

Vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken (2023)

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2023/09, Den Haag, 20 juni 2023

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3
<hr/>	
01 Inleiding	5
1.1 Aanleiding en adviesvraag	5
1.2 Werkwijze	5
1.3 Leeswijzer	6
02 Ziektebelasting	7
2.1 Serotypen, dragerschap en verspreiding	7
2.2 Ziektebeeld	7
2.3 Incidentie IPD en bescherming door verschillende vaccins	8
03 Werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, kosteneffectiviteit	11
3.1 Werkzaamheid en effectiviteit	11
3.2 Veiligheid	12
3.3 Kosteneffectiviteit	13
04 Advies	15
<hr/>	
Literatuur	16
<hr/>	



samenvatting

Een pneumokokkeninfectie kan bij jonge kinderen ernstige ziekte veroorzaken.

Er bestaan van de pneumokok ruim 90 verschillende types, de zogeheten serotypen.

Sinds 2011 worden kinderen gevaccineerd tegen pneumokokken met het vaccin PCV10, dat beschermt tegen 10 van deze serotypen.

Door jarenlange vaccinatie zijn de serotypen die PCV10 dekt langzamerhand verdwenen uit de samenleving, de vaccinatie heeft dus goed gewerkt. Andere typen hebben die plaats ingenomen en veroorzaken nu de meeste ziektegevallen onder kinderen. Zolang er geen universeel vaccin is dat tegen alle serotypen beschermt, is het aanpassen van de vaccinatiestrategie eens in de zoveel tijd dus inherent aan pneumokokkenvaccinatie.

Een deel van de typen die nu de meeste ziektegevallen veroorzaken onder kinderen wordt gedekt door het PCV13-vaccin en het nieuwe vaccin PCV15, maar niet meer door PCV10.

De staatssecretaris van VWS heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de wenselijkheid van de inzet van deze vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma. De Commissie Vaccinaties van de raad heeft zich gebogen over deze vraag.

Ziekte door pneumokokkeninfectie

Vooraf jonge kinderen dragen pneumokokken bij zich. De bacterie kan zich verspreiden via de lucht en via direct contact. Een pneumokokkeninfectie kan ernstige invasieve ziekte veroorzaken, zoals bloedvergiftiging, hersenvliesontsteking of een invasieve longontsteking (waarbij de bacterie in de bloedbaan doordringt). Na een daling in 2020 neemt het aantal gevallen van deze zogeheten invasieve pneumokokkenziekte (IPD) weer toe onder kinderen jonger dan 5 jaar. In 2021 en 2022 is de incidentie met 8,8 op de 100.000 kinderen op het hoogste niveau van de afgelopen tien jaar. De meeste

IPD-gevallen (98%) werden veroorzaakt door typen van de pneumokok die niet door PCV10 gedekt worden.

Potentiële bescherming beschikbare vaccins

Naast PCV10, dat nu wordt aangeboden aan kinderen, zijn ook PCV13 en PCV15 beschikbaar voor gebruik bij kinderen. PCV20, dat al wel beschikbaar is voor volwassenen, is nu (nog) niet beschikbaar voor kinderen.

Omdat vaccinatie met PCV10 goed gewerkt heeft, komen de typen van de pneumokok waar dat vaccin tegen beschermt nu nauwelijks meer voor. Afgaande op de gegevens over welke serotypen de afgelopen vier jaar IPD hebben veroorzaakt kan aangenomen worden dat PCV10 nog tegen 2,5% van de IPD-gevallen bescherming zou kunnen bieden. PCV13 zou tegen 41% (n=97 gevallen in vier jaar) van de IPD-gevallen bescherming kunnen bieden en



PCV15 tegen 47% (n=110 gevallen in vier jaar). Op dit moment valt er met PCV13 en PCV15 dus meer gezondheidswinst te behalen dan met PCV10.

Werkzaamheid, veiligheid, aanvaardbaarheid en doelmatigheid

De werkzaamheid van PCV13 en PCV15 is vergelijkbaar en van beide vaccins zijn drie doses nodig (net als voor het huidige RVP-vaccin PCV10). Bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van korte duur. De nut-risico-verhouding is vergelijkbaar en zowel vaccinatie met PCV13 als vaccinatie met PCV15 beoordeelt de commissie als aanvaardbaar.

Er zijn van beide vaccins geen recente gegevens over de kosteneffectiviteit bekend, maar de commissie verwacht dat deze niet veel van elkaar verschillen. De prijs van beide vaccins is hetzelfde.

