

Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2018/05, Den Haag 28 februari 2018

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Andere mogelijke vaccinatiestrategieën	20
01 Inleiding	7	4.1 Modelleren van effecten en kosteneffectiviteit	21
1.1 Aanleiding en adviesaanvraag	8	4.2 Kinderen uitgebreider vaccineren	21
1.2 Vaccinatie tegen pneumokokken in andere landen	8	4.3 Ouderen vaccineren met PCV13	22
1.3 Werkwijze	9	4.4 Ouderen vaccineren met PPV23	22
1.4 Leeswijzer	9	4.5 Kosteneffectiviteit	25
02 Ziekte en ziektelast	10	4.6 Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen pneumokokken	26
2.1 Pathogeen, verspreiding en serotypen	11	4.7 Conclusie	27
2.2 Ziektebeeld en incidentie	12	05 Advies	28
2.3 Sterfte	14	5.1 Betere bescherming van ouderen tegen pneumokokken	29
2.4 Conclusie	14	5.2 Individueel, collectief of publiek belang?	29
03 Huidige vaccinatiestrategie pneumokokken	16	5.3 Aanbevelingen	30
3.1 Vaccins en hun werking	17	5.4 Caribisch Nederland	31
3.2 Vaccinatie van hoogerisicogroepen	18	Literatuur	32
3.3 Vaccinatie van kinderen	18	Bijlage	39
3.4 Conclusie	19	A Beoordelingskader	40



samenvatting

Veel mensen dragen pneumokokken bij zich zonder ziek te worden. De pneumokok kan echter ernstige ziekten en sterfte veroorzaken. Jonge kinderen zijn de voornaamste dragers en verspreiders van pneumokokken in de bevolking. Vooral kinderen, ouderen (vanaf 60 jaar) en mensen met een minder goed werkend immuunsysteem zijn vatbaar voor ziekte door pneumokokken. In Nederland wordt vaccinatie tegen pneumokokken aanbevolen voor mensen uit risicogroepen en kinderen. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de Gezondheidsraad gevraagd of ook ouderen tegen de pneumokok gevaccineerd zouden moeten worden. In veel EU-landen gebeurt dit al. De Commissie Vaccinaties van de raad heeft zich over deze vraag gebogen. De commissie adviseert ouderen vanaf 60 jaar vaccinatie aan te bieden met het vaccin PPV23, dat beschermt tegen 23 relatief veel circulerende serotypen van de bacterie. Vaccinatie zou iedere vijf jaar

herhaald moeten worden tot en met de leeftijd van 75 jaar.

Ziektelast door pneumokokken aanzienlijk

Pneumokokken veroorzaken ernstige en minder ernstige infecties bij ouderen. Pneumokokkenlongontsteking kan fataal verlopen, vooral bij ouderen met bijkomende aandoeningen. Longontsteking is bij ouderen het meest voorkomende ziektebeeld door pneumokokken. Van de in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een longontsteking zijn pneumokokken naar schatting bij 20 tot 30% de verwekker; jaarlijks gaat het naar schatting om 2.600 tot 5.600 65-plussers. Deze cijfers zijn met onzekerheid omgeven, omdat er een beperkte registratie bestaat van de incidentie van longontsteking in de eerste lijn en daarnaast onbekend is hoeveel van die longontstekingen veroorzaakt worden door pneumokokken. Patiënten met invasieve pneumokokkenziekte (IPD: hersenvliesontste-

king, bloedvergiftiging of invasieve longontsteking) worden vrijwel altijd opgenomen in het ziekenhuis en het beloop is vaak ernstiger dan bij een niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking. Jaarlijks krijgen naar schatting 1.800 60-plussers IPD (waarvan 80% een invasieve pneumokokkenlongontsteking betreft). Naar schatting overlijdt gemiddeld 15% van de 60-plussers die in het ziekenhuis zijn opgenomen met pneumokokkenziekte. Daarnaast hebben patiënten die pneumokokkenziekte hebben overleefd, nog jaren daarna een naar schatting 15% verhoogde kans op overlijden.

Vaccinatie van kinderen en risicogroepen: beperkte mate van bescherming voor ouderen

De huidige vaccinatie van risicogroepen van mensen met een ernstig verstoorde afweer leidt nauwelijks tot bescherming van ouderen in de bevolking. Circa 42.000 mensen krijgen jaarlijks deze vaccinatie, terwijl er alleen al ruim 200.000 zestigjarigen zijn. Bovendien biedt het vaccin dat voor deze groep gebruikt wordt geen indi-



recte bescherming aan ouderen (groepsbescherming).

