie geschat op basis van extrapolatie van gegevens uit de peilstations. Bron: NRBM/RIVM.

De commissie heeft inzage gekregen in recente resultaten van een in 2013 verricht dragerschapsonderzoek van RIVM, UMCU en Spaarne Ziekenhuis in Hoofddorp. Uit dit onderzoek onder gevaccineerde kinderen van 11 maanden oud (gevaccineerd met PHiD-CV10) en kinderen van 24 maanden oud (gevaccineerd met PCV7) blijkt dat het dragerschap van de zeven gemeenschappelijke pneumokokkentypen de afgelopen twee jaar nog verder is afgenomen en nagenoeg verdwenen. Het effect gaat gepaard met een beperkte toename van dragerschap van pneumokokken die niet in de gebruikte vaccins vertegenwoordigd zijn (A.A.T.M. Bosch, schriftelijke mededeling, 2013).

4.5 Ontwikkelingen in bijwerkingen

Met ingang van 1 januari 2011 is het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb aangewezen door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport als meldcentrum voor bijwerkingen van vaccins, zoals die gebruikt worden in het Rijksvaccinatieprogramma. In de periode hiervoor werd de bijwerkingenregistratie uitgevoerd door het RIVM.

De pneumokokkenvaccinatie wordt gelijktijdig gegeven met het DaKTPHep-BHib-combinatievaccin. Eventuele bijwerkingen zijn hierdoor moeilijk toe te schrijven aan een van beide vaccins, tenzij het gaat om reacties op de injectieplaats.

In het vorige advies werd reeds vermeld dat de invoering van pneumokokkenvaccinatie niet heeft geleid tot een toename van het aantal meldingen van bijwerkingen. De overgang van PCV7 naar PHiD-CV10 heeft niet geleid tot bijzonderheden. Aan alle kinderen die geboren werden na 1 augustus 2011 is op de leeftijd van twee, drie, vier en elf maanden gelijktijdig het pneumokokkenvaccin en het combinatievaccin DaKTPHepBHib (Infanrix Hexa®) aangeboden. Bij kinderen die voor die datum werden geboren, is DaKTPHib (Pediaceel®) gebruikt. Het aantal meldingen in 2011 is in lijn met dat in 2010 en de aard van de gemelde bijwerkingen is in lijn met die in de afgelopen jaren. Er zijn geen signalen van bijzondere, nieuwe of verontrustende bijwerkingen. Eind 2011 en begin 2012 voerde Lareb campagne om ouders te informeren en hen te stimuleren bijwerkingen te melden. In 2012 nam het aantal meldingen van ouders dan ook sterk toe, maar de aard van de bijwerkingen was in lijn met eerdere jaren.^{60,61}

4.6 Conclusie

De pneumokokkenvaccinatie bij jonge kinderen is succesvol gebleken

Ruim zes jaar na invoering van de pneumokokkenvaccinatie is invasieve pneumokokkenziekte die veroorzaakt wordt door de zeven pneumokokkentypen die in beide in Nederland gebruikte vaccins zijn opgenomen, bij zuigelingen en jonge kinderen nagenoeg verdwenen. Het is nog te vroeg om de overgang van PCV7 naar PHiD-CV10 – met aanvullende bescherming tegen de serotypen 1, 5 en 7F – goed te kunnen beoordelen. Niet in de vaccins opgenomen pneumokokkenserotypen krijgen door vaccinatie iets meer kans bij zuigelingen en jonge kinderen. Het netto resultaat is echter een sterke afname van invasieve pneumokokkenziekte bij zuigelingen en jonge kinderen.

Indirecte bescherming leidt ook bij ouderen tot minder ziekte

De invoering van pneumokokkenvaccinatie bij zuigelingen heeft ook geleid tot een sterke afname van pneumokokkenziekte door in het vaccin opgenomen serotypen onder de ongevacceerde bevolking. Dat deze indirecte effecten in Nederland later zijn opgetreden dan in het buitenland schrijft de commissie toe aan het ontbreken van een inhaalcampagne in ons land. Deze indirecte bescherming

wordt voor een klein deel teniet gedaan doordat andere serotypen meer kans krijgen. Het netto indirecte effect, dat wil zeggen groepsbescherming minus typevervanging, is echter gunstig: invoering van pneumokokkenconjugaatvaccinatie heeft geleid tot een afname van invasieve pneumokokkenziekte bij ouderen en in de totale bevolking. Wel is de ziektelast door pneumokokkeninfecties bij ouderen nog altijd aanzienlijk.

Aandacht voor kwetsbare groepen blijft van belang

In de leeftijdsgroep van 50 tot en met 64 jaar is de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte altijd al lager dan onder jonge kinderen en ouderen. Ziekte in deze leeftijdsgroep treedt met name op bij individuen met een verhoogde vatbaarheid voor pneumokokken door andere ziekten (comorbiditeit). Ook in deze leeftijdsgroep deed zich een afname voor van ziekte door in de vaccins opgenomen pneumokokkentypen. Dat effect werd echter teniet gedaan door typevervanging, zodat het nettoresultaat gering of neutraal is. Het ziektebeloop bij infectie door vervangende typen bleek wel minder ernstig, zodat het netto sterftecijfer ook in deze leeftijdsgroep daalde.

De commissie pleit daarom voor tweeledige monitoring van pneumokokkenziekte. Met kiemsurveillance kunnen verschuivingen in de pneumokokkenpopulatie en de veroorzaakte ziektebeelden in de gaten gehouden worden. Klinische surveillance met informatie over de ziekteverschijnselen en de aanwezigheid van andere aandoeningen (comorbiditeit) is nodig om goed zicht te verkrijgen op ongewenste, indirecte effecten in kwetsbare groepen.

Het effect op longontsteking en oorontsteking is nog onduidelijk

Vanwege het ontbreken van een goede registratie van luchtweginfecties is het effect van pneumokokkenvaccinatie op longontsteking en oorontsteking onduidelijk, zowel bij jonge kinderen als in de rest van de bevolking. De commissie is van mening dat meer inzicht in de effecten van vaccinatie op luchtweginfecties, vooral longontsteking, van belang is.

Toetsing van de twee vaccins

In dit hoofdstuk toetst de Gezondheidsraad de twee beschikbare vaccins, met respectievelijk bescherming tegen tien en dertien pneumokokkenserotypen, op basis van de huidige epidemiologische situatie en nieuwe klinische gegevens. Daarbij maakt de commissie gebruik van haar gebruikelijke beoordelingskader met zeven criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's.^{52,62}

5.1 Tegen welke ziekte moet de vaccinatie bescherming bieden?

In eerdere adviezen heeft de commissie al geoordeeld dat de omvang en ernst van pneumokokkenziekte vaccinatie in een publiek programma rechtvaardigen (criterium 1). Pneumokokken kunnen diverse ziektebeelden veroorzaken die uiteenlopen in ernst en omvang van de ziektelast. In het advies van 2010 voegde de commissie de preventie van longontsteking (met of zonder positieve bloedkweek) toe aan de indicaties voor publieke vaccinatie, naast door pneumokokken veroorzaakte hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging. Hoewel ook oorontsteking een omvangrijke groep treft, vormde bescherming tegen oorontsteking naar het oordeel van de commissie in datzelfde advies geen primaire indicatie voor een publiek vaccinatieprogramma, omdat de ernst van die aandoening doorgaans beperkt is. De te behalen gezondheidswinst bij middenoorontsteking vormt wel een relevante bonus, die meeweegt bij de beoordeling van de doelmatigheid (criterium 6). De commissie handhaaft deze eerder geformuleerde doelstellingen.

5.2 Aan wie moet de pneumokokkenvaccinatie bescherming bieden?

Vanwege de hoge ziektelast en –ernst bij zuigelingen en jonge kinderen vormt deze groep de primaire doelgroep van pneumokokkenvaccinatie. Door indirecte effecten in de bevolking gaat de reikwijdte van pneumokokkenvaccinatie bij zuigelingen echter verder. Naast jonge kinderen vormen vooral ouderen in de leeftijd van 65 jaar en ouder een kwetsbare groep. Ook daar is sprake van een hoge ziektelast en -ernst veroorzaakt door pneumokokken.^{33,63} De commissie is van mening dat deze groep een secundaire doelgroep van de vaccinatie vormt. Gezondheidswinst door indirecte bescherming in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder is relevant vanuit het perspectief van de volksgezondheid. Daarbij dient wel rekening gehouden te worden met eventuele typevervanging: het gaat om het netto effect van indirecte bescherming minus typevervanging.

Bij het maken van de keuze voor vaccin en vaccinatieschema staat het belang van de primaire doelgroep, zuigelingen en jonge kinderen, voorop. Vertrouwen in het programma bij de ouders – en daarmee samenhangend een hoge vaccinatiegraad – is van groot belang. Ook de groepsimmunitet van diegenen die niet gevaccineerd willen of kunnen worden, onder wie ouderen, staat of valt bij een hoge vaccinatiegraad bij kinderen.⁵²

5.3 Wat zijn de ernst en omvang van de te voorkomen ziektelast?

De eventuele toegevoegde waarde van een vaccin met bescherming tegen meer serotypen kan niet direct worden afgeleid uit het aantal aanvullende serotypen. De mogelijke gezondheidswinst hangt af van de ziektelast en sterfte die veroorzaakt worden door die aanvullende serotypen. Daarbij staat de potentiële gezondheidswinst bij zuigelingen en jonge kinderen centraal. Maar ook extra gezondheidswinst bij ouderen acht de commissie van belang.

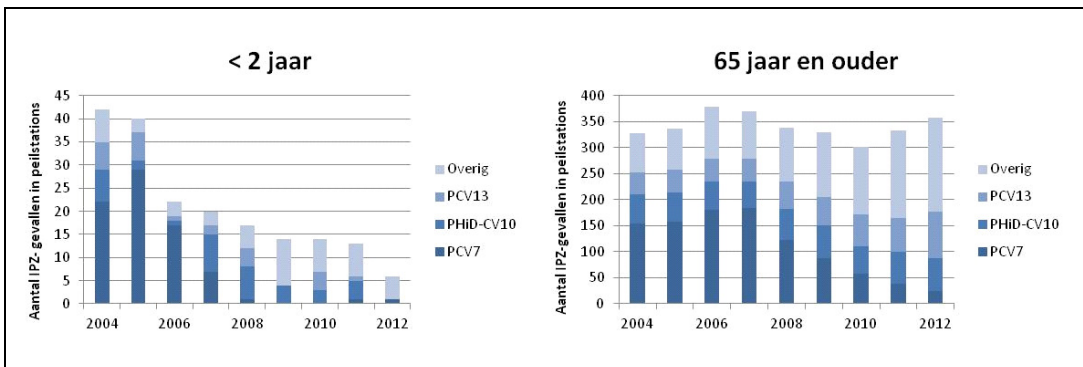
Schattingen over de ziektelast door de serotypen die wel opgenomen zijn in PCV13 maar niet in PHiD-CV10, de serotypen 3, 6A en 19A, lopen uiteen al naar gelang gebruik wordt gemaakt van de beschikbare landelijke gegevens uit de kiemsurveillance of van geëxtrapoleerde gegevens uit de peilstations. Het aantal gemelde ziektegevallen in de leeftijdsgroep van nul tot twee jaar bedroeg in de jaren 2010, 2011 en 2012 respectievelijk 23, 13, en 5. Geschat op basis van extrapolatie van peilstationgegevens bedroegen de aantallen in dezelfde jaren respectievelijk 16, 4 en 0 gevallen. Omdat het extrapolatie van kleine aantallen betreft, zijn de laatste getallen gekenmerkt door aanzienlijke onzekerheid.