Advies

De commissie adviseert om kinderen pneumokokkenvaccinatie met PCV13 of PCV15 aan te bieden. Op dit moment kunnen deze vaccins de meeste bescherming geven tegen IPD bij kinderen. Met PCV15 valt mogelijk iets meer gezondheidswinst te behalen, maar dat verschil is niet groot. De commissie kan daarom geen voorkeur uitspreken voor één van beide vaccins.

De commissie merkt op dat met PCV20 waarschijnlijk nog meer gezondheidswinst te behalen valt bij kinderen dan met PCV13 of PCV15. Maar dat vaccin is nog niet beschikbaar voor hen. Na registratie van dit vaccin zal de Gezondheidsraad opnieuw advies uitbrengen over pneumokokkenvaccinatie van kinderen. Tot die tijd beveelt zij aan om kinderen PCV13 of PCV15 aan te bieden.



01 inleiding

1.1 Aanleiding en adviesvraag

In 2010 en 2013 adviseerde de Gezondheidsraad over vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken met de vaccins PCV10 en PCV13, gericht tegen respectievelijk 10 en 13 typen van de pneumokok. De raad sprak in 2010 een lichte voorkeur uit voor PCV13, in 2013 was er geen voorkeur.^{1,2} Sinds 2011 worden kinderen met PCV10 gevaccineerd. Omdat vaccinatie goed gewerkt heeft, komen de typen van de pneumokok waar PCV10 tegen beschermt nu nauwelijks meer voor. Andere typen hebben die plaats echter ingenomen (zogenoeten typevervanging). Deze andere typen van de pneumokok veroorzaken nu de meeste ziektegevallen onder kinderen. Een deel van deze andere typen zitten wel in PCV13 en in PCV15, dat nu ook beschikbaar is. Met beide vaccins is dus mogelijk meer gezondheidswinst te behalen. Daarom heeft de staatssecretaris van VWS de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de wenselijkheid van de inzet van deze vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma en over een eventuele voorkeur voor een specifiek vaccin. Dit jaar wordt mogelijk ook PCV20 voor kinderen geregistreerd, maar dat vaccin is nu dus nog niet beschikbaar. Omdat er binnenkort een aanbestedingsprocedure start voor pneumokokkenvaccins in het RVP en PCV10 geen voldoende bescherming meer biedt, kan voor dit advies niet worden gewacht op registratie van PCV20 voor kinderen. Daarmee zou potentiële gezondheidswinst verloren kunnen gaan.

Dit advies is opgesteld door de Commissie Vaccinaties en op 20 juni 2023 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op www.gezondheidsraad.nl.

Op 20 juni 2023 is tevens een advies over vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken verschenen.

1.2 Werkwijze

De commissie heeft gebruikgemaakt van het vaste beoordelingskader dat de Gezondheidsraad hanteert bij advisering over vaccinaties. Volgens dat kader moet er sprake zijn van aanmerkelijke ziektelast en moet de vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig zijn, zie Beoordelingskader voor vaccinaties op www.gezondheidsraad.nl.

De commissie baseert zich in eerste instantie op wetenschappelijke publicaties die een collegiale toetsing hebben ondergaan (*peer review*). Ze heeft zoveel mogelijk gebruikgemaakt van systematische literatuurstudies en meta-analyses. Daarnaast heeft zij de beschikking over epidemiologische gegevens van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).



De commissie heeft de situatie voor Europees Nederland beoordeeld. Ze beschikt niet over specifieke gegevens over de epidemiologie van pneumokokken in Caribisch Nederland, maar op basis van haar deskundigenoordeel ziet zij geen reden om af te wijken van de situatie in Europees Nederland. Net als in Europees Nederland krijgen kinderen in Caribisch Nederland drie vaccinaties tegen pneumokokken.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de ziektelast en epidemiologie van ziekte veroorzaakt door pneumokokken. Hoofdstuk 3 beschrijft de werkzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit van PCV13 en PCV15. In hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies.



02 ziektelast

Een pneumokokkeninfectie kan bij jonge kinderen ernstige ziekte veroorzaken, zoals bloedvergiftiging of hersenvliesontsteking. In de afgelopen vier jaar worden de meeste ernstige ziektegevallen veroorzaakt door serotypen die niet in het huidige vaccin van het RVP zijn opgenomen (PCV10). Nieuwere vaccins kunnen daar naar verwachting wel bescherming tegen bieden.

2.1 Serotypen, dragerschap en verspreiding

Streptococcus pneumoniae (de pneumokok) is een bacterie die regelmatig aanwezig is op het slijmvlies in de neus-keelholte, meestal zonder daarbij ziekte te veroorzaken (asymptotisch dragerschap).³⁻⁵ Van de pneumokok zijn op basis van verschillen in het suikerkapsel (polysacharidekapsel) ruim 90 verschillende typen te onderscheiden. De mate waarin deze zogeheten serotypen ziekte veroorzaken en de ernst van die ziekte verschilt.