De huidige vaccinatie van kinderen levert beperkte indirecte bescherming op van ouderen. Vooral jonge kinderen zijn drager van relatief grote hoeveelheden verschillende typen pneumokokken, omdat hun afweer nog niet volledig is opgebouwd. Zij zijn daarmee ook de belangrijkste bron van besmetting en verspreiding in de bevolking. Het vaccin dat bij kinderen gebruikt wordt, leidt wel tot groepsbescherming. Daarom wordt door vaccinatie van kinderen op den duur het dragerschap van de bacterietypen in het vaccin in de gehele bevolking teruggedrongen. Andere typen pneumokokken (met over het algemeen lagere ziektepotentie) nemen hun plaats in. De totale ziektelast door pneumokokken bij ouderen is door vaccinatie van kinderen iets gedaald, maar er blijft voldoende aanleiding om aanvullende maatregelen te overwegen.

Nieuwe vaccinatiestrategieën

Om ouderen beter te beschermen tegen pneumokokken zijn verschillende vaccinatiestrategieën denkbaar: ouderen zelf vaccineren met een van de hiervoor beschikbare vaccins of kinderen vaccineren tegen meer pneumokokkentypen om zo de indirecte bescherming van ouderen te vergroten. In afstemming met de commissie heeft het RIVM een kosteneffectiviteitanalyse uitgevoerd. Hieruit komt naar voren dat herhaalde vaccinatie van 60-plussers met het vaccin PPV23 een doelmatige strategie is (naast de bestaande vaccinatie van kinderen). Vergeleken met de alternatieven is deze strategie het effectiefst en kost het minst.

De commissie heeft de effectiviteit van PPV23 bij 60-plussers conservatief geschat: over een periode van vijf jaar na vaccinatie is het gemiddelde effect op IPD door de vaccintypen 37% en op pneumokokkenlongontsteking door vaccintypen 7,5%. Na vijf jaar is het vaccin uitgewerkt, maar hervaccinatie geeft opnieuw bescherming. De meeste gezondheidswinst wordt bereikt als

mensen tussen de 60 en 75 jaar iedere vijf jaar worden gevaccineerd. Vaker vaccineren wordt niet aangeraden, omdat niet valt uit te sluiten dat het vaccin dan minder effectief kan zijn (hyporesponsiviteit). De commissie legt de grens bij 75 jaar, omdat er onvoldoende bewijs is over effectiviteit bij ouderen boven de 80 en zij het aannemelijk vindt dat bij hen de effectiviteit over het algemeen beperkt zal zijn. De kosteneffectiviteit van deze strategie is relatief gunstig: de kosten bedragen minder dan € 9.000 per gewonnen levensjaar in perfecte gezondheid (QALY). In sensitiviteitanalyses bleef deze strategie nog in de meest ongunstige scenario's kosteneffectief, uitgaand van een grens van € 20.000 per QALY die in Nederland vaker is gebruikt voor preventieve interventies

Naar de effectiviteit van een andere vaccinatie, vaccinatie van ouderen met het conjugaatvaccin PCV13 (dat beschermt tegen 13 typen pneumokokken), is recent een enkele gerandomiseerde studie verschenen. Hierin was de effectiviteit 76% tegen IPD door vaccintypen, 38% tegen



pneumokokkenlongontsteking door vaccintypen en 5% tegen pneumokokkenlongontsteking ongeacht de verwekker. Dit onderzoek had bij publicatie een looptijd van vier jaar, waardoor vooralsnog onduidelijk is hoe lang de bescherming na die tijd aanhoudt. Ook is niets bekend over het eventuele effect van hervaccinatie. Verder komen sinds de studie infecties met de tien serotypen die zowel in PCV13 als in PCV10 zitten, minder vaak voor door de vaccinatie van kinderen met PCV10. De effectiviteit van vaccinatie van ouderen met PCV13 op langere termijn is op dit moment dus nog onzeker. Bovendien voorkomt vaccinatie van ouderen met PCV 13 in absolute zin minder ziekte en sterfte doordat er minder typen in het vaccin zitten. De kosteneffectiviteit van deze strategie is dan ook minder gunstig: bijna € 45.000 per QALY. In sensitiviteitanalyses is deze strategie zelfs in de meest gunstige scenario's niet kosteneffectief (uitgaand van een grens van € 20.000 per QALY).

Een andere mogelijkheid is om de indirecte bescherming van ouderen tegen pneumokokkenziekte te vergroten door kinderen te vaccineren met PCV13, dat drie vaccintypen meer heeft dan het huidige vaccin PCV10. De commissie verwacht hiervan echter niet veel winst voor ouderen. Een van de extra typen wordt in Nederland momenteel nauwelijks meer gevonden (type 6A), tegen een andere werkt het vaccin bij ouderen niet of nauwelijks (type 3) en het derde extra type levert minder indirecte bescherming op voor ouderen dan oorspronkelijk verwacht (type 19A). Bovendien is deze aanpak duur: de kosten bedragen meer dan € 80.000 per QALY. In sensitiviteitanalyses is deze strategie zelfs in de meest gunstige scenario's niet kosteneffectief (uitgaand van een grens van € 20.000 per QALY).