Voor ouderen in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder zijn alleen peilstationgegevens beschikbaar. Schattingen gebaseerd op extrapolatie van die gegevens bedroegen 248, 260 en 356 gevallen, voor respectievelijk 2010, 2011 en 2012 (figuur 5). Deze ziektegevallen betreffen overwegend serotype 19A en in mindere mate serotype 3. Ziektegevallen door serotype 6A zijn zeldzaam geworden, mogelijk door kruisbescherming met wel in de vaccins opgenomen serotypen.

De commissie heeft ook gekeken naar de mortaliteit door de drie aanvullende pneumokokkentypen. Sinds 2008 is er melding gemaakt van in totaal elf sterfgevallen door pneumokokken bij kinderen tot en met vijf jaar. In zes gevallen betrof dit serotype 19A. Vijf van de zes kinderen waren gevaccineerd met PCV7, en één met PHiD-CV10.

Vanwege het ontbreken van goede etiologische diagnostiek bij longontsteking zonder positieve bloedkweek is het niet goed mogelijk om het aandeel van de aanvullende serotypen bij dat ziektebeeld te beoordelen.

Dragerschap van serotype 19A in de neus-keelholte bij jonge kinderen is toegenomen (A.A. Bosch, schriftelijke mededeling, 2013). Type 19A vormt daarbij het meest voorkomende serotype. Dragerschap van de andere twee aanvullende serotypen, type 3 en type 6A, komt weinig voor.



Figuur 5 Aantal door de peilstations naar het Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis ingezonden isolaten, uitgesplitst naar de vaccins gericht tegen de veroorzakende serotypen en kalenderjaar, bij a) kinderen jonger dan 2 jaar en b) personen van 65 jaar en ouder, Nederland, 2004-2012. Nota bene: verschil in y-as. *IPZ-gevallen=gevallen van invasieve pneumokokkenziekte.

5.4 Wat is de werkzaamheid en effectiviteit van beide vaccins?

Bij de totstandkoming van het vorige advies beschikte de commissie enkel over immunogeniciteitgegevens van de beide vaccins en over klinische gegevens met voorlopervaccins. Inmiddels zijn er meer gegevens waarmee de twee vaccins beoordeeld kunnen worden op klinische eindpunten. In haar toetsing (criterium 2) maakt de commissie onderscheid tussen werkzaamheid en effectiviteit. Beoordeling van de werkzaamheid vindt plaats in experimenteel gecontroleerd onderzoek. Bij effectiviteit gaat het erom in hoeverre vaccinatie beschermt tegen ziekte onder alledaagse omstandigheden.

5.4.1 *Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte*

10-valent vaccin (PHiD-CV10)

De werkzaamheid van PHiD-CV10 in de bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen is onderzocht in een groot clustergerandomiseerd onderzoek onder ongeveer 47.500 kinderen in Finland tussen augustus 2008 en januari 2012. De bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte door de in het vaccin opgenomen pneumokokken werd geschat op 100 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%BI) 83-100).

Het bepalen van de werkzaamheid tegen afzonderlijk pneumokokkentypen was niet mogelijk vanwege het toch nog beperkte aantal ziektegevallen, met uitzondering van serotype 6B (100 procent, 95%BI 77-100) en serotype 14 (100 procent, 95%BI 71-100). In dit onderzoek werden geen gevallen door de aanvullende serotypen 1, 5, en 7F aangetroffen, niet in de controlegroep en ook niet in de interventiegroep (3+1-schema). Er waren te weinig gevallen om eventuele kruisbescherming tegen serotype 6A en 19A te evalueren.⁶⁴

Uit enkele landen zijn gegevens over de effectiviteit van PHiD-CV10 beschikbaar. In Québec, Canada, werd in oktober 2009 PCV7 (in een 2+1-schema) vervangen door PHiD-CV10 (eveneens toegediend in een 2+1-schema); in november 2011 werd PHiD-CV10 weer vervangen door PCV13.⁶⁵ Bij kinderen die al met PCV7 begonnen waren, werd de reeks afgemaakt met PHiD-CV10, onafhankelijk van het aantal doses PCV7 dat reeds was toegediend. De incidentie in het cohort dat geheel of gedeeltelijk gevaccineerd was met PHiD-CV10 was met 35 per 100.000 persoonsjaren lager dan die in het eerdere cohort dat uitsluitend gevaccineerd was met PCV7 (64 per 100.000 persoonsjaren). Die bevinding laat het niet toe de precieze vaccineffectiviteit te berekenen, maar is

wel compatibel met een hoge mate van bescherming door vaccinatie met PHiD-CV10 in een 2+1-schema.

Na introductie van PHiD-CV10 nam in Ontario, Canada het aantal gevallen bij kinderen jonger dan een jaar veroorzaakt door de drie aanvullende serotypen af van 6 in 2009 naar 2 in 2010.⁶⁶ Over eventuele indirecte bescherming bij ouderen zijn in dit geval geen gegevens beschikbaar.

13-valent vaccin (PCV13)

De werkzaamheid van PCV13 tegen invasieve pneumokokkenziekte is niet bestudeerd in gerandomiseerd onderzoek. Wel zijn uit enkele landen gegevens over de effectiviteit beschikbaar. In het Verenigd Koninkrijk is PCV7 met ingang van april 2010 vervangen door PCV13, in een 2+1-schema. De vaccineffectiviteit voor de zes aanvullende serotypen bedroeg bij kinderen die in ieder geval een dosis vaccin in het tweede levensjaar hadden ontvangen 77 procent (95%BI 38-91).⁵⁷

In de Verenigde Staten is met ingang van februari 2010 PCV7 vervangen door PCV13, in een 3+1-schema. In een onderzoek in acht kinderziekenhuizen nam de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte, veroorzaakt door de zes aanvullende serotypen, bij kinderen jonger dan twee jaar af met 57 procent ten opzichte van die in 2007-2009. De totale incidentie van invasieve pneumokokkenziekte, ongeacht het veroorzakende serotype, daalde met 53 procent.⁶⁷ In Alaska, waar het risico op pneumokokkenziekte bij de inheemse bevolking sterk verhoogd is, is PCV7 in maart 2010 vervangen door PCV13. Deze vervanging werd voorafgegaan door een klinische trial met PCV13. Bij vergelijking van de periodes 2005-2008 en 2009-2011 nam de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door de zes aanvullende serotypen bij kinderen jonger dan vijf jaar af van 238 (95%BI 162-337) tot 83 (95%BI 33-171) per 100.000 per jaar. Een opvallende bevinding was dat in dezelfde periode ook de incidentie die werd veroorzaakt door niet in het vaccin opgenomen typen pneumokokken afnam van 130 (95%BI 76-209) naar 12 (95%BI 0.3-66) gevallen per 100.000 per jaar. Hiervoor is geen duidelijke verklaring; een dergelijk fenomeen deed zich ook voor kort na de invoering van PCV7.⁶⁸

5.4.2 Bescherming tegen luchtweginfecties

10-valent vaccin

PHiD-CV10 is onlangs geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking.^{69,70} Er is een klinische trial uitgevoerd waarin de werkzaamheid van het vaccin ter voorkoming van longontsteking is onderzocht, maar daarover zijn nog geen gegevens gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften.⁷¹ In Brazilië wordt PHiD-CV10 sinds 2010 toegepast in een publiek programma in 3+1-schema.⁷² In drie van de vijf onderzochte steden werd een hoge vaccinatiegraad (tegen de 100 procent) bereikt en gehandhaafd; in diezelfde steden werd een afname met ongeveer een kwart van opnames in verband met longontsteking bij kinderen jonger dan twee jaar gezien. In twee andere steden was de vaccinatiegraad gemiddeld lager – zo'n 75 tot 90 procent – en varieerde deze ook meer, tussen 75 en 100 procent. In die steden werd geen duidelijke daling van het aantal ziekenhuisopnames vanwege longontsteking waargenomen.

Op basis van een onderzoek met het voorlopervaccin PHiD-CV11 is PHiD-CV10 wel geregistreerd voor bescherming tegen oorontsteking door pneumokokken. In gerandomiseerd onderzoek werd een afname van de incidentie met 34 procent gevonden. Een belangrijk deel van die daling kwam op conto van oorontsteking door niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*.⁷³ De commissie stelde destijds vraagtekens bij de vergelijkbaarheid met andere onderzoeken naar oorontstekingen vanwege grote verschillen in casusdefinitie en onderzoekspopulatie. Ook in de wetenschappelijke literatuur is hier aandacht aan besteed.⁷⁴ Meer onderzoek naar de effectiviteit van bescherming door PHiD-CV10 tegen oorontsteking is dan ook nodig.

13-valent vaccin

Er zijn nog geen klinische gegevens over de werkzaamheid van PCV13 tegen longontsteking. Met het voorlopervaccin PCV7 werd een werkzaamheid tegen longontsteking (bevestigd met een röntgenfoto) gevonden van 26 procent.^{44,75}

Er zijn tot op heden evenmin klinische gegevens over de bescherming van PCV13 tegen oorontsteking. Bij het voorlopervaccin PCV7 varieerde de vaccin-effectiviteit tegen deze aandoening in verschillende onderzoeken tussen 6 en 8 procent.^{44,76}

Op grond van het klinisch onderzoek met het voorlopervaccin PCV7 is ook PCV13 geregistreerd voor bescherming tegen longontsteking en middenoorontsteking.

5.4.3 Bescherming tegen dragerschap

De ervaring met beide vaccins beslaat nog maar een korte periode. Hierdoor zijn de gegevens over indirecte bescherming ook afkomstig uit een korte follow-up. Voor de beoordeling van de netto indirecte effecten in de bevolking, waarbij zowel indirecte bescherming als typevervanging worden meegewogen, is een langere follow-up noodzakelijk. Er is een bruikbaar verband tussen verschuivingen in pneumokokkendragerschap en verschuivingen in pneumokokkenziekte in de bevolking over de tijd.^{51,77} Gegevens over dragerschap kunnen inzicht geven in de te verwachten indirecte effecten op het gebied van zowel indirecte bescherming als typevervanging.