Dragers kunnen pneumokokken verspreiden via de lucht (hoesten, niezen en speekseldruppeltjes) en via direct contact, omdat de bacterie zich ook enige tijd buiten het lichaam kan handhaven. Vooral zuigelingen en peuters zijn drager, omdat hun afweer nog niet volledig is opgebouwd. Na een doorgemaakte infectie bestaat vele jaren immuniteit tegen

eenzelfde serotype van de infectie, en mogelijk tegen andere serotypen door zogeheten kruisbescherming.^{6,7}

2.2 Ziektebeeld

Er zijn twee typen ziektebeelden door pneumokokken te onderscheiden: namelijk niet-invasieve ziektebeelden en invasieve ziektebeelden.

Onder niet-invasieve ziektebeelden vallen middenoorontsteking, bijholteontsteking en/of bronchitis, en niet invasieve longontsteking. Driekwart van de kinderen maakt voor het derde levensjaar minstens één oorontsteking door waarvan in 10 tot 55% van de gevallen de pneumokok de verwekker is.^{8,9}

Als de bacterie in bijvoorbeeld de bloedbaan, het zenuwstelsel of gewrichten terechtkomt is er sprake van invasieve pneumokokkenziekte (IPD). Kinderen jonger dan vijf jaar krijgen dan meestal bloedvergiftiging of hersenvliesontsteking.¹⁰ Kinderen met IPD worden altijd opgenomen het ziekenhuis. Ongeveer 10% van de kinderen jonger dan 5 jaar met IPD heeft behandeling nodig op de afdeling intensive care.^{10,11} De meeste kinderen herstellen volledig, maar soms treden er restverschijnselen op zoals doofheid, epilepsie of verlamming.¹¹ In dit advies richt de commissie zich alleen op IPD.