Wat de veiligheid betreft verschillen de strategieën niet: deze is bij allemaal goed. Geregistreerde bijwerkingen zijn vrijwel uitsluitend mild en kortdurend.

Advies

De commissie adviseert 60-plussers vaccinatie tegen pneumokokken aan te bieden met het vaccin PPV23. De eerste vaccinatie zou bij 60 jaar kunnen plaatsvinden met herhaling op 65-, 70- en 75-jarige leeftijd. Vaccinatie met PPV23 leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de sterfte en de ziektelast door pneumokokken tegen relatief geringe kosten. De commissie vindt enige overheidsbemoeienis bij deze vaccinatie op zijn plaats. Van publiek belang is geen sprake omdat er geen uitbraken zijn die het maatschappelijke leven dreigen te ontwrichten. Wel vindt de commissie dat de vaccinatie beschouwd moet worden als essentiële zorg (collectief belang), waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Zij concludeert dit omdat het nut van de vaccinatie duidelijk opweegt tegen het risico. Vaccinatie vermindert voor een individuele 60-plusser de kans op IPD of een ziekenhuisopname voor pneumokokkenlongontsteking en op sterfte door



pneumokokken. Risico's zijn er nauwelijks: de gemelde bijwerkingen zijn vrijwel uitsluitend mild en kortdurend. Om te voorkomen dat er aanmerkelijke essentiële gezondheidswinst blijft liggen, moet vaccinatie voor alle 60-plussers gelijk toegankelijk en rechtvaardig verdeeld zijn.

Collectieve financiering ligt volgens de commissie daarom voor de hand. De commissie beveelt aan de voor- en nadelen van een programmatische aanpak af te wegen. Goede informatievoorziening is volgens de commissie een vereiste bij de uitvoering. Het moet duidelijk zijn dat de vaccinatie tegen pneumokokken een aanmerkelijke, maar geen optimale bescherming biedt. Deze informatie is zowel van belang voor de bevolking als voor zorgverleners.

Verder beveelt de commissie aan de vaccinatie van kinderen en risicogroepen op de huidige manier voort te zetten. Wel zou het risicogroepenbeleid opnieuw onder de aandacht kunnen worden gebracht van de betreffende zorgverleners.



01 inleiding



1.1 Aanleiding en adviesaanvraag

De pneumokok zit veelvuldig in onze bovenste luchtwegen. Ze kunnen, vooral bij jonge kinderen, 60-plussers en anderen met een verzwakt immuunsysteem, ernstige ziekten en sterfte veroorzaken.¹ De Gezondheidsraad heeft al een aantal keer geadviseerd over pneumokokken.²⁻⁷ Dit heeft geleid tot vaccinatie van mensen uit risicogroepen en tot invoering van pneumokokkenvaccinatie voor zuigelingen in het Rijksvaccinatieprogramma. Voor vaccinatie van 65-plussers zag de raad eerder onvoldoende aanleiding, mede door onzekerheid over de vaccineffectiviteit.⁵ Inmiddels is er onder andere een Nederlandse studie (CAPiTA) gepubliceerd naar vaccinatie van 65-plussers met het 13-valente conjugaatvaccin (PCV13).⁸ Op verzoek van de voormalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) beoordeelt de Gezondheidsraad daarom nu opnieuw of het aangewezen is om ouderen te beschermen tegen pneumokokken door vaccinatie. Het advies is opgesteld door de vaste Commissie Vaccinaties van de raad en getoetst door de Beraadsgroep Volksgezondheid. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. De [adviesaanvraag](#) van de voormalige minister, de samenstelling van de [Commissie Vaccinaties](#) en de [aanbiedingsbrief](#) van de voorzitter staan op www.gezondheidsraad.nl.

Beschikbare vaccins

Er zijn verschillende vaccins tegen pneumokokken, die zich (met veel overlap) richten op verschillende typen van de pneumokok. Er zijn drie vaccins geregistreerd en verkrijgbaar op de Nederlandse markt.⁹⁻¹² Er is een conjugaatvaccin dat alleen is geregistreerd voor kinderen jonger dan vijf jaar tegen tien typen (Synflorix®, GlaxoSmithKline; verder PCV10). Er is een conjugaatvaccin tegen 13 typen (Prevenar 13®, Pfizer; verder PCV13) voor alle leeftijden. En er is een polysaccharidevaccin tegen 23 typen (Pneumovax23®, Merck Sharp & Dohme b.v., verder PPV23), dat is geregistreerd voor iedereen ouder dan 2 jaar