10-valent vaccin (PHiD-CV10)

In een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek in Tsjechië is pneumokokkendragerschap van niet-gevaccineerde kinderen vergeleken met dat van zuigelingen die gevaccineerd werden met het voorlopervaccin PHiD-CV11 in een 3+1-schema. De *overall* vaccineffectiviteit tegen dragerschap in het jaar na de herhalingsinjectie werd geschat op 22 procent (95%BI 2,5-37). De aantallen waren niet toereikend voor beoordeling van de serotypespecifieke vaccineffectiviteit. Het aandeel pneumokokkendragers in dit onderzoek was laag (minder dan 35 procent) in vergelijking met gegevens voor Nederland (tot 70 procent) en diverse andere landen. In het onderzoek werd geen duidelijke afname gevonden van dragerschap van niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*.⁷⁸

In Nederlands gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek werden PCV7 en PHiD-CV10 vergeleken naar hun effect op dragerschap van pneumokokken en niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*.⁷⁹ Het onderzoek werd uitgevoerd in een PCV7-gevaccineerde bevolking, dus de vergelijking is alleen zinvol voor de pneumokokkenserotypen die nieuw waren in PHiD-CV10 (1, 5 en 7F) en voor niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*. Dragerschap door de nieuwe serotypen kwam echter nauwelijks voor. Ook in dit onderzoek was er geen afname van dragerschap van niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* in de groep die PHiD-CV10 had gekregen.

13-valent vaccin (PCV13)

In een Frans onderzoek bij kinderen van zes maanden tot twee jaar oud met oorontsteking, uitgevoerd ten tijde van de overgang van vaccinatie met PCV7 naar PCV13, bleken kinderen die gevaccineerd waren met het laatstgenoemde vaccin minder vaak drager van pneumokokken in het algemeen en van de zes niet in PCV7 opgenomen serotypen dan kinderen die uitsluitend gevaccineerd waren met PCV7. De aantallen waren te klein voor serotypespecifieke beoordeling.⁸⁰

5.4.4 Conclusie

PHiD-CV10 en PCV13 bieden beide goede bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte bij zuigelingen en jonge kinderen. Er zijn nog onvoldoende gegevens om de indirecte bescherming door beide vaccins goed te kunnen beoordelen, maar voor beide vaccins acht de commissie dergelijke bescherming wel aannemelijk, op basis van de ervaring met het voorlopervaccin PCV7. Voor geen van beide vaccins zijn klinische gegevens over de bescherming tegen longontsteking gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Gezien de ervaring met voorlopervaccins en de aangetoonde bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte, acht de commissie enige bescherming tegen longontsteking wel aannemelijk. Over de mate van bescherming en eventuele verschillen in de mate van bescherming tussen beide vaccins bestaat nog onzekerheid. Dat geldt ook voor de bescherming door beide vaccins tegen oorontsteking. Bescherming door PHiD-CV10 tegen ziekte veroorzaakt door niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* acht de commissie minder waarschijnlijk, omdat is gebleken dat het vaccin niet beschermt tegen dragerschap van die bacterie.

5.5 Is de veiligheid voldoende gewaarborgd?

PHiD-CV10 en PCV13 zijn beide uitgebreid onderzocht op veiligheid.^{81,82} In het vorige advies oordeelde de commissie dat het bijwerkingenprofiel van beide vaccins mild was en geen aanleiding gaf tot ongerustheid (criterium 3).

In een observationeel onderzoek in Amerika werd een aanwijzing gevonden voor een iets verhoogd risico op de ziekte van Kawasaki in de eerste maand na vaccinatie.⁸³ Naar het oordeel van de commissie kunnen aan dit onderzoek geen conclusies verbonden worden. In observationeel onderzoek is het niet mogelijk om een causaal verband vast te stellen. Mogelijk houdt de gevonden associatie verband met betere herkenning van de ziekte in de afgelopen jaren.

5.6 Gelijktijdig gebruik met andere vaccins

In Nederland wordt de pneumokokkenvaccinatie gelijktijdig toegediend met de DaKTPHepBHib-vaccinatie. Beide pneumokokkenvaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het daarvoor gebruikte product (Infanrix Hexa®).

5.7 Is de doelmatigheid afdoende?

Om de vraag te beantwoorden of één van beide vaccins de voorkeur geniet, kan ook een kosteneffectiviteitanalyse behulpzaam zijn. Voor het verloop in de bevolking van ziekte, de kosten van behandeling en het gebruik van de vaccins wordt een wiskundig model opgesteld. Daarbij zijn meestal veel aannames nodig, die kritisch moeten worden bezien. Een kosteneffectiviteitsanalyse kan helpen om zichtbaar te maken wat er aan gezondheid (levensverwachting of kwaliteit van leven) gewonnen kan worden en welke kosten en besparingen daarmee gemoeid zijn. Dergelijke gegevens zijn belangrijk bij het beoordelen van de doelmatigheid (criterium 6).

5.7.1 Beschikbare gegevens

Bij de totstandkoming van het vorige advies beschikte de commissie over twee modellen. In deze modellen waren aannames nodig die met aanzienlijke onzekerheid waren omgeven. Inmiddels bestaat op sommige punten iets meer zekerheid. Voor het huidige advies heeft de Gezondheidsraad een herziening gevraagd van beide modellen. Het betreft een onafhankelijk model van het RIVM (M. Knol, schriftelijke mededeling, 2013) en een model van Rijksuniversiteit Groningen/ Universitair Medisch Centrum Groningen (RUG/UMCG; P. Vemer, schriftelijke mededeling, 2013). Het laatste model is gefinancierd met een unrestricted grant van GlaxoSmithKline (de fabrikant van PHiD-CV10). Zowel GlaxoSmithKline als Pfizer (de fabrikant van PCV13) hebben gelegenheid gekregen voor het geven van commentaar op de opzet van het laatste model, zonder kennisname van de resultaten. De modelleers hebben de vrijheid genomen opmerkingen van de fabrikanten al dan niet in de modellen te verwerken en de fabrikanten zijn niet betrokken geweest bij de analyse en verslaglegging van het onderzoek.

De commissie beschikte ook nog over een model opgesteld door GlaxoSmithKline. Omdat de commissie de voorkeur geeft aan onafhankelijke modellen, heeft zij van dat model geen gebruik gemaakt.

5.7.2 *Belangrijkste aannames in beide modellen*

De vraag die nu voorligt is hoeveel gezondheidswinst behaald zou kunnen worden bij gebruik van PCV13 in plaats van het nu gebruikte PHiD-CV10 en tegen welke prijs. In beide modellen worden dan ook enkel deze twee vaccins met elkaar vergeleken.

In beide gevallen gaat het om een statisch model waarin een cohort kinderen overeenkomend met de Nederlandse bevolking gevolgd wordt. In de modellen is rekening gehouden met de maatschappelijke kosten en baten. De kosten van vaccineren zijn gediscoteerd tegen vier procent per jaar, gezondheidseffecten daarentegen zijn gediscoteerd tegen een percentage van anderhalf procent per jaar.⁸⁴

Rekening houdend met de doelstelling van de vaccinatie en onzekerheid van de beschikbare gegevens, zijn beide modellen opgebouwd in drie stappen. In stap 1 wordt alleen gekeken naar het directe effect op invasieve pneumokokkenziekte bij zuigelingen en jonge kinderen. In stap 2 wordt daar de te verwachten indirecte bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte in de rest van de bevolking aan toegevoegd. Daarbij gaat het om de netto gezondheidswinst, rekening houdend met zowel indirecte bescherming als typevervanging. In stap 3 wordt ook de directe en indirecte gezondheidswinst ten aanzien van niet-invasieve pneumokokkenziekte (oorontsteking en niet-bacteriële longontsteking) meegewogen. In aanvullende scenarioanalyses zijn diverse aannames over verschillen in vaccinprijs, vaccineffectiviteit en indirecte effecten verkend.

Voor beide vaccins is de apothekersprijs voorhanden. De feitelijke prijs bij publieke aanbesteding is logischerwijs nog onbekend.

Het RIVM-model

De analyse van het RIVM is gebaseerd op de epidemiologische gegevens over invasieve pneumokokkenziekte in Nederland in de periode tussen 2008 en 2011. In het model is uitgegaan van een gelijke bescherming voor beide vaccins van 93,9 procent tegen invasieve ziekte veroorzaakt door in de vaccins opgenomen pneumokokkenserotypen. Ook wordt uitgegaan van gelijke bescherming tegen longontsteking (25 procent) en oorontsteking (8 procent) bij jonge zuigelingen en kinderen. De aannames over indirecte effecten in het model zijn gebaseerd op de Nederlandse situatie in de periode tussen juni 2010 en juni 2012. Aangenomen is dat de prijs van een dosis PCV13 €4,73 hoger is dan die van PHiD-CV10.

In aanvullende scenarioanalyses zijn diverse aannames over verschillen in vaccinprijs, vaccineffectiviteit en indirecte effecten verkend.

Ook is in het model een 2+1-schema opgenomen. Hierbij is gelijke bescherming voor beide vaccins tegen invasieve pneumokokkenziekte (92 procent), longontsteking (25 procent) en oortontsteking (5 procent) aangenomen.

Het RUG/UMCG-model

Het RUG/UMCG-model is een verdere ontwikkeling van een eerder gepubliceerd model.⁸⁵ De nieuwe analyse is gebaseerd op epidemiologische gegevens over invasieve pneumokokkenziekte in Nederland in de periode tussen april 2010 en april 2013, en huisartsgegevens en gegevens over indirecte effecten over min of meer dezelfde periode. Voor serotypen die in beide vaccins vertegenwoordigd zijn, werd van een gelijke bescherming uitgegaan, zodat de vergelijking zich effectief richt op de drie serotypen waarin PCV13 en PHiD-CV10 verschillen. Aangenomen werd dat de werkzaamheid van PCV13 tegen serotype 3 relatief laag is (30 procent, in gevoeligheidsanalyses gevarieerd tussen 0 en 93,9) en dat PHiD-CV10 enige kruisbescherming biedt tegen serotype 19A (vaccineffectiviteit 30 procent, gevarieerd tussen 0 en 60). Bij gebrek aan specifieke gegevens werd voor niet-invasieve ziekten uitgegaan van de serotypeverdeling zoals bekend voor invasieve ziekten. In het model werd er in eerste instantie vanuit gegaan dat PCV13 € 11,00 duurder is dan PHiD-CV10; in aanvullende analyse werd het prijsverschil gevarieerd tussen nihil en € 25,00. In aanvullende scenarioanalyses zijn diverse aannames over de epidemiologie van pneumokokkeninfecties, vaccineffectiviteit, indirecte effecten en groepsimmunitet verkend.

5.7.3 *Gezondheidseffecten en kosten in het RIVM-model*

Met het RIVM-model wordt de extra gezondheidswinst die behaald kan worden met betrekking tot invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen door PCV13 te gebruiken in plaats van PHiD-CV10 (stap 1) geschat op 60 QALY's per jaar. Daarmee is zo'n € 2,5 miljoen gemoeid. De geschatte incrementele kosteneffectiviteitsverhouding (ICER) bedraagt dan € 41.000 per QALY. Als de indirecte effecten op invasieve pneumokokkenziekte in de rest van de bevolking worden meegewogen (stap 2), verdubbelt volgens het model de extra gezondheidswinst tot 120 QALY's per jaar en dalen de netto kosten tot € 1,4 miljoen en de ICER tot € 12.000 per QALY. Het betrekken van de directe en de indirecte effecten op niet-invasieve pneumokokkenziekte (stap 3) heeft in het RIVM-

model onder de gedane aannames geen effect op de schattingen voor de te behalen gezondheidswinst en de daarmee gemoeide kosten.

