

---

## Samenvatting

---

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

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

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

---

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

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

---

### **Nieuwe pneumokokkenvaccins**

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

---

### **Adviesvragen**

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

---

### **Tegen welke ziektes moet pneumokokkenvaccinatie beschermen?**

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

---

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

---

### **Met de nieuwe pneumokokkenvaccins valt meer gezondheidswinst te behalen**

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

---

### **De kosten zijn relatief hoog**

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

---

---

### **Voorlopig vasthouden aan een 3+1-schema**

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

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

---

### **Monitoring blijft belangrijk**

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

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