1.2 Vaccinatie tegen pneumokokken in andere landen

Volgens het Europese centrum voor ziektepreventie- en bestrijding ECDC worden in 27 EU-landen jonge kinderen gevaccineerd tegen pneumokokken, alleen niet in Kroatië en Estland en niet op Malta.¹³ In 23 landen worden volwassenen gevaccineerd tegen pneumokokken, waarbij de leeftijden waarop dat gebeurt verschillen. In drie van de 23 landen betreft dat alleen een aanbeveling gericht op hoogrisicogroepen: Slowakije, Zweden en Nederland. In Tsjechië is er sprake van een verplichte vaccinatie voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar, en in Slowakije is vaccinatie verplicht voor ouderen in specifieke risicogroepen. In de meeste landen wordt vaccinatie met PPV23 aangeboden, in sommige landen met PCV13 of zowel met PPV23 als PCV13 (al dan niet afhankelijk van de leeftijd).



Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties.¹⁴ Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Verdient de vaccinatie een plek in een publiek programma, is het essentiële zorg, of is er sprake van individuele zorg? Bij de bepaling welke overheidsbemoeienis aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Bijlage A bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.

1.3 Werkwijze

De commissie heeft de stand van de wetenschap opgemaakt aan de hand van relevante publicaties in wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast heeft zij gebruikgemaakt van een overzichtsrapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)¹ en van gegevens van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM), de Dutch Hospital Data (DHD) en het Centraal bureau voor de statistiek

(CBS). Ook heeft de commissie [deskundigen geraadpleegd \(een overzicht is te vinden op \[www.gezondheidsraad.nl\]\(http://www.gezondheidsraad.nl\)\)](#). Om een globale schatting te kunnen maken van de kosten en effecten van de diverse alternatieve vaccinatiestrategieën en deze onderling te kunnen vergelijken heeft het RIVM in afstemming met een werkgroep van de Commissie vaccinaties een kosteneffectiviteitanalyse uitgevoerd.¹⁵

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op de ziekte en ziektelast door pneumokokken: hoe kan deze ziekte veroorzaken en wat is de omvang van de ziektelast? Daarna bespreekt zij in hoofdstuk 3 de huidige vaccinatiestrategieën en welk effect deze hebben op de ziektelast bij ouderen. In hoofdstuk 4 volgt een bespreking van de mogelijkheden die de commissie ziet om de bescherming van ouderen tegen pneumokokken te verbeteren. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies en doet zij enkele aanbevelingen. Dit advies omvat een [achtergronddocument](#) waarin de parameters staan die gebruikt zijn in de kosteneffectiviteitsanalyse.



02 ziekte en ziektelast



Pneumokokken veroorzaken bij ouderen een aanzienlijke ziektelast door sterfte en ziekenhuisopnames voor ernstige ziektes. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie hoe pneumokokken ziekte veroorzaken en hoe vaak ziekte en sterfte voorkomen.

2.1 Pathogeen, verspreiding en serotypen

De pneumokok is een grampositieve bacterie, met de Latijnse benaming *Streptococcus pneumoniae*. Pneumokokken zijn bij ieder van ons vaak kortere of langere tijd aanwezig op het slijmvlies in de neus-keelholte, meestal zonder daarbij ziekte te veroorzaken (asymptotisch dragerschap).¹⁶⁻¹⁸

Van de pneumokok zijn op basis van verschillen in het suikerkapsel ruim 90 zogenoemde serotypen of kortweg typen bekend. Rond de 18% van de pneumokokken die worden gekweekt uit de neus en keel heeft geen kapsel. Ze zijn daardoor niet typeerbaar, maar leiden ook vrijwel niet tot ernstige ziekte. De mate waarin de gekapselde typen 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. Ook dragen zij over het algemeen veel bacteriën (hoge dichtheid) en meer dan de helft blijkt 2 tot 6 typen tegelijkertijd te dragen.¹⁹ Dat maakt dat zij

de belangrijkste verspreiders zijn van pneumokokken in de bevolking. Omdat dragerschap bij ouderen minder voorkomt dan bij kinderen en bij hen de dichtheid van pneumokokken veel lager is, wordt verondersteld dat zij weinig bijdragen aan de verspreiding en overdracht van pneumokokken naar anderen.

De verschillende serotypen van de pneumokok vertonen verschillen in frequentie en duur van dragerschap en in virulentie. Er zijn serotypen die slechts korte tijd in de neus en keel gedragen worden en relatief snel invasief kunnen worden (hoge *case-carrier ratio* of patiënt-dragerverhouding). Ook zijn er serotypen die langdurig dragerschap geven, vaak worden aangetroffen bij kweken van de neus-keelholte, maar relatief weinig ziekte veroorzaken (lage patiënt-dragerverhouding). Omdat typen met een lage patiënt-dragerverhouding veel circuleren (hoog dragerschap), zijn toch juist die typen verantwoordelijk voor een groot deel van alle pneumokokkenziekte.