5.7.4 *Gezondheidseffecten en kosten in het RUG/UMCG-model*

Met het RUG/UMCG-model wordt de extra gezondheidswinst die behaald kan worden met betrekking tot invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen door PCV13 te gebruiken in plaats van PHiD-CV10 (stap 1) geschat op 20 QALY's per jaar. De daarmee gemoeide kosten worden geschat op € 7 miljoen. De incrementele kosteneffectiviteitsverhouding (ICER) werd geschat op € 428.000,- per QALY. Als de indirecte effecten op invasieve pneumokokkenziekte in de rest van de bevolking worden meegewogen (stap 2), neemt de extra gezondheidswinst volgens dit model toe tot 420 QALY's per jaar en dalen de netto kosten tot € 5,4 miljoen en de ICER tot € 12.900,- per QALY. In dit model neemt de extra gezondheidswinst door het betrekken van de directe en de indirecte effecten op niet-invasieve pneumokokkenziekte (stap 3) toe tot 460 QALY, waarbij de netto kosten verder dalen tot € 5,2 miljoen en de ICER tot € 11.400,- per QALY. In aanvullende scenario-analyses bij stap 3 varieerden de puntschattingen voor de ICER tussen € 4.200,- en € 23.400,- per QALY. Alleen als de schattingen van de effectiviteit van PHiD-CV10 tegen middenoorontsteking gebaseerd werden op het eerder genoemde Tsjechische onderzoek – waaraan de commissie minder waarde hecht – zou gebruik van PHiD-CV10 zowel meer gezondheidswinst opleveren als voordeliger zijn.⁷³

5.7.5 *Bespreking*

In het voorgaande advies wees de commissie op onzekerheden in beide modellen vanwege het ontbreken van klinische gegevens over werkzaamheid en effectiviteit voor beide vaccins. In de huidige versies van de modellen zijn nieuwe gegevens verwerkt over werkzaamheid en effectiviteit van de vaccins. De commissie merkt op dat daarbij ook gebruik is gemaakt van gegevens die nog niet zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften, maar die alleen als abstract zijn gepresenteerd op wetenschappelijke congressen. Met name gaat het dan om gegevens over de bescherming van PHiD-CV10 tegen niet-invasieve ziekte (longontsteking en oorontsteking), aannames over indirecte bescherming en typevervanging voor de aanvullende serotypen in beide vaccins, en de aanname dat de verhouding tussen werkzaamheid (in trials) en effectiviteit in de dagelijkse praktijk voor de nieuwe vaccins hetzelfde is als die bleek te zijn bij PCV7. Ook de huidige modellen worden dus gekenmerkt door aanzienlijke onzekerheid.

In beide gevallen gaat het om statische modellen. In het algemeen verdienen dynamische modellen bij infectieziekten de voorkeur, vanwege de zo belangrijke dynamische aspecten. Bij pneumokokkeninfecties komen de dynamische effecten bijvoorbeeld tot uiting in aanzienlijke indirecte effecten. Een dynamisch model is echter complex en vereist kennis, bijvoorbeeld van contactpatronen, die lang niet altijd voorhanden is. Een dynamisch model voor pneumokokkeninfecties is niet beschikbaar in Nederland. Waar het echter om gaat is of de modellen een goede weergave mogelijk maken van de epidemiologie van pneumokokkenziekte. De commissie meent dat dat inderdaad bij beide modellen het geval is; de indirecte effecten van pneumokokkeninfecties zijn (als statische factoren) in de modellen opgenomen.

Ondanks blijvende onzekerheden voor wat betreft de aannames en beperkingen van de modellen als zodanig, heeft de commissie er vertrouwen in dat de modellen een goede inschatting mogelijk maken van de effecten en de kosten van pneumokokkenvaccinatie. Een belangrijk pluspunt daarbij is dat de beschikbaarheid van twee onafhankelijke modellen de commissie in staat stelde om kritische vergelijkingen te maken tussen de aannames, geschatte effecten en geschatte kosten in beide modellen.

De modellen verschillen enigszins wat betreft de epidemiologische uitgangspositie en aannames betreffende de te verwachten vaccineffectiviteit en indirecte bescherming. Het RUG/UMCG-model gaat uit van recentere gegevens over pneumokokkenziekte door de aanvullende serotypen in PCV13 dan het RIVM-model. Omdat de incidentie van pneumokokkenziekte veroorzaakt door die serotypen de afgelopen jaren gedaald is, is de te behalen ziekte winst bij jonge kinderen in het RUG/UMCG-model kleiner. Bij volwassenen is de incidentie de laatste jaren daarentegen gestegen, waardoor de te behalen indirecte ziekte winst in dit model hoger ingeschat wordt.

Wat echter vooral opvalt, is de grote mate van overeenstemming tussen beide modelschattingen. De modellen stemmen erin overeen dat de te behalen extra gezondheidswinst met betrekking tot invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen – de primaire doelgroep van de vaccinatie – beperkt is. Vanwege de aanzienlijke (geschatte) extra kosten is vaccinatie met PCV13 in plaats van PHiD-CV10 op zichzelf beschouwd en naar gangbare maatstaven dan ook niet kosteneffectief. Er zijn echter, eveneens volgens beide modellen, aanzienlijke indirecte effecten op invasieve pneumokokkenziekte in de rest van de bevolking en met name bij ouderen – de secundaire doelgroep van de vaccinatie.

Er is voor beide vaccins nog aanzienlijke onzekerheid over de mate van bescherming tegen niet-invasieve pneumokokkenziekte (longontsteking en oorontsteking). Beide modellen suggereren dat de daar te behalen directe en indi-

recte gezondheidswinst beperkt is. De aannames over bescherming tegen oorontsteking door PHiD-CV10 zijn – in de meest realistische modellen – conservatiever dan in voorgaande modellen. Er zijn weinig aanwijzingen die de veronderstelde bescherming tegen oorontsteking door infectie met niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* ondersteunen.

De gecombineerde directe en indirecte effecten op invasieve pneumokokkenziekte maken dat vaccinatie met PCV13 in plaats van PHiD-CV10 bij de in de modellen vigerende aannames als kosteneffectief beschouwd kan worden: tegen een beperkte meerprijs kan relevante, extra gezondheidswinst behaald worden door gebruik te maken van PCV13 in plaats van PHiD-CV10. Uiteindelijk wordt de kosteneffectiviteitsverhouding van de daarvoor waarschijnlijk benodigde investering echter bepaald door de feitelijke vaccinprijs in de aanbestedingsprocedure.

5.8 Zijn er relevante programmatische verschillen en uitvoeringsaspecten?

Voor een publiek programma is continuïteit belangrijk. Wisselingen van het gebruikte vaccin maakt het monitoren van eventuele verschuivingen lastig en bemoeilijkt de interpretatie van de gegevens. De verschillen in dragereiwit maken dat de vaccins voor de vaccinatierreeks bij één individu niet door elkaar gebruikt kunnen worden. Ook in de dagelijkse praktijk vragen wisselingen om extra aandacht: in de overgangperiode is het nodig om beide vaccins op voorraad te hebben, met het risico van verwisseling.

Programmatisch gezien is er een voordeel om door te gaan met het huidige vaccin, PHiD-CV10, zowel met het oog op de uitvoering als de surveillance. Gegeven de professionele organisatie van het vaccinatieprogramma in ons land is overstappen echter wel goed mogelijk.

5.9 Conclusie

Beschermen van zuigelingen en jonge kinderen tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking is het primaire doel

De commissie definieert – opnieuw – als het primaire doel van vaccinatie het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij zuigelingen en jonge kinderen. Vanwege de hoge ziektelast en -ernst van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij ouderen voegt de commissie ook

(indirecte) bescherming in die groep toe als secundair doel van de vaccinatie. Bescherming tegen oorontsteking acht de commissie een relevante bonus.

Beide vaccins zijn geschikt voor gebruik in het RVP

De commissie is van mening dat beide vaccins geschikt zijn voor het primaire doel van vaccinatie. Met beide vaccins is een goede bestrijding van invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij zuigelingen en jonge kinderen mogelijk. Beide vaccins zijn veilig bevonden en hebben een mild bijwerkingenprofiel.

PCV13 kan iets meer gezondheidswinst opleveren in de primaire doelgroep

PCV13 omvat drie aanvullende pneumokokkentypen, serotype 3, 6A en 19A. De meerwaarde hiervan, hangt af van de klinische effectiviteit tegen deze serotypen en de epidemiologie. In het geval van serotype 3 acht de commissie de werkzaamheid onzeker; er zijn meer klinische gegevens nodig om deze beoordelen. De gezondheidswinst van de toevoeging van serotype 6A is gering, omdat de ziektelast voor dit type reeds laag is door kruisbescherming met andere PCV's. Met PCV13 is iets meer gezondheidswinst bij zuigelingen en jonge kinderen te verwachten, met name als het gaat om serotype 19A.

PCV13 biedt waarschijnlijk meer indirecte bescherming bij ouderen

Er zijn nog betrekkelijk weinig klinische gegevens over indirecte effecten met beide vaccins beschikbaar en de follow-up bij het onderzoek dat wel beschikbaar is, is nog maar beperkt. Hierdoor is de volledige omvang van de indirecte effecten – het netto resultaat van zowel indirecte bescherming en typevervangings – nog niet duidelijk.

Er zijn beperkte gegevens over het effect op dragerschap. De vaccineffectiviteit van PHiD-CV10 is daar minder dan bij PCV7. Maar ook de mate van typevervangings in dragerschap is minder. Het netto effect is nog onduidelijk.

Ten aanzien van PCV13 is meer indirecte bescherming te verwachten dan met PHiD-CV10, op basis van de ervaring met PCV7 en gegevens over dragerschap. De mate van typevervangings en daarmee het netto resultaat is echter nog onduidelijk. Meer gegevens en een langere follow-up zijn ook hier noodzakelijk.

De doelmatigheid is afhankelijk van indirecte effecten en vaccinprijs

Uit de twee modellen voor kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat met PCV13 meer gezondheidswinst valt te verwachten, vooral door indirecte effecten in de bevolking. Er is nog aanzienlijke onzekerheid over de indirecte effecten van vaccinatie met beide vaccins. De doelmatigheid van vaccinatie is daarnaast afhankelijk van de vaccinprijs die bij aanbesteding gerealiseerd zal worden.

Monitoren blijft zinvol en behoeft uitbreiding

Pneumokokkeninfecties in de bevolking worden gekenmerkt door hun dynamische karakter. Om te voorzien in de noodzakelijke gegevens voor evaluatie van het programma is monitoren van invasieve ziekte aangewezen, met aandacht voor serotypespecificiteit, typevervanging en indirecte effecten. Daarnaast is echter ook het monitoren van verwekkers van luchtweginfecties, vooral longontsteking, belangrijk. Om goed zicht te houden op indirecte effecten in kwetsbare groepen acht de commissie naast kiemsurveillance ook klinische surveillance van belang, met aandacht voor klinische verschijnselen en onderliggend lijden.