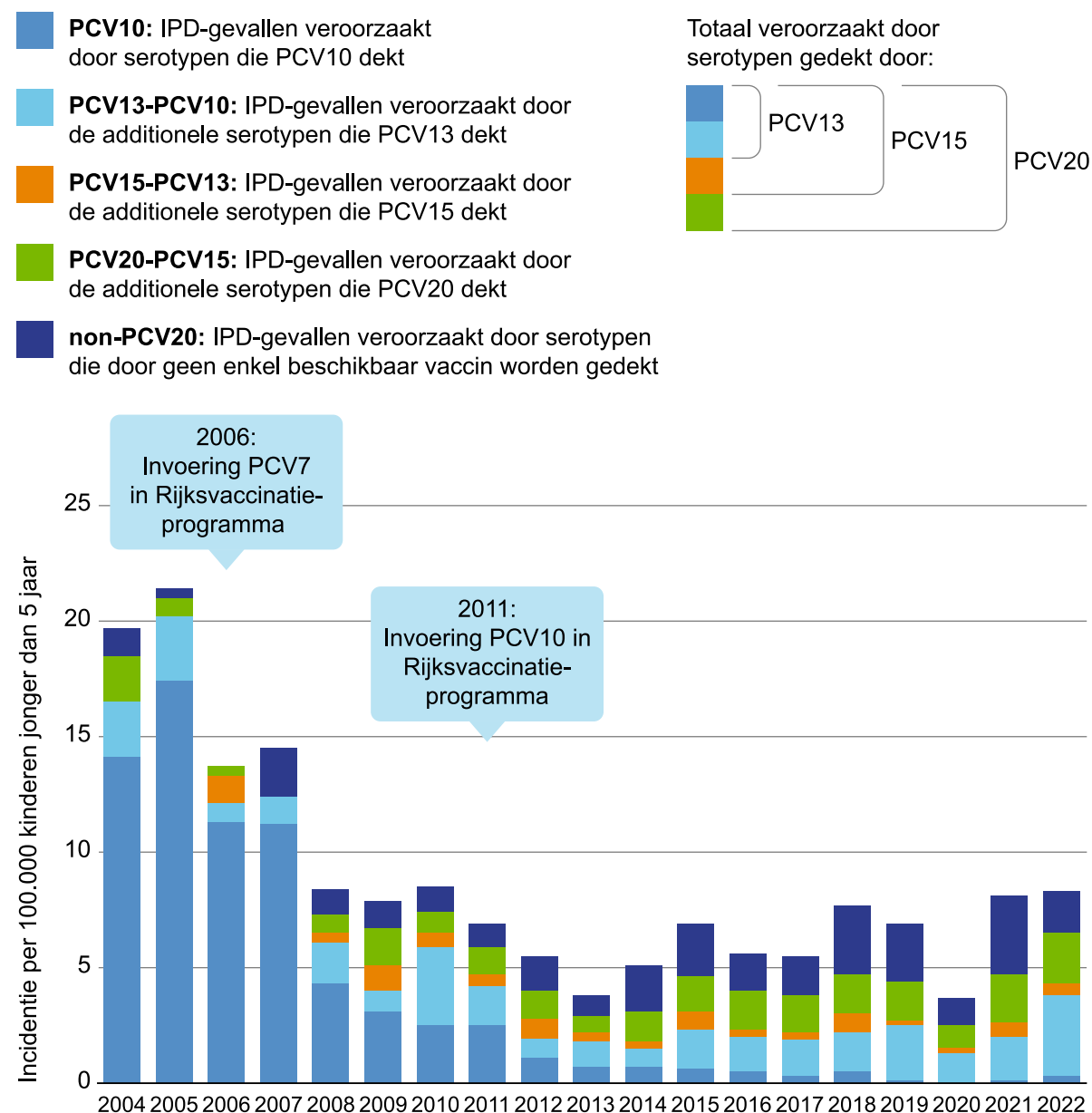


2.3 Incidentie IPD en bescherming door verschillende vaccins

Sinds 2006 krijgen kinderen vaccinatie tegen pneumokokken aangeboden, die bestaat uit twee primaire doses en één booster dosis die in het eerste levensjaar worden gegeven. Kinderen hebben drie doses nodig om een goede immuniteit op te bouwen.¹²⁻¹⁵ In de periode 2006 tot en met 2010 kregen zij PCV7 aangeboden, vanaf 2011 PCV10.^{1,16} In 2020 daalde het aantal IPD-gevallen onder kinderen jonger dan 5 jaar tot 3,7 op de 100.000, waarschijnlijk als gevolg van maatregelen die werden genomen om de verspreiding van SARS-CoV-2 tegen te gaan.¹⁷ Na die daling nam de incidentie weer toe, in 2021 en 2022 was de incidentie met 8,8 op de 100.000 op het hoogste niveau van de afgelopen tien jaar.

Omdat PCV10 goed heeft gewerkt tegen de serotypen die het vaccin dekt, komen deze serotypen niet of nauwelijks nog voor in de gehele bevolking.¹⁸ De afname in het dragerschap van de typen die in het vaccin zitten heeft echter ook tot gevolg dat andere typen hun plaats innemen, de zogeheten typevervangning.¹⁹⁻²¹ De meeste IPD-gevallen worden daarom nu veroorzaakt door serotypen die PCV10 niet dekt, zie figuur 1.¹⁸ Zolang er geen universeel vaccin is dat tegen alle serotypen beschermt, is het aanpassen van de vaccinatiestrategie eens in de zoveel tijd dus inherent aan pneumokokkenvaccinatie.

IPD bij kinderen neemt sinds 2 jaar weer toe en wordt steeds vaker veroorzaakt door serotypen die PCV10 niet dekt



Figuur 1 Incidentie van IPD per 100.000 kinderen jonger dan 5 jaar, gedekt per vaccin¹⁸



Serotypen 8 en 19A veroorzaakten in de afgelopen vier jaar de meeste IPD-gevallen (n=96; 41%). Serotype 19A wordt niet gedekt door PCV10, maar wel door PCV13, PCV15 en PCV20 – een nieuw vaccin dat al wel beschikbaar is voor volwassenen, maar nog niet voor kinderen. Serotype 8 wordt alleen gedekt door PCV20, zie tabel 1.

Tabel 1 Vaccins die beschikbaar zijn voor kinderen en serotypen die ze afdekken

Vaccin	Geregistreerd voor	Serotypen waartegen vaccin beschermt																				
PCV10	Kinderen (6 weken tot 5 jaar)	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F		6A*									
PCV13	Alle leeftijden vanaf 6 weken	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	6C**							
PCV15	Alle leeftijden vanaf 6 weken	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	6C**	22F	33F					
PCV20	Volwassenen; m.i.v. 2023 ook kinderen?	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	6C**	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B

* PCV10 geeft waarschijnlijk kruisbescherming tegen serotype 6A

** PCV13, PCV15 en PCV20 geven waarschijnlijk kruisbescherming tegen serotype 6C

In de afgelopen vier jaar werd 2,5% van de IPD-gevallen veroorzaakt door serotypen die door PCV10 worden gedekt. PCV13 had potentieel tegen 41% (n=97) van de IPD-gevallen bescherming kunnen bieden, PCV15 tegen 47% (n=110). PCV20, dat nog niet beschikbaar is voor kinderen, kan potentieel beschermen tegen 73% van de IPD-gevallen, zie tabel 2 op de volgende pagina.