Als door vaccinatie het dragerschap van de typen in het vaccin afneemt, nemen andere typen hun plaats in. Dat wordt typevervanging genoemd. Voor pneumokokken geldt dat door typevervanging het totale dragerschap bij gevaccineerde kinderen niet of nauwelijks afneemt.^{18,20} Er zijn enige aanwijzingen dat vaccinatie ook kan leiden tot dragerschap van andere potentieel ziekmakende bacteriën zoals *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus*.²¹⁻²³ De meest ziekmakende en vaakst voorkomende



typen pneumokokken (bij kinderen) zijn opgenomen in de vaccins. Zelfs als de typevervanging volledig is, is daarom netto toch gezondheidswinst te verwachten.

Door groepsbescherming profiteren ouderen indirect van de vaccinatie van kinderen. Omdat kinderen de belangrijkste dragers zijn, verdwijnen namelijk typen die bij hen niet meer voorkomen (grotendeels) uit de gehele populatie. Vooral bij ouderen wordt door typevervanging het indirecte effect op pneumokokkenziekte voor een belangrijk deel (maar niet geheel) teniet gedaan. Bij ouderen veroorzaken ook deze andere typen vaak pneumokokkenziekte. Bij kinderen blijft de netto ziekte winst na vaccinatie hoog, bij ouderen is deze beduidend beperkter.

2.2 Ziektebeeld en incidentie

Er zijn twee typen ziektebeelden door pneumokokken: invasieve infecties en respiratoire niet-invasieve infecties.^{1,3} Patiënten met invasieve infecties door pneumokokken (pneumonie met positieve bloedkweek, sepsis, meningitis) worden nagenoeg altijd opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten met niet-invasieve infecties door pneumokokken, zoals pneumokokkenlongontsteking, worden ook vaak opgenomen in het ziekenhuis. Niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking is bij ouderen het meest voorkomende ziektebeeld. Voor zowel invasieve als niet-invasieve pneumokokkeninfecties geldt dat patiënten als gevolg daarvan kunnen komen

te overlijden. Volgens de commissie kan daarnaast het verlies aan kwaliteit van leven door pneumokokkenziekte aanzienlijk zijn.

2.2.1 Invasieve pneumokokkenziekte

Bij invasie van de pneumokok in bijvoorbeeld de bloedbaan spreekt men van invasieve pneumokokkenziekte (*invasive pneumococcal disease of IPD*). Als pneumokokken zich vanuit de neus-keelholte naar het bloed weten te verspreiden heet dat bacteriëmie. Een bacteriëmie kan leiden tot een bloedvergiftiging (sepsis), of in de hersenvliezen tot meningitis. Veel zeldzamer zijn invasieve pneumokokkeninfecties in andere organen van het lichaam, zoals artritis, endocarditis en peritonitis. Bij ouderen treedt een invasieve infectie vaak op bij een ernstig verlopende pneumokokkenlongontsteking.

Het ziektebeeld is onder andere afhankelijk van de leeftijd. Bij 60-plussers gaat het bij IPD in 80 tot 85% van de gevallen om een invasieve pneumonie en bij 10% om een meningitis. Bij jonge kinderen komen meningitis en sepsis beduidend vaker voor (70-75%) dan invasieve pneumonie. Patiënten met IPD zijn vrijwel altijd opgenomen in het ziekenhuis en de behandeling bestaat uit orale of intraveneuze toediening van antibiotica, zo nodig aangevuld met andere ondersteunende maatregelen (waaronder beademing). Van de IPD-patiënten belandt 20 tot 25% op de intensive care.²⁴

Op jong volwassen leeftijd is de kans op pneumokokkenziekte laag, maar met het stijgen van de leeftijd neemt deze kans toe doordat de afweer



afneemt (immunosenescentie). Behalve de leeftijd zijn er ook andere factoren die ouderen kwetsbaar kunnen maken en daarmee vatbaarder voor IPD.²⁵ Zo treedt IPD vaker op bij ouderen met een of meer bijkomende aandoeningen, zoals aandoeningen van de longen (COPD), hart- en vaatziekten, dementie en nierziekten. Daarnaast hebben mensen met verminderde afweer door bijvoorbeeld een miltverwijdering, aan bloed gerelateerde kanker en nierfalen een grotere kans op IPD. Ook de kans op overlijden door IPD neemt toe met de leeftijd en als sprake is van bijkomende aandoeningen.