Toetsing van het vaccinatieschema

Reeds in eerdere adviezen benoemde de commissie de voordelen van een gereduceerd schema (van 2+1 prikken) boven een 3+1-schema: de belasting van ouders en kinderen is kleiner, het legt een geringer beslag op de ruimte in het toch al tamelijk volle vaccinatieprogramma, en de kosten zijn lager. Deze voordelen zijn echter alleen relevant als ook zeker is dat het gereduceerde schema voldoende bescherming biedt. In haar vorige advies gaf de commissie daarom nog de voorkeur aan een 3+1-schema. Als er meer gegevens over de effectiviteit van een gereduceerd schema en over indirecte bescherming beschikbaar zouden komen, achtte de commissie overschakelen op een 2+1-schema op termijn een alternatief met naar verwachting slechts een gering verlies aan gezondheidswinst. In dit hoofdstuk worden de inmiddels beschikbare gegevens beoordeeld.

In het eerdere advies (2010) beoordeelde de commissie de aanvaardbaarheid van pneumokokkenvaccinatie bij zuigelingen. Daarbij speelt de belasting van kinderen en ouders een belangrijke rol, zowel waar het gaat om de individuele vaccinatie (criterium 4) als het gehele programma (criterium 5). Beiden werden gunstig beoordeeld. Als een gereduceerd schema als effectief beoordeeld wordt, heeft dat een verdere gunstige invloed op de aanvaardbaarheid.

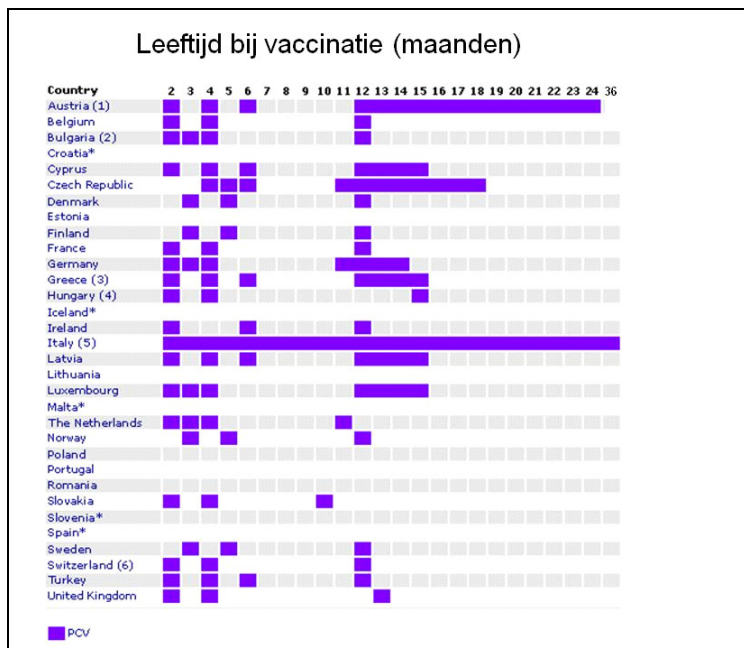
6.1 Pneumokokkenvaccinatieschema's in Europa

De in diverse landen gebruikte schema's voor pneumokokkenvaccinatie lopen uiteen op vier punten. Ten eerste verschillen de schema's in het aantal vaccinaties in

de primaire serie (drie of vier). Daarnaast verschillen de schema's in de leeftijd waarop de eerste vaccinatie wordt aangeboden (twee of drie maanden), het interval tussen de vaccinaties (één of twee maanden) en het moment waarop een herhalingsinjectie wordt aangeboden.

In Europa hebben op dit moment 22 van de 32 landen pneumokokkenvaccinatie opgenomen in een nationaal programma (figuur 6). Van deze landen hebben elf landen een schema met drie prikken (2+1) en tien landen een schema met vier prikken (3+1). In Italië verschilt het schema per regio.

Van de landen met vier prikken (3+1) hanteren er vijf een 2,3,4-maandenschema en eveneens vijf een 2,4,6-maandenschema voor de primaire serie. Van de landen met een drieprikken-schema hebben zes landen een 2,4-maandenschema* en vier landen een 3,5-maandenschema**, het zogeheten Scandinavische schema. Ierland hanteert een 2,6-maandenschema. De herhalingsinjectie wordt bij bijna alle schema's gegeven rond het eerste levensjaar.



Figuur 6 Pneumokokkenvaccinatieschema's voor kinderen in Europese landen.
Bron: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pcv.html>.

* België, Frankrijk, Zwitserland, UK, Hongarije, Slowakije.
** Denemarken, Finland, Noorwegen, Zweden.

6.2 Nieuwe gegevens over een gereduceerd schema

Beide vaccins zijn inmiddels toegelaten voor gebruik in een 2+1-schema in het kader van een publiek programma.^{81,82} In de recent herziene versie van haar *position paper Pneumococcal vaccines* beveelt de WHO een drieprikken schema aan.⁸⁶ Zij adviseert landen bij de keuze voor een schema rekening te houden met lokaal relevante factoren, waaronder de epidemiologie van pneumokokkenziekte, de te verwachten vaccinatiegraad en de tijdigheid van toediening van de vaccindoses.

6.2.1 *Werkzaamheid van een 2+1-schema met de nieuwe vaccins*

Er zijn nieuwe gegevens over de werkzaamheid van PHiD-CV10 in een 2+1-schema. Zo is in Finland een cluster-gerandomiseerde efficacy trial uitgevoerd met PHiD-CV10, waarbij een 3+1 en een 2+1-schema met een controlegroep zijn vergeleken, het zogeheten FinIP onderzoek. De vaccinaties werden gegeven rond de leeftijd van 3-5 maanden met enige spreiding. De gemiddelde leeftijd waarop de eerste dosis werd toegediend was in dit onderzoek veertien weken. Er was geen directe vergelijking tussen beide schema's; beide schema's werden vergeleken met een ongevaccineerde controlegroep. Het aantal ziektegevallen was, in beide groepen, gering. De vaccineffectiviteit ter voorkoming van invasieve pneumokokkenziekte bij het 3+1 schema werd geschat op 100 procent (95%BI 83-100). Bij het 2+1-schema was dit iets lager: 92 procent (95%BI 58-100). In de 2+1-groep trad een geval van invasieve pneumokokkenziekte op, door serotype 7F dat in het vaccin vertegenwoordigd is, twaalf dagen na toediening van de betrekkelijk laat gegeven eerste vaccindosis, op de leeftijd van vier maanden.⁶⁴

Er zijn nog geen gegevens gepubliceerd over de effectiviteit tegen luchtweginfecties van PHiD-CV10 en PCV13 in een 2+1-schema.

6.2.2 *Effectiviteit van een 2+1-schema met PHiD-CV10 of PCV13*

Uit enkele landen zijn gegevens beschikbaar over de effectiviteit van PHiD-CV10 en PCV13 in een 2+1-schema.

In paragraaf 5.4.1 werden de ervaringen in Quebec met PHiD-CV10 in een 2+1-schema al genoemd. Zoals gezegd, laten de bevindingen daar het niet toe de precieze vaccineffectiviteit te berekenen, maar ze zijn wel compatibel met een hoge mate van bescherming door vaccinatie met PHiD-CV10 in een 2+1-schema.

In het Verenigd Koninkrijk wordt een 2+1-schema gehanteerd, met vaccinaties op de leeftijd van 2, 4 en 13 maanden. In 2010 werd PCV7 vervangen door PCV13. De vaccinatiegraad bedroeg circa 90 procent.⁵⁹ De vaccineffectiviteit voor de zes aanvullende typen in PCV13 werd in 2011 geschat op 78 procent.⁵⁷

6.2.3 *Immunogeniciteit*

In een Nederlands, gerandomiseerd onderzoek werd het antistofopwekkend vermogen nagegaan van een primaire reeks van twee in plaats van drie prikken, toegediend op 2 en 4 maanden of 3 en 5 maanden. Het 3,5-maandenschema bleek voor enkele serotypen hogere antistofniveaus en hogere percentages kinderen met waarden boven de referentiewaarde te genereren dan het huidige 2,3,4-maandenschema, en ook dan het 2,4-maandenschema. Na de herhalingsinjectie waren deze verschillen overigens verdwenen.⁸⁷

De commissie heeft dit belangwekkende onderzoek als volgt gewogen. De hogere antistofniveaus zouden het gevolg kunnen zijn van een grotere rijpheid van het immuunsysteem bij een later begin van de vaccinatiereeks. Alhoewel de hogere antistofniveaus inderdaad kunnen duiden op een betere bescherming, is het echter niet zeker dat het verschil klinisch relevant is. Een nadeel van later beginnen met vaccineren is dat de individuele bescherming ook later begint. Dat nadeel is waarschijnlijk beperkt, omdat de kinderen profiteren van de in de afgelopen jaren door vaccinatie opgebouwde groepsimmunitet.

Om andere redenen is starten met de DaKTPHepBHib-vaccinatie op de leeftijd van 2 maanden van groot belang: de ziektelast van kinkhoest is op reeds zeer jonge leeftijd relatief hoog. Handhaven van het huidige 2,3,4,11-maandenschema voor DaKTPHepBHib en overgaan naar een 3,5,11-maandenschema voor de pneumokokkenvaccinatie zou leiden tot een vaccinatieprogramma met prikken op de leeftijden van 2, 3, 4, 5 en 11 maanden. Naar het oordeel van de commissie zijn vier prikmomenten kort achter elkaar in het Rijksvaccinatieprogramma ongewenst vanuit het oogpunt van belasting van de kinderen, zeker als de meerwaarde daarvan niet zeker is. Alhoewel het totaal aantal prikken gelijk zou blijven, zouden die verspreid worden over vijf in plaats van vier prikmomenten, met mogelijk ook een grotere kans op bijwerkingen (reactogeniciteit). Dat geldt niet bij keuze voor een 2,4,11-maandenschema voor de pneumokokkenvaccinatie. Alles bij elkaar genomen heeft het laatstgenoemde vaccinatieschema de voorkeur van de commissie.

6.3 Het belang van groepsimmunititeit

De effectiviteit van een 2+1-schema berust niet alleen op de directe bescherming van gevaccineerde kinderen, maar ook op indirecte bescherming door verminderde circulatie in de bevolking van pneumokokkentypen bij vaccinatie. Indirecte bescherming is vooral belangrijk bij serotype 6B, vanwege de iets lagere immunogeniciteit bij dit type na twee in plaats van drie vaccinaties. In landen waar men direct begon met een 2+1-schema werden in de eerste periode na invoering – nog bij afwezigheid van indirecte bescherming door verminderde circulatie – enkele gevallen van vaccinfalen tegen type 6B gezien. Uit drager-schapsonderzoek blijkt dat de circulatie van pneumokokkenserotypen die in de gebruikte vaccins zijn vertegenwoordigd, in Nederland sterk afgenomen is. Al deze serotypen, waaronder ook type 6B, zijn nagenoeg verdwenen. Dit geldt nu ook voor serotype 6A (A.A. Bosch, schriftelijke mededeling, 2013). Serotype 6A is niet opgenomen in de vaccins, de bescherming ertegen berust op kruisreagerende antistoffen. De verminderde circulatie van vaccinserotypen en de daarmee samenhangende indirecte bescherming vormt een extra argument waarom overgang naar een gereduceerd vaccinatieschema nu gerechtvaardigd is.