Tabel 2 Aantal en percentage IPD gevallen bij kinderen jonger dan 5 jaar gedekt per vaccin in 2019-2022 (data afkomstig van Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM)).

Vaccin	Aantal IPD-gevallen gedekt door serotypen uit het vaccin*	% van het totaal aantal IPD-gevallen
PCV10	6	2,5%
PCV13	97	41%
PCV15	110	47%
PCV20	171	73%

* PCV10 geeft waarschijnlijk kruisbescherming tegen serotype 6A. PCV13, PCV15 en PCV20 geven waarschijnlijk kruisbescherming tegen serotype 6C. Dit is meegenomen in de aantallen en percentages.



03 werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, kosteneffectiviteit

De werkzaamheid en veiligheidsprofielen van PCV13 en PCV15 zijn vergelijkbaar, beide zijn werkzaam en bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van korte duur. De kosteneffectiviteit is onbekend, maar deze zal waarschijnlijk niet veel verschillen tussen beide vaccins.

3.1 Werkzaamheid en effectiviteit

3.1.1 Effectiviteit PCV13

PCV13 wordt al een aantal jaar aangeboden aan kinderen in nationale vaccinatieprogramma's in Europa, zoals Denemarken, Engeland en Frankrijk.²² Uit een grote Europese studie (n=2353 IPD-gevallen) blijkt een effectiviteit van 84% tegen IPD veroorzaakt door de serotypen die PCV13 dekt (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 79–88).²² Twee kleinere individuele studies laten een vergelijkbare effectiviteit zien, namelijk respectievelijk 75% (95%-BI: 58 - 84) en 77% (95%-BI: 49–90).^{23,24}

3.1.2 Immunogeniciteit PCV15 versus PCV13

Omdat PCV15 nog niet lang beschikbaar is, zijn er geen effectiviteitsgegevens beschikbaar, alleen immunogeniciteitsgegevens.¹⁴ In een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep (RCT) werden de antistoftiters van kinderen die drie doses PCV15 kregen vergeleken met

die van kinderen die drie doses PCV13 kregen.^{14,25} De vaccins werden gegeven op een leeftijd van 2, 4 en tussen 11 en 15 maanden. Net als in nationale vaccinatieprogramma's kregen de kinderen tegelijkertijd andere vaccinaties, zoals het combinatievaccin DKTP-Hib-HepB (difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B). Uit het onderzoek blijkt dat de immunrespons na PCV15-vaccinatie niet lager is (niet-inferieur) dan na PCV13-vaccinatie voor de 13 serotypen die in beide vaccins zitten. De antistoftiters waren wel iets lager bij PCV15 dan bij PCV13, maar dat verschil was niet significant. De immunrespons op de twee extra serotypen van PCV15 was vergelijkbaar met de respons op de andere 13 serotypen.

In een andere RCT waarin kinderen gevaccineerd werden op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden werd gevonden dat de antistoftiters niet lager (non-inferieur) waren voor 11 van de 13 gemeenschappelijke serotypen.²⁶ De antistoffen tegen serotype 6 waren lager in de PCV15-groep en de antistoffen tegen serotype 3 juist hoger.

3.1.3 Immunogeniciteit PCV20

In een fase 2-RCT werd de immunrespons vergeleken tussen kinderen die PCV13 kregen en kinderen die PCV20 kregen.²⁷ Deze RCT was niet opgezet om verschillen tussen de vaccins formeel te testen, de groepen zijn daar te klein voor (PCV20 n=232; PCV13 n=228). De resultaten zijn slechts beschrijvend van aard en er kunnen geen harde conclusies aan



verbonden worden. Na drie doses was de immuunrespons op de 13 gemeenschappelijke serotypen bij PCV20 over het algemeen vergelijkbaar met die van PCV13. De antistoftiters van de additionele 7 serotypen van PCV20 waren over het algemeen vergelijkbaar met de respons op de overige 13 serotypen.