Van de 60-plussers krijgen er per jaar ongeveer 1.800 IPD.¹ In absolute aantallen ligt de piek tussen de 65- en 80-jarige leeftijd. Na invoering van de zuigelingenvaccinatie met de conjugaatvaccins is de incidentie onder de 60-plussers gedaald tot circa 45 per 100.000. Ondanks deze indirecte bescherming van ouderen, is door de vergrijzing het absolute aantal IPD-gevallen onder ouderen gestegen.

2.2.2 Niet-invasieve pneumokokkenziekte

Bij de niet-invasieve pneumokokkenziekte kan het gaan om relatief milde infecties vanuit de neus-keelholte naar de slijmvliezen van de (verdere) luchtwegen. Het kan dan gaan om middenoorontsteking (otitis media), ontsteking van de neusbijholten of voorhoofdsholten (bijholteontsteking of sinusitis) of bronchitis. De pneumokokkenlongontsteking heeft een ernstiger beloop en is het meest voorkomende ziektebeeld door pneumokokken bij ouderen.

Net als bij IPD neemt de kans op pneumokokkenlongontsteking en de kans op een ernstiger beloop toe met de leeftijd, bij meer algemene kwetsbaarheid en bij patiënten met comorbiditeit, zoals COPD-patiënten. Ook rokers en patiënten die recent bijvoorbeeld een influenza-infectie hebben doorgemaakt, zijn kwetsbaarder en hebben een grotere kans om een pneumokokkenlongontsteking te krijgen.

Er zijn meerdere verwekkers van longontsteking (pneumonie, *community acquired pneumonia* of CAP), pneumokokken veroorzaken slechts een deel van alle longontstekingen. Behandeling van een longontsteking gebeurt meestal met behulp van antibiotica. Bij een mild ziektebeeld zal een antibioticum met een breed spectrum (veelal amoxicilline) worden voorgeschreven, zodat het effectief kan zijn ongeacht de verwekker van de infectie. Reageert de patiënt daar goed op, dan is volgens de NHG-standaard diagnostiek naar de verwekker niet nodig. Diagnostiek gebeurt dan ook zelden. Naarmate een longontsteking ernstiger verloopt zal er vaker diagnostiek worden gedaan naar de verwekker en kan een specifiek antibioticum geïndiceerd zijn. Het kan zijn dat de patiënt met longontsteking moet worden opgenomen in het ziekenhuis, dat is bij ouderen regelmatig het geval. Ook bij een ziekenhuisopname levert diagnostiek niet altijd een verwekker op.

Incidentie

De schatting van de incidentie van longontsteking in de huisartsenpraktijk is onzeker en dat geldt nog sterker voor pneumokokkenlongontsteking. Dit



komt doordat er een beperkte registratie bestaat van de incidentie van longontsteking in de eerste lijn en daarnaast onbekend is hoeveel van die longontstekingen veroorzaakt worden door pneumokokken. Nederland kent geen landelijk dekkend registratiesysteem voor luchtweginfecties. Er zijn wel verschillende huisartsregistraties die een deel van de Nederlandse bevolking dekken, waaronder de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn (NIVEL). Het NIVEL registreert sinds 2007 via peilstations van huisartsen het aantal patiënten met een klinische diagnose pneumonie – zonder onderscheid naar de verwekker. In 2016 waren de resultaten volgens NIVEL gebaseerd op 40 rapporterende peilstations. Het NIVEL rapporteert in 2015-2016 een incidentie van 1.750 gevallen van longontsteking per 100.000 patiënten per jaar in de huisartspraktijk.¹ Onder 65-plussers is dat 4.100 per 100.000, oftewel in totaal 123.000 patiënten. Hoeveel hiervan worden veroorzaakt door pneumokokken is moeilijk te schatten. In twee vrij kleine Nederlandse studies bij de huisarts varieerde het percentage van 0-6 procent.²⁶

De schatting van de incidentie van patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen met een longontsteking is beter, omdat die gedaan kan worden op basis van de opnameregistratie van de Nederlandse ziekenhuizen (DHD): tussen de 13.000 en 19.000 van de 65-plussers per jaar.²⁷ Wel geldt ook voor die patiënten dat het aandeel dat wordt veroorzaakt door pneumokokken alleen indirect geschat kan worden, omdat geen diagnostiek naar de verwekker wordt gedaan of omdat dit geen uitsluitel over de verwekker oplevert. In dit advies gaat de commissie uit van

ziekenhuisopnames voor longontsteking en hanteert zij de schatting dat 20 tot 30% daarvan door pneumokokken komt.^{1,8,28,29} Het gaat dan om gemiddeld 2.600 tot 5.600 ziekenhuisopnames per jaar van 65-plussers met een pneumokokkenlongontsteking.