6.4 Situatie in Caribisch Nederland

Bij elk advies over het RVP geeft de commissie Rijksvaccinatieprogramma specifieke aandacht aan de situatie in Caribisch Nederland.

Eerder concludeerde de commissie dat specifieke epidemiologische gegevens over de incidentie van pneumokokkenziekte in Caribisch Nederland beperkt zijn.⁸⁸ Zoals weergegeven in hoofdstuk 2 vormt de rol die specifieke pneumokokkenserotypen bij ziekte spelen wereldwijd echter een min of meer constant gegeven. Naar het oordeel van de commissie zijn er dan ook geen fundamentele redenen om voor wat betreft pneumokokkenziekte te differentiëren in het vaccinatieprogramma tussen het Caribische en het Europese deel van Nederland. De aanbevelingen in dit advies zijn van toepassing op zowel het Europese deel als het Caribische deel van Nederland.

In het Europese deel van Nederland is onder kinderen door jarenlange vaccinatie een solide groepsimmunititeit tegen pneumokokkenziekte opgebouwd. Het bestaan van groepsimmunititeit maakt het nu mogelijk om op een gereduceerd vaccinatieschema over te gaan. In het Caribische deel van Nederland is pas

onlangs een begin gemaakt met de opbouw van dergelijke groepsimmunitet. Op Bonaire worden zuigelingen sinds januari 2012 gevaccineerd in een 2+1-schema, op Saba en Sint Eustatius met ingang van januari 2013 in een 3+1-schema.

Jonge kinderen vormen de primaire doelgroep van de vaccinatie. De meeste gevallen van invasieve pneumokokkenziekte doen zich voor bij kinderen jonger dan vijf jaar, maar het risico is het hoogst bij kinderen beneden de leeftijd van twee jaar. Kinderen onder de twee jaar vormen ook een belangrijke bron van verspreiding van pneumokokken in de populatie. Na vaccinatie van twee volledige jaarcohorten zuigelingen zal de primaire doelgroep – jonge kinderen – dan ook waarschijnlijk in belangrijke mate beschermd zijn, niet alleen door directe bescherming maar ook door groepsimmunitet. Tot dat moment is de bescherming waarschijnlijk iets minder, met name tegen infecties met serotype 6B. Daarom beveelt de commissie aan om voor de eilanden van Caribisch Nederland vast te houden aan een 3+1-schema totdat twee volledige jaarcohorten gevaccineerd zijn. Om de groepsimmunitet te maximaliseren is ook een hoge vaccinatiegraad van groot belang.

De beperkte huidige monitoring op de eilanden maakt het moeilijk om de impact van pneumokokkenvaccinatie te meten. De commissie beveelt daarom aan om de registratie van gevallen van invasieve pneumokokkenziekte op de eilanden te verbeteren, in ieder geval bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd tot vijf jaar. Mogelijk zullen zo veranderingen in de incidentie zichtbaar gemaakt kunnen worden, maar gezien de omvang van de eilandbevolking zal het daarbij per definitie om zeer kleine aantallen gaan.

In die situatie kan dragerschaponderzoek behulpzaam zijn. Dragerschaponderzoek op neuswatten (of speeksel) kan gebruikt worden om het voorkomen van dragerschap bij jonge kinderen te evalueren. Zodoende kunnen verschuivingen in de verdeling van dragerschap over de verschillende pneumokokkenserotypen en de opbouw van groepsimmunitet onder invloed van vaccinatie gedocumenteerd worden. Dat kan bijvoorbeeld door steekproeven af te nemen van 100-300 kinderen met behulp van een eenvoudig uitstrijkje uit de nasofarynx (neuswat) onmiddellijk vóór de boosterdosering en op de leeftijd van twee jaar. Het afgenomen materiaal wordt onderzocht door directe kweek of met moleculaire technieken. In Nederland hebben RIVM, Universitair Medisch centrum Utrecht en Spaarne Ziekenhuis in Hoofddorp daarmee inmiddels ruime ervaring opgedaan.

De commissie beveelt aan de introductie van pneumokokkenvaccinatie op de eilanden vergezeld te doen gaan van dragerschapsonderzoek bij kinderen op de leeftijd van ongeveer een jaar (direct vóór de boosterdosering) en op de leeftijd van twee jaar. Om de uitgangssituatie nog zoveel als mogelijk is vast te leggen nu al met de vaccinatie begonnen is, zou een eerste meting zo spoedig mogelijk moeten plaatsvinden. Een tweede meting zou moeten plaatsvinden na vaccinatie van twee volledige jaarcohorten zuigelingen. Zodra de circulatie van pneumokokkenserotypen die in het vaccin zijn opgenomen in voldoende mate is afgenomen (blijkend uit afwezigheid van die typen in het dragerschapsonderzoek), kan de overstap naar een 2+1-schema verantwoord gemaakt worden. Zoals gezegd wordt op Bonaire op dit moment al een 2+1-vaccinatieschema gehanteerd. Op dat eiland heeft een dragerschapsonderzoek (van voldoende omvang) extra belang om te kunnen bepalen of het daar gehanteerde schema genoeg bescherming biedt.

De effecten van indirecte bescherming in andere leeftijdsgroepen, met name ouderen, – door bredere groepsimmunitet in de bevolking – zullen waarschijnlijk pas na verloop van jaren zichtbaar gemaakt kunnen worden. Daartoe dient de registratie van ziektegevallen in de brede bevolking reeds nu geoptimaliseerd te worden. Ook bij beoordeling van de indirecte effecten van vaccinatie in andere leeftijdsgroepen kan dragerschapsonderzoek behulpzaam zijn.

6.5 Doelmatigheid

Bij gelijke effectiviteit is een schema met minder prikken doelmatiger. Er is immers sprake van vrijwel gelijke gezondheidseffecten tegen minder kosten. Hoeveel doelmatiger een 2+1-schema is hangt vooral af van de vaccinprijs bij aanbesteding. Op basis van de huidige apothekersprijzen zou een schema met drie in plaats van vier prikken een kostenbesparing geven van circa € 10.157.400,- en € 12.189.600,- per jaar voor respectievelijk PHiD-CV10 en PCV13.* De vaccinprijs bij aankoop voor het publieke programma zal echter lager zijn dan de apothekersprijs. Daarmee zal ook de daadwerkelijke kostenbesparing kleiner zijn.

* Op basis van een jaarlijks geboortecohort van 180.000 kinderen.

6.6 Uitvoeringsaspecten

In het huidige programma wordt pneumokokkenvaccinatie tegelijkertijd aangeboden met de DaKTPHepBHib-prik op de leeftijd van twee, drie, vier en elf maanden. Het huidige schema van Jeugdgezondheidszorg voorziet op dit moment niet in een bezoek aan het consultatiebureau op de leeftijd van vijf maanden. In het geval van een 3,5- schema zou dus een nieuw contactmoment moeten worden toegevoegd.

Aanpassen van het vaccinatieschema, ook het weglaten van een dosis, vergt aanpassing van de dagelijkse praktijk. Gezien de professionele organisatie van de jeugdgezondheidszorg in Nederland, ligt hier echter geen barrière. De vaccinatie-registratie door het RIVM maakt het mogelijk de overgang goed te monitoren.

6.7 Conclusie

Goede bestrijding van pneumokokkenziekte is mogelijk met één prik minder

De effectiviteit van een 2+1-schema is hoog. Voor invasieve pneumokokkenziekte is die nagenoeg gelijk aan de effectiviteit van een 3+1-schema. In een publiek programma dient het totaal van directe en indirecte bescherming in ogenschouw te worden genomen. Om hoge indirecte bescherming te bereiken is een hoge vaccinatiegraad vereist. De vaccinatiegraad in Nederland is hoog. Circulatie van pneumokokkentypen die in de gebruikte vaccins zijn opgenomen is in de afgelopen jaren nagenoeg tot stilstand gekomen.

Door een prik minder te gebruiken – bij nagenoeg gelijke effectiviteit – wordt de aanvaardbaarheid van vaccinatie (criterium 4 en 5) gunstig beïnvloed. Overigens werd die ook bij een 3+1-schema al als goed beoordeeld.

Bij gelijke effectiviteit is een vaccinatieschema met een prik minder vanzelfsprekend ook doelmatiger (criterium 6): immers, er is sprake van vrijwel gelijke gezondheidseffecten tegen minder kosten. Hoeveel doelmatiger een 2+1-schema is hangt af van de vaccinprijs bij aanbesteding.

Vaccineren op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden verdient de voorkeur

Uit immunologisch onderzoek blijkt dat een 2+1-vaccinatieschema op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden hogere antistofgehaltenes teweegbrengt dan prikken op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden. Er zijn op dit moment echter geen aanwijzingen dat een 3,5,11-maandenschema tot minder ziektegevallen leidt dan een 2,4,11-maandenschema. In samenhang met de andere vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma geeft de commissie de voorkeur aan vaccineren op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden.

Conclusies en advies

7.1 Advies voor de keuze van een vaccin

Beide vaccins zijn geschikt voor gebruik in het RVP

De eerste vraag die aan Gezondheidsraad werd voorgelegd was om te beoordelen of de twee beschikbare pneumokokkenvaccins, PHiD-CV10 en PCV13, geschikt zijn voor toepassing in het Rijksvaccinatieprogramma, en zo ja, of daarbij een voorkeur valt aan te geven voor het ene of het andere vaccin. PHiD-CV10 is gericht op bescherming tegen tien pneumokokkenserotypen, PCV13 tegen der tien; de aanvullende bescherming van dat laatste vaccin betreft de serotypen 3, 6A en 19A.

Het primaire doel van de vaccinatie is bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte en longontsteking bij zuigelingen en jonge kinderen. Voor beide vaccins zijn nu klinische gegevens beschikbaar of is er informatie over voorlopervaccins. Daaruit komt naar voren dat beide vaccins geschikt zijn. Met beide vaccins is de mate van bescherming tegen longontsteking onzeker. Nader onderzoek moet daarover meer informatie verschaffen.