3.2 Veiligheid

3.2.1 PCV13

In klinische studies is de veiligheid van PCV13 beoordeeld.¹² Kinderen die op een leeftijd van 6 weken PCV13 kregen, kregen tegelijkertijd ook andere kindervaccinaties. Op een leeftijd van 11-16 maanden werd een tweede dosis gegeven. Daarnaast kregen andere kinderen van 7 maanden tot en met 5 jaar een eerste dosis PCV13. De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar waren reacties op de plaats van vaccinatie, koorts, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en meer en/of minder slapen (er zijn geen percentages beschikbaar). Ook na vaccinatie met het huidige RVP-vaccin (PCV10) werden deze bijwerkingen het vaakst gerapporteerd.¹³

In een Australische studie is gekeken naar meldingen die werden gedaan na introductie van PCV13 in het nationale vaccinatieprogramma (passieve rapportage).²⁸ De meeste kinderen ontvingen tegelijkertijd een andere vaccinatie uit het nationale vaccinatieprogramma (tegen DKTP-Hib-HepB en/of rotavirus). De meeste meldingen werden gedaan voor koorts (31 per

100.000 doses), diarree (30 per 100.000 doses), prikkelbaarheid (28 per 100.000 doses) en overgeven (23 per 100.000 doses). Er werden 45 meldingen gedaan van ernstige gebeurtenissen (adverse events), bijvoorbeeld ziekenhuisopname door koorts of flauwvallen (25 per 100.000 doses), maar het was onduidelijk of deze reacties gerelateerd waren aan de vaccinaties.

3.2.2 PCV15

De veiligheid van PCV15 is onderzocht in klinische studies bij kinderen van 6 weken tot en met 15 maanden.¹⁴ PCV15 (drie of vier doses) werd gelijktijdig met andere kindervaccinaties gegeven. De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren koorts (75%), prikkelbaarheid (75%), slaperigheid (55%), en verminderde eetlust (38%). De meest gemelde lokale bijwerkingen waren pijn (44%), roodheid (42%), verharding (28%) en zwelling (28%) op de plaats van de injectie. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig (op basis van intensiteit of grootte) en duurden drie dagen of korter. Ernstige reacties traden op bij 3,5 % van de baby's en kinderen, onafhankelijk van de dosis (gedefinieerd als heel erg van streek zijn of niet in staat zijn normale activiteiten uit te voeren of met een grootte van meer dan 7,6 cm op de huid (roodheid, verharding of zwelling)).

3.2.3 PCV20

In het eerder genoemde fase 2-RCT wordt ook de veiligheid beschreven, maar zoals vermeld kunnen er aan dit onderzoek geen harde conclusies



verbonden worden. Uit het onderzoek komt naar voren dat het veiligheidsprofiel van PCV20 over het algemeen overeenkomt met dat van PCV13.²⁷ Lokale en systemische reacties kwamen even vaak voor in beide groepen. Ernstige gebeurtenissen (adverse events) werden iets vaker gemeld in de groep die PCV20 kreeg, (5,2% (95% BI 2,7–8,9) versus 2,2% (95% BI 0,7–5,1)), maar geen hiervan werd gerelateerd aan de vaccinatie. De meeste ernstige gebeurtenissen betroffen infecties, zoals een besmetting met het RS-virus of buikgriep.

3.3 Kosteneffectiviteit

In Nederland is de lijstprijs per dosis vaccin voor PCV13 en PCV15 hetzelfde (€ 74,73), PCV10 is € 12,46 goedkoper (€ 62,27).²⁹

Er is geen recente Nederlandse studie beschikbaar die de kosteneffectiviteit van vaccinatie met PCV13, PCV15 en PCV10 vergelijkt. Wel is er een Nederlandse studie uit 2014 die de kosteneffectiviteit van PCV13 en PCV10 heeft vergeleken, op basis van de IPD-gevallen van 2011 tot en met 2013.³⁰ Bij een €11 hogere prijs van PCV13, was de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER, zie kader) van PCV13 ten opzichte van PCV10 € 14.500 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, zie kader). Er werd hierbij rekening werd gehouden met groepsbescherming en serotypevervanging bij kinderen en volwassenen. Het aangenomen prijsverschil tussen PCV13 en PCV10 van € 11 is vergelijkbaar met het huidige verschil in lijstprijs van PCV10 versus PC13

en PCV15. De IPD-epidemiologie is echter wel sterk veranderd, waardoor PCV13 en PCV15 nu aanzienlijk meer IPD-gevallen dekken dan PCV10. Een ander verschil is dat er in de studie van 2014 van uit werd gegaan dat PCV10 30% kruisbescherming zou geven tegen serotype 19A. Inmiddels lijkt die bescherming aanzienlijk minder of afwezig.^{22,31} Deze twee verschillen zijn gunstig voor de kosteneffectiviteit van PCV13 en PCV15.

Een recente Amerikaanse studie die PCV15 met PCV13 vergeleek, vond bij een gelijke vaccinprijs dat PCV15 kostenbesparend was.³²

Een beperking van deze studie is dat er verschillen zijn tussen de Verenigde Staten en Nederland wat betreft de epidemiologie en de kosten van de vaccins en zorg.