2.3 Sterfte

De sterfte aan IPD bedraagt naar schatting 17% onder 60-plussers en voor pneumokokkenlongontsteking naar schatting 14%.¹

Patiënten die pneumokokkenziekte hebben overleefd, hebben nog jaren daarna een verhoogde kans op overlijden.³⁰⁻³² Recent is een Nederlandse studie uitgevoerd met 228 IPD patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar. Van alle IPD-patiënten (gemiddeld 64 jaar) die de eerste 30 dagen overleefden, stierf (ongeacht de oorzaak) binnen vijf jaar 40%, vergeleken met 25% in een vergelijkbare groep mensen zonder IPD.³⁰ Voor patiënten die met pneumokokkenlongontsteking zijn opgenomen in het ziekenhuis is een jarenlange oversterfte minder duidelijk, maar zijn daar ook aanwijzingen voor.^{31,32}

2.4 Conclusie

Pneumokokken veroorzaken bij ouderen een aanzienlijke ziektelast. Jaarlijks worden naar schatting 2.600 tot 5.600 65-plussers in het ziekenhuis opgenomen met een pneumokokkenlongontsteking. Daarnaast liggen jaarlijks ongeveer 1.800 60-plussers met IPD in het ziekenhuis. Naar schatting overlijdt gemiddeld 15% van de patiënten die met pneumokok-



kenziekte zijn opgenomen in het ziekenhuis. Daarnaast hebben patiënten die pneumokokkenziekte hebben overleefd, nog jaren daarna een naar schatting 15% verhoogde kans op overlijden.



03 huidige vaccinatiestrategie pneumokokken



De huidige strategieën om risicogroepen en jonge kinderen te vaccineren tegen pneumokokken leiden tot een beperkte vermindering van de ziektelast bij ouderen. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie de beschikbare vaccins, de doelgroepen van het huidige vaccinatiebeleid en de effectiviteit daarvan bij ouderen.

3.1 Vaccins en hun werking

Voor het vaccineren tegen pneumokokken zijn twee groepen vaccins beschikbaar: de polysacharidevaccins en de conjugaatvaccins.

3.1.1 Polysacharidevaccin

Met polysachariden van het kapsel van pneumokokken als antigeen zijn over de tijd verschillende vaccins ontwikkeld. Het eerste daarvan, met 14 verschillende antigenen (vaccintypen), werd in 1977 geregistreerd voor primaire preventie van een pneumokokkenlongontsteking. Sinds 1983 zijn polysacharidevaccins op de markt met 23 serotypen (PPV23), waarvan PneumoVax® in Nederland wordt voorgeschreven voor specifieke risicogroepen.⁷ PPV23 is relatief goedkoop, mede omdat het al zo lang op de markt is. Op medicijnkosten.nl bedragen de kosten € 21,20 per dosis.³³ Belangrijk nadeel is dat PPV23 alleen werkt bij voldoende activiteit van het immuunsysteem. Bij kinderen tot twee jaar is het immuunsysteem nog niet voldoende ontwikkeld en werken polysacharidevaccins niet voldoende beschermend. Ook bij immuungecompromitteerden is de werking minder goed en verder kan de effectiviteit van het vaccin dalen naarmate de

afweer verslechtert, zoals met het stijgen van de leeftijd. Daarbij stimuleert PPV23 geen helper-T-cellen en wekt daarom geen immunologisch geheugen op met nieuwe geheugen-B-cellen, waardoor de beschermingsduur beperkt is.

3.1.2 Conjugaatvaccin

In conjugaatvaccins tegen pneumokokken zijn de polysachariden van het kapsel van de pneumokokkentypen gekoppeld aan een dragereiwit.³ Dit zorgt ervoor dat B-cellen worden geactiveerd tot antistofproductie met behulp van ook geactiveerde T-cellen. Al op jonge leeftijd kunnen zo niet alleen beschermende IgG-antistoffen geproduceerd worden, maar wordt immunologisch ook geheugen opgewekt met B-cellen. Daarom werken conjugaatvaccins wel bij jonge kinderen en is de beschermingsduur langer dan bij de polysacharidevaccins.³⁴

Het eerste conjugaatvaccin bevatte zeven typen (Prevenar® van de firma Pfizer; verder PCV7).¹⁴ Het is nu niet meer op de markt, omdat de fabrikant het volledig heeft vervangen door een vaccin met dertien typen (PCV13). Na PCV7 en voor PCV13 werd ook een vaccin op de markt gebracht met tien typen (PCV10). De verschillen tussen PCV13 en PCV10 zijn overigens niet beperkt tot het aantal typen dat in het vaccin zit, er zijn bijvoorbeeld ook verschillen in de dragereiwitten van het pneumokokken eiwitconjugaat. De geregistreerde kosten van PCV10 zijn € 60,56 per dosis en van PCV13 € 72,67 per dosis.³³