PCV13 zal waarschijnlijk meer indirecte gezondheidswinst opleveren

De opname van meer serotypen in een vaccin kan niet 1-op-1 vertaald worden in grotere bescherming. De toegevoegde waarde hangt af van de effectiviteit van

vaccinatie en de frequentie van ziektegevallen die veroorzaakt worden door de extra serotypen. Door de drie toegevoegde serotypen in PCV13 valt met dat vaccin in de primaire doelgroep van zuigelingen en jonge kinderen iets meer gezondheidswinst te verwachten. Die extra gezondheidswinst komt vooral op conto van serotype 19A. De opname van bescherming tegen serotype 6A resulteert slechts in een geringe gezondheidswinst; bij dat serotype was de ziektelast reeds laag als gevolg van kruisbescherming door andere serotypen. De werkzaamheid van het toegevoegde serotype 3 is onzeker; er zijn meer klinische gegevens nodig om die te kunnen beoordelen.

Er zijn nog geen gegevens over indirecte bescherming door PHiD-CV10. Dat die in enige mate optreedt is echter wel aannemelijk. Met PCV13 is – vooral ten aanzien van serotype 19A – meer indirecte bescherming te verwachten. Ook voor PCV13 geldt dat het netto indirecte effect nog onduidelijk is. Dit komt doordat voor indirecte bescherming nog onbekend is in welke mate de succesvol bestreden pneumokokkenserotypen vervangen worden door pneumokokken die niet in het vaccin zijn opgenomen, zogeheten typevervanging.

Programmatisch gezien is het een voordeel om door te gaan met het huidige vaccin, PHiD-CV10, zowel met het oog op de uitvoering als de surveillance. Gegeven de professionele organisatie van het vaccinatieprogramma in ons land is overstappen echter wel goed mogelijk.

7.2 Advies voor de keuze van een vaccinatieschema

Een gereduceerd schema (2+1) is effectief

De tweede vraag was of een gereduceerd schema, met twee in plaats van drie prikken voor de leeftijd van 6 maanden en een herhalingsinjectie op de leeftijd van 11 maanden, mogelijk zou zijn zonder dat de effectiviteit van het programma daar onder lijdt. De commissie is van mening dat ook met een 2+1-schema een goede bestrijding van pneumokokkenziekte in Nederland mogelijk is.

Er zijn voldoende gegevens waaruit de klinische effectiviteit van een gereduceerd schema blijkt. De effectiviteit berust mede op indirecte bescherming door verminderde circulatie in de bevolking van de pneumokokkenserotypen waartegen zuigelingen gevaccineerd worden. Bij vaccinatie in een publiek programma zijn beide vormen van bescherming – direct voor de gevaccineerden en indirect voor de bevolking als geheel – van belang.

Toedienen op 2, 4 en 11 maanden verdient de voorkeur

Uit immunologisch onderzoek blijkt dat een 2+1-vaccinatieschema op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden hogere antistofgehaltes teweegbrengt dan prikken op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden. Er zijn op dit moment echter geen aanwijzingen dat een 3,5,11-maandenschema tot minder ziektegevallen leidt dan een 2,4,11-maandenschema. Het nadeel van een later begin van vaccineren op 3, 5 en 11 maanden is dat kinderen dan een maand langer geen directe bescherming door antistoffen krijgen. Waarschijnlijk is dat nadeel beperkt doordat de zeer jonge kinderen profiteren van indirecte bescherming door het bestaan van groepsimmuniteit.

Toch geeft de commissie de voorkeur aan het 2,4,11-maandenschema. De meerwaarde van een 3,5,11-maandenschema is namelijk onzeker en het 2,4,11-maandenschema is beter inpasbaar in het Rijksvaccinatieprogramma. Omdat de ziektelast van kinkhoest al op zeer jonge leeftijd hoog is, is het van groot belang om al op de leeftijd van twee maanden de eerste DaKTPHepBHib-prik toe te dienen (en vervolgens op 3, 4 en 11 maanden). Toepassing van een 3,5,11-maandenschema voor pneumokokken zou resulteren in vier achtereenvolgende prik-momenten op de leeftijden van 2, 3, 4 en 5 maanden. Gegeven de onzekere meerwaarde van het 3,5,11-maandenschema is een dergelijke situatie ongewenst vanuit het oogpunt van belasting van de kinderen. Alhoewel het totaal aantal prikken gelijk zou blijven, zouden die verspreid worden over vijf in plaats van vier prik-momenten, met mogelijk ook een grotere kans op bijwerkingen (reactogeni-citeit). Dat geldt niet bij keuze voor een 2,4,11-maandenschema voor de pneumokokkenvaccinatie.

De commissie beveelt een 2+1-pneumokokkenvaccinatieschema aan, toe te dienen op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden.

Een gereduceerd schema is doelmatiger

Bij gelijke effectiviteit is een schema met minder prikken doelmatiger. Immers, er is sprake van vrijwel gelijke gezondheidseffecten tegen minder kosten. Hoeveel doelmatiger een 2+1-schema is, hangt af van de vaccinprijs bij aanbesteding.

7.3 Aanbevelingen voor de uitvoering

De twee momenteel beschikbare pneumokokkenconjugaatvaccins met respectievelijk bescherming tegen tien en dertien serotypen verschillen in het gebruikte

dragereiwit. De uitwisselbaarheid van de vaccins is nog maar beperkt onderzocht, waardoor we ook nog maar weinig weten over eventuele verschillen in immunologisch werkingsmechanisme. De commissie handhaaft daarom haar eerdere aanbeveling om voor voltooiing van het volledige vaccinatieschema bij één individu uitsluitend vaccin met hetzelfde dragereiwit te gebruiken. Bij een keuze voor de invoering van PCV13 zouden de reeds met PHiD-CV10 ingezette vaccinaties met dat vaccin afgemaakt moeten worden.

De overgang van een vaccinatieschema met vier naar drie prikken behoeft goede voorlichting aan zowel professionals als ouders.

7.4 Advies voor toekomstige besluitvorming

Pneumokokkeninfecties in de bevolking worden gekenmerkt door hun dynamische karakter. Om daarop adequaat in te kunnen spelen is flexibiliteit in het vaccinatieprogramma belangrijk. Zo nodig moeten op relatief korte termijn aanpassingen kunnen worden doorgevoerd. Mede daarom raadt de commissie het af om contracten voor de aanschaf van pneumokokkenvaccin voor het RVP af te sluiten voor perioden langer dan vijf jaar.

7.5 Advies voor monitoring

In tegenstelling tot andere gekapselde bacteriën die ziekten veroorzaken waartegen het RVP zich richt, zoals meningokokken C en *Haemophilus influenzae* type b, maakt de pneumokok onderdeel uit van de neusflora bij gezonde mensen. Er is daarbij sprake van een dynamisch evenwicht. Het aandeel van de verschillende serotypen vertoont natuurlijke fluctuaties en reageert sterk op interventies zoals het gebruik van antibiotica en vaccinatie.

Verschuivingen van pneumokokkenserotypen en andere micro-organismen als gevolg van vaccinatie laten zich moeilijk onderzoeken in een trialsetting. Om dergelijke verschuivingen te bestuderen is langdurig onderzoek nodig, van voldoende omvang.

Ervaringen in andere landen kunnen niet één-op-één vertaald worden naar ons land, onder andere vanwege verschillen in antibioticagebruik en vaccinatiegraad. Daarom dient de pneumokokkenvaccinatie gekoppeld te zijn aan een zorgvuldige evaluatie.

In Nederland bestaan er een goede kiemsurveillance en een beperkte klinische surveillance. De bestaande kiemsurveillance voor invasieve pneumokokkenziekte met aandacht voor serotypespecifieke effectiviteit, typevervanging en indirecte effecten bewijst keer op keer zijn nut.

Om verschuivingen in de bevolking vroegtijdig te kunnen detecteren is meer inzicht nodig in de klinische achtergronden van patiënten. Met invasieve pneumokokkenziekte bij jonge kinderen als meldingsplichtige ziekte is al een zekere infrastructuur aanwezig. Verbreding van de klinische surveillance is nodig om eventuele verschuivingen naar kwetsbare groepen in de samenleving op te kunnen opsporen.

Ook de surveillance van luchtweginfecties, waaronder longontsteking en middenoorontsteking door pneumokokken, heeft verbetering. Alleen bij longontsteking die gepaard gaat met bacteriëmie is uit kiemsurveillance informatie over de verwekker beschikbaar. De commissie adviseert een systeem op te zetten voor registratie van ziekenhuisopnamen vanwege longontsteking bij kinderen en ouderen, inclusief informatie over de verwekkers. Toekomstige surveillancesystemen dienen zodanig opgezet te worden dat daarmee ook verschuivingen naar andere ziekteverwekkers in de neus-keelholte opgespoord kunnen worden.

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 pneumokokkeninfecties. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/13. Internet: www.gr.nl.
 - 3 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2). Gezondheidsraad; 2010: 2010/02. Internet: www.gr.nl.
 - 4 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.
 - 5 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.
 - 6 Levine H, Zarka S, Dagan R, Sela T, Rozhavski V, Cohen DI e.a. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in adults may occur through saliva. *Epidemiol Infect* 2012; 140(3): 561-565.
 - 7 Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, Bogaert D, Brandes A, Galagan J e.a. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog* 2009; 5(6): e1000476.
 - 8 Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S e.a. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51(6): 692-699.
 - 9 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.
-

- 10 Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis HL, Reithinger R e.a. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med 2010; 7(10)
- 11 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.
- 12 Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen 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.
- 13 Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001; 357(9260): 950-952.
- 14 Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. Lancet Infect Dis 2005; 5(2): 83-93.
- 15 Tyrrell GJ, Lovgren M, Ibrahim Q, Garg S, Chui L, Boone TJ e.a. Epidemic of invasive pneumococcal disease, western Canada, 2005-2009. Emerg Infect Dis 2012; 18(5): 733-740.
- 16 Basarab M, Ihekweazu C, George R, Pebody R. Effective management in clusters of pneumococcal disease: a systematic review. Lancet Infect Dis 2011; 11(2): 119-130.
- 17 Sleeman KL, Daniels L, Gardiner M, Griffiths D, Deeks JJ, Dagan R e.a. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(2): 121-127.
- 18 Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet 2011; 378(9807): 1962-1973.
- 19 Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2011; 11(10): 760-768.
- 20 Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA e.a. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007; 297(16): 1784-1792.
- 21 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.
- 22 Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, McGee L, von GA, Linares J e.a. The multidrug-resistant PMEN1 pneumococcus is a paradigm for genetic success. Genome Biol 2012; 13(11): R103.
- 23 Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, Quail MA, Burton J, van der LM e.a. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. Science 2011; 331(6016): 430-434.
- 24 Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2008; 8(12): 785-795.
- 25 Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*--Massachusetts, 2001-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56(41): 1077-1080.
-

- 26 Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA* 2007; 298(15): 1772-1778.
- 27 Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013; 9(1): e1003057.
- 28 Gils EJ van, Hak E, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Bogaert D, Bruin JP e.a. Effect of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Staphylococcus aureus* colonisation in a randomised controlled trial. *PLoS One* 2011; 6(6): e20229.
- 29 Dunne EM, Smith-Vaughan HC, Robins-Browne RM, Mulholland EK, Satzke C. Nasopharyngeal microbial interactions in the era of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine* 2013; 31(19): 2333-2342.
- 30 Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J e.a. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361(9376): 2189-2195.
- 31 Brook I, Gober AE. Bacteriology of spontaneously draining acute otitis media in children before and after the introduction of pneumococcal vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(7): 640-642.
- 32 Bogaert D, Keijser B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van GE e.a. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One* 2011; 6(2): e17035.
- 33 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.
- 34 Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A., van AL, Veenhoven RH, Spanjaard L e.a. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2): e23-e29.
- 35 Deursen AM van, van Mens SP, Sanders EA, Vlaminckx BJ, de Melker HE, Schouls LM e.a. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(11): 1729-1737.
- 36 Kelly DF, Pollard AJ, Moxon ER. Immunological memory: the role of B cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA* 2005; 294(23): 3019-3023.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
-