De commissie concludeert dat PCV15 mogelijk kosteneffectief is ten opzichte van PCV13, omdat er met PCV15 mogelijk iets meer gezondheidswinst valt te behalen en de prijs hetzelfde is. De prijs per dosis van PCV13 en PCV15 is hoger dan die van PCV10. Maar doordat PCV13 en PCV15 meer gevallen van IPD zullen voorkomen, zullen er ook kosten bespaard worden (bijvoorbeeld minder ziekenhuisopnames).



Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), of incrementele kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in gezondheidswinst. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag (in euro's) per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, *quality-adjusted life year*).

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Voor preventieve interventies wordt vaak een referentiewaarde van €20.000 per QALY aangehouden. Kost een interventie meer, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.



04 advies

De commissie adviseert om kinderen pneumokokkenvaccinatie met PCV13 of PCV15 aan te bieden. Op dit moment kunnen deze vaccins de meeste bescherming geven tegen IPD bij kinderen. Afgaande op de serotypen die de afgelopen vier jaar IPD veroorzaakten, kan PCV13 potentieel tegen 41% van de IPD-gevallen bescherming bieden en PCV15 tegen 47%. Omdat vaccinatie met het huidige vaccin (PCV10) goed gewerkt heeft, komen de serotypen uit dat vaccin nog maar nauwelijks voor.

De werkzaamheid en veiligheid van PCV13 en PCV15 zijn vergelijkbaar en van beide vaccins zijn drie doses nodig (net als voor het huidige RVP-vaccin PCV10). De nut-risicoverhouding is vergelijkbaar en zowel vaccinatie met PCV13 als vaccinatie met PCV15 beoordeelt de commissie als aanvaardbaar.

Er zijn geen recente gegevens beschikbaar over de kosteneffectiviteit van gebruik van PCV10, PCV13 en PCV15. Uit een oudere Nederlandse studie blijkt dat PCV13 kosteneffectief zou kunnen zijn ten opzichte van PCV10. De huidige epidemiologie en inzichten zijn gunstig voor de kosteneffectiviteit van PCV13 en PCV15. De commissie verwacht weinig verschil in kosteneffectiviteit tussen PCV13 en PCV15. De prijs van beide vaccins is hetzelfde. Met PCV15 valt mogelijk iets meer gezondheidswinst

te behalen, maar dit verschil is niet groot. De commissie kan daarom geen voorkeur uitspreken voor een van beide vaccins.

De commissie merkt op dat met PCV20 waarschijnlijk nog meer gezondheidswinst te behalen valt bij kinderen dan met PCV13 of PCV15.

Dat vaccin is echter nog niet geregistreerd voor kinderen. Na registratie van dit vaccin zal de Gezondheidsraad opnieuw advies uitbrengen over pneumokokkenvaccinatie van kinderen.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)*. Den Haag, 2010; 2010/02.
- ² Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)*. Den Haag, 2013; 2013/28.
- ³ Käyhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Mäkelä H. *Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination*. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5(5): 651-667.
- ⁴ Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, et al. *Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group*. *Vaccine* 2013; 32(1): 165-179.
- ⁵ Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL. *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease*. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(7): 841-855.
- ⁶ Rijkers GT, F.G.M. Kroese, C.G.M. Kallenberg, Derksen RHWM. *Leerboek immunologie*. Bohn Stafleu van Loghum; 2016.
- ⁷ Wilson R, Cohen JM, Reglinski M, Jose RJ, Chan WY, Marshall H, et al. *Naturally Acquired Human Immunity to Pneumococcus Is Dependent on Antibody to Protein Antigens*. *PLoS Pathog* 2017; 13(1): e1006137.
- ⁸ Mandell LA. *Community-acquired pneumonia: An overview*. *Postgrad Med* 2015; 127(6): 607-615.
- ⁹ de Sévaux JL, Venekamp RP, Lutje V, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. *Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11): Cd001480.
- ¹⁰ Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlamincx BJ, Elberse KE, de Melker HE, van der Ende A, et al. *Invasive pneumococcal disease: Clinical outcomes and patient characteristics 2-6 years after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the pre-vaccine period, the Netherlands*. *Vaccine* 2016; 34(8): 1077-1085.
- ¹¹ RIVM. *Pneumokokkenziekte*. <https://www.rivm.nl/pneumokokken/pneumokokkenziekte>.
- ¹² European Medicines Agency. *Prevenar 13 - Bijlage I samenvatting van de productkenmerken*. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_nl.pdf.
- ¹³ European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Synflorix*. 2018.
- ¹⁴ European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Vaxneuvance*. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_nl.pdf.