- 40 Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(2): 135-142.
- 41 Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG, Rijkers GT, Uiterwaal CS, Kiezebrink HH e.a. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 911-919.
- 42 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Gezondheidsraad; 2003: 2003/10. Internet: www.gr.nl.
- 43 Begum F, Pebody R. Annual pneumococcal polysaccharide vaccine uptake report in 65 years old and over for England - June 2008. London: Department of health and Health Protection Agency; 2008.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 Skinner JM, Indrawati L, Cannon J, Blue J, Winters M, Macnair J e.a. Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. *Vaccine* 2011; 29(48): 8870-8876.
- 47 Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 5: 15-24.
- 48 Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(3): 407-413.
- 49 Malley R, Anderson PW. Serotype-independent pneumococcal experimental vaccines that induce cellular as well as humoral immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(10): 3623-3627.
- 50 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.
- 51 Simell B, Auranen K, Kayhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(7): 841-855.
- 52 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2007@02N.pdf>.
- 53 Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD000422.
- 54 Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM e.a. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66(9): 378-383.
-

- 55 ClinicalTrials.gov. Study Evaluating the Efficacy of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) in Adults (CAPITA). 2013. Internet: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00744263?term=00744263&rank=1>.
- 56 Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, de Melker HE, Schouls LM, Hak E e.a. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5): 816-823.
- 57 Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29(49): 9127-9131.
- 58 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rijksvaccinatieprogramma: vaccinatiegraad. 2012. Internet: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Rijksvaccinatieprogramma/De_inenting/Inenten_bescherm/Vaccinatiegraad.
- 59 VENICE II. Impact of childhood pneumococcal vaccination programmes and activities for pneumococcal vaccines in the EU and EEA/EFTA countries - Collaboration between the VENICE II project and ECDC. 2012. Internet: http://venice.cineca.org/VENICE_Survey_PNC_1_2012-02-24.pdf.
- 60 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma. Rapportage 2011. 's-Hertogenbosch: 2012.
- 61 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma. Rapportage 2012. 's-Hertogenbosch: 2013.
- 62 Houweling H, Verweij M, Ruitenbergh EJ. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 2010; 28: 2924-2931.
- 63 Hoek AJ van, Andrews N, Waight PA, George R, Miller E. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One* 2012; 7(7): e39150.
- 64 Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L e.a. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9862): 214-222.
- 65 Wals P de, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2012; 30(45): 6416-6420.
- 66 Lim GH, Wormsbecker AE, McGeer A, Pillai DR, Gubbay JB, Rudnick W e.a. Have changing pneumococcal vaccination programmes impacted disease in Ontario? *Vaccine* 2013;
- 67 Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ e.a. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(3): 203-207.
- 68 Singleton R, Wenger J, Klejka JA, Bulkow LR, Thompson A, Sarkozy D e.a. The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Invasive Pneumococcal Disease in Alaska Native Children: Results of a Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2012;
-

- 69 Regulatory Update: GSK announces submission for a new indication for Synflorix™ in Europe. GlaxoSmithKline. <http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2012/2012-pressrelease-1224827.htm>. geraadpleegd: 11-6-2013.
- 70 European Medicines Agency. Synflorix - Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) Summary of opinion (post authorisation). 24-10-2013. Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000973/WC500153115.pdf.
- 71 ClinicalTrials.gov. COMPAS (Clinical Otitis Media & Pneumonia Study): Pneumonia & Acute Otitis Media (AOM) Efficacy Study of the Pneumococcal Conjugate Vaccine. 2013. Internet: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466947?term=compas&rank=4>.
- 72 Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM e.a. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(4): 589-597.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Davis S, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal invasive disease among unvaccinated people: Review of evidence on indirect effects. *Vaccine* 2013;
- 78 Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V e.a. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine* 2011; 29(10): 1959-1967.
- 79 Bergh MR van den, Spijkerman J, Swinnen KM, Francois NA, Pascal TG, Borys D e.a. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56(3): e30-e39.
- 80 Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(3): 297-301.
-

- 81 European Medicines Agency. Prevenar - Bijlage 1 Samenvatting van de productkenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2009. Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf.
- 82 European Medicines Agency. Synflorix - Bijlage 1 Samenvatting van de productkenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2009. Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009033055611/anx_55611_nl.pdf.
- 83 Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Qian L, Marcy SM, Weintraub E e.a. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2013; 31(22): 2578-2583.
- 84 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.
- 85 Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der EA, van den DG e.a. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010; 340: c2509.
- 86 Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2. *Vaccine* 2012; 30(32): 4717-4718.
- 87 Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ e.a. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(9): 930-937.
- 88 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Het Rijksvaccinatieprogramma in Caribisch Nederland/The National Immunisation Programme in the Dutch Caribbean. Den Haag/The Hague: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2012: 2012/13. Internet: <http://gr.nl/sites/default/files/RVP%20201213.pdf>.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie en geraadpleegde deskundigen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 17 juli 2013 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies uit te brengen over vaccinatie tegen pneumokokken. De minister schreef (brief nr. 133393-107108-PG):

In het in 2010 verschenen advies *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)* komt de Gezondheidsraad tot de conclusie dat de opname van pneumokokkenvaccinatie voor zuigelingen heeft geleid tot een sterke daling van pneumokokkenziekte. De Raad oordeelde dat de toen nieuwe vaccins, die een breder beschermingsspectrum hebben, beide een goede bestrijding van pneumokokkenziekte mogelijk maakten. In uw advisering hield u vast aan het vaccinatieschema met vier doses. Dit advies is door mij overgenomen.

Sindsdien hebben zich enkele ontwikkelingen voorgedaan. Er is in de afgelopen jaren in het Rijksvaccinatieprogramma en in het buitenland ervaring opgedaan met de nieuwe pneumokokkenvaccins, zowel op het gebied van werking en bijwerking als op het gebied van voorkomen van de serotypen waartegen de vaccins beschermen. Ook is onderzoek uitgevoerd naar nieuwe vaccinatieschema's, zowel waar het de aantallen vaccinaties betreft als de timing daarvan.

In het licht van deze ontwikkelingen wil ik u vragen mij – wederom – te adviseren over vaccinatie tegen pneumokokkenziekte. Ik verzoek u daarbij in ieder geval antwoord te geven op de volgende vragen:

- 1 Kunt u een korte evaluatie geven van het effect van het opnemen van pneumokokkenvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma, en daarbij ook aandacht besteden aan de overgang naar PCV10?
- 2 Kunt u aangeven of er onderscheidende verschillen zijn tussen pneumokokkenvaccins die nu op de markt zijn, waardoor wellicht één van de vaccins de voorkeur geniet voor toepassing in het RVP?
- 3 Kunt u aangeven of er wetenschappelijke onderbouwing is om het een gereduceerd vaccinatie-schema op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma en of er redenen zijn om de timing van de vaccinaties aan te passen?

Graag verzoek ik u bij uw beraadslagingen ook de specifieke omstandigheden in Caribisch Nederland te betrekken.

Ik verzoek u mij uw advies in het derde kwartaal van 2013 toe te doen komen.

w.g. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
mw. drs. E. I. Schippers

De commissie en geraadpleegde deskundigen

Commissie Rijksvaccinatieprogramma

- prof. dr. E.J. Ruitenber*g*, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. J.J. Roord, *vicevoorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - 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
 - prof. dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen
 - dr. T.G.W.M. Paulussen
hoofd sector Gezondheidsbevordering, TNO kwaliteit van Leven, Leiden
 - prof. dr. M.J. Postma
hoogleraar farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen
 - dr. H.C. Rümke
arts-epidemioloog, coördinator vaccins, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's Hertogenbosch
-

- 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
- prof. dr. M. Verweij
hoogleraar filosofie, Wageningen Universiteit
- prof. dr. H.L. Zaaijer
- hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Academisch Medisch Centrum en Sanquin, Amsterdam
- dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, *adviseur*
arts-epidemioloog/RVP-manager, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
- dr. H.E. de Melker, *adviseur*
epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof. dr. E.A.M. Sanders, *adviseur*
hoogleraar immuundeficiëntie en recidiverende infecties, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, MPH, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr. P.J. van Dalen, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. E.J.M. van Gils, *secretaris*
arts, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L. van Rossum, *secretaris*
epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

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 Gezond-

heidsraadcommissie. 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 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.

De commissie consulteerde de volgende personen en instanties:

- V. Asin Oostburg MD, EPI manager, Collective Prevention Services, ministerie van Volksgezondheid, Sociale Ontwikkeling en Arbeid, Philipsburg, Sint Maarten
- S. Baboe-Kalpoë MD, departement Volksgezondheid, St. Eustatius, Caribisch Nederland
- J. Blaauboer MD, huisarts, A.M. Edwards Medical Center The Bottom, Saba, Caribisch Nederland
- dr. A. van der Ende, Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis
- I. Gerstenbluth MD, Epidemiology & Research Unit, Communicable Diseases Unit Ministry of Health, Curacao
- H.A. Hooijkaas MD, Head Immunization Department, Department of Child & Youth Care, Ministry of Health, Environment and Nature, Curacao
- J. Hubert MD, Head Youth Health Care Section, Department of Public Health, Oranjestad, Aruba
- C. Jack-Roosberg, EPI manager, hoofd departement Volksgezondheid, St. Eustatius, Caribisch Nederland
- A. Janga-Jansen MD, afdelingshoofd Publieke Gezondheidszorg, Bonaire, Caribisch Nederland
- M. Martina, ministerie van Volksgezondheid, Sociale Ontwikkeling en Arbeid, Philipsburg, St. Maarten
- J. van Slobbe, EPI manager, Publieke Gezondheidszorg, Bonaire, Caribisch Nederland

- drs. P. Vemer, Universitair Medisch Centrum Groningen (afdeling epidemiologie)
- J. van Wijk, jeugdarts, waarnemend hoofd sectie Jeugdgezondheidszorg, afd. Collectieve Preventie, Ministerie van Volksgezondheid, Sociale Ontwikkeling en Arbeid, Philipsburg, Sint Maarten
- *GlaxoSmithKline:*
drs. S. Fortanier, dr. B. Hoet, dr. R. van Olden, dr. D. Zandbergen
- *Pfizer:*
dr. B. Bosma, dr. T. Linsen, prof. dr. R. Reinert
- *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu:*
dr. G. Berbers (Laboratorium voor Infectieziekten en Screening),
dr. M. Knol, A. Suijkerbuijk MSc (Centrum voor Infectieziektenbestrijding)