- ¹⁵ Gezondheidsraad. *Evaluatie schema Rijksvaccinatieprogramma*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2022; publicatie nr. 2022/21.
- ¹⁶ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken*. Den Haag, 2005; 2005/13.
- ¹⁷ Middeldorp M, van Lier A, van der Maas N, Veldhuijzen I, Freudenburg W, van Sorge NM, et al. *Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020*. *Vaccine* 2021; 39(7): 1039-1043.
- ¹⁸ Pluijmaekers A, de Melker H. *The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2021-2022*. Het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Surveillance en ontwikkelingen in 2021-2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2022. <http://hdl.handle.net/10029/626240>. Geraadpleegd: 2022-11-17t13:02:15z.
- ¹⁹ Vissers M, Wijmenga-Monsuur AJ, Knol MJ, Badoux P, van Houten MA, van der Ende A, et al. *Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands*. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194823.
- ²⁰ Knoll MD. *on behalf of the PSERENADE Team. Conclusions from the PSERENADE Project: Implications for Pneumococcal Vaccine Policy and What is Happening Next..* Meningitis Research Foundation Conference. 2021.
- ²¹ Knoll MD, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, et al. *Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project*. *Microorganisms* 2021; 9(4): 742.
- ²² Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. *Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study*. *Vaccine* 2022; 40(29): 3963-3974.
- ²³ Latasa P, Ordobás M, Garrido-Estepa M, Gil de Miguel A, Sanz JC, Barranco MD, et al. *Effectiveness of different vaccine schedules for heptavalent and 13-valent conjugate vaccines against pneumococcal disease in the Community of Madrid*. *Vaccine* 2017; 35(40): 5381-5387.
- ²⁴ Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. *Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study*. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(9): 839-846.
- ²⁵ Benfield T, Rämetsä M, Valentini P, Seppä I, Dagan R, Richmond P, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2)*. *Vaccine* 2023: 2456-2465.
- ²⁶ Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B, et al. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-*



comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). Vaccine 2023; 41(5): 1142-1152.

- ²⁷ Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, et al. *Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States.* *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(10): 944-951.
- ²⁸ Littlejohn ES, Clothier HJ, Perrett KP, Danchin M. *Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia.* *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(7): 1828-1835.
- ²⁹ Zorginstituut Nederland. *medicijnkosten.*
<https://www.medicijnkosten.nl/>.
- ³⁰ Vemer P, Postma MJ. *A few years later. Update of the cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccination in Dutch children.* *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(7): 1841-1849.
- ³¹ Ekinci E, Van Heirstraeten L, Willen L, Desmet S, Wouters I, Vermeulen H, et al. *Serotype 19A and 6C Account for One-Third of Pneumococcal Carriage Among Belgian Day-Care Children Four Years After a Shift to a Lower-Valent PCV.* *J Pediatric Infect Dis Soc* 2023; 12(1): 36-42.
- ³² Huang M, Hu T, Weaver J, Owusu-Edusei K, Elbasha E. *Cost-Effectiveness Analysis of Routine Use of 15-Valent Pneumococcal*

Conjugate Vaccine in the US Pediatric Population. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(1): 135.



Commissie en geraadpleegd deskundigen

Samenstelling Commissie Vaccinaties bij het advies Vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken (2023)

- prof. dr. G.A. Zielhuis, emeritus hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter* (tot 30 april 2023)
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde, hoofd afdeling interne geneeskunde, Amsterdam UMC, *voorzitter* (sinds 1 mei 2023)
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, *vicevoorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- dr. R. van der Graaf, associate professor medische ethiek, UMC Utrecht
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, gepensioneerd huisarts en emeritus hoogleraar medische publiekscommunicatie, Amsterdam
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog (perinatoloog), Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, arts-microbioloog, hoogleraar Global Health, Afdeling Global Health en Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC-AMC
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*^a
- prof. dr. R. Sanders, hoogleraar experimentele vaccinologie, Amsterdam UMC, *structureel geraadpleegd deskundige*^a

Incidenteel geraadpleegd deskundigen^a

- Dr. P.T. de Boer, gezondheidseconoom, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- Dr. A. Steens, senior epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Waarnemers^a

- drs. M. Carpay, RIVM, Bilthoven
- E. van Daalen, MSc., VWS, Den Haag
- dr. S. Knies, Zorginstituut Nederland, Diemen
- A. Nakched, MSc., VWS, Den Haag
- prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC
- drs. J.A. van Vliet, RIVM, Bilthoven
- R. de Vos, MSc., VWS, Den Haag
- dr. J.M. van der Waal, Zorginstituut Nederland, Diemen
- Dr. L. Wijnans, CBG, Utrecht

Secretarissen

- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R. Hofman, Gezondheidsraad, Den Haag

^a Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie



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 en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. 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.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken (2023).
Den Haag: Gezondheidsraad, 2023; publicatienr. 2023/09.

Auteursrecht voorbehouden