3.1.3 Vaccins in ontwikkeling

In 2013 rapporteerde de Gezondheidsraad over de ontwikkeling van nieuwe vaccins, in het bijzonder eitwitvaccins en heelcelvaccins.¹⁴ Deze zouden in potentie een algemenere typeonafhankelijke werking hebben, dit in tegenstelling tot zowel de polysacharide- als de conjugaatvaccins. Dat kan gunstig zijn als daarmee typevervanging (grotendeels) tot het verleden behoort. Omdat er naar verwachting de komende jaren nog geen nieuwe vaccins op de markt zullen komen, gaat de commissie in dit advies verder niet op die ontwikkelingen in.^{35,36}

3.2 Vaccinatie van hoogrisicogroepen

In 1982 adviseerde de Gezondheidsraad om hoogrisicogroepen te vaccineren tegen pneumokokken met PPV23.⁷ Vaccinatie van deze hoogrisicogroepen wordt (onder voorwaarden) vergoed vanuit de basiszorgverzekering.³³ In 2003 bevestigde de raad de relevantie van een risicogroepenbeleid.⁵ De raad deed een harde aanbeveling voor vaccinatie van groepen met een zeer hoog sterfterisico. Dit betreft mensen zonder milt (asplenie), met sikkelcelziekte of met lekkage van hersenvocht. Voor andere groepen beval hij aan vaccinatie te overwegen. Dat betreft mensen met de ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin lymfoom, hiv, myeloom, chronische lymfatische leukemie, auto-immuunziekten, immunosuppressieve therapie, nierziekten, alcoholisme, beenmergtransplantatie of orgaantransplantatie. De raad vond vaccinatie van mensen met diabetes mellitus of een chronische ziekte van hart of longen niet geïndiceerd,

maar adviseerde hiernaar nader onderzoek te doen.⁵

Het aantal patiënten in Nederland met een harde indicatie voor vaccinatie tegen pneumokokken is beperkt en wordt geschat op minder dan 5.000 mensen.^{5,37} Hoeveel mensen behoren tot de groepen bij wie vaccinatie te overwogen is, is niet bekend. Uit de gegevens uit 2016 van de GIP-databank van het Zorginstituut blijkt dat PPV23 in dat jaar 41.541 keer werd voorgeschreven.³⁸ Uit de registratie valt niet af te leiden welke medische achtergrond deze patiënten hebben. Ook de leeftijden zijn niet bekend. Wel is duidelijk dat het totaal aantal voorschriften laag is op het totaal aantal ouderen (er zijn alleen al ruim 200.000 mensen van 60 jaar oud).³⁹ Dat betekent dat vaccinatie van risicogroepen niet noemenswaardig bijdraagt aan de bescherming van ouderen tegen pneumokokkenziekte.

3.3 Vaccinatie van kinderen

In Nederland worden zuigelingen vanaf 2006 binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gevaccineerd tegen pneumokokken. Dit volgde op adviezen van de Gezondheidsraad uit 2001 en 2005.^{4,6} Er was toen maar één vaccin beschikbaar: PCV7. Rond 2010 moest PCV7 vervangen worden. Daarvoor bestonden toen twee opties: PCV10 en PCV13. De Gezondheidsraad achtte in 2010 beide vaccins geschikt voor het beschermen van jonge zuigelingen in het RVP en sprak vanwege de drie extra typen in PCV13 een lichte voorkeur uit voor PCV13.³ Op basis van een aanbestedingsprocedure worden sinds 2011 zuigelingen gevaccineerd met PCV10.



Met het vaccineren van kinderen is het dragerschap en de verspreiding van de 10 vaccintypen in de bevolking afgenomen en komt ziekte door deze typen weinig meer voor. Er is wel sprake van (bijna) volledige typevervanging van het dragerschap bij kinderen. Omdat de niet-vaccintypen bij kinderen veel minder vaak ziekte veroorzaken, is bij kinderen het netto-effect op pneumokokkenziekte groot.³ Vaccinatie van kinderen leidt indirect ook bij ouderen tot gunstige effecten. Daardoor is bij 60-plussers de jaarlijkse incidentie van IPD teruggelopen van 53 per 100.000 naar een (sinds enige jaren stabiele) incidentie van 45 per 100.000.¹ Kinderen verspreiden nu vrijwel geen vaccintypen meer, maar wel de vervangende niet-vaccintypen. Ouderen zijn echter ook zeer vatbaar voor deze niet-vaccintypen die bij hen ook ziekte veroorzaken. Bij ouderen is daarom het netto beschermend indirect effect van de vaccinatie van kinderen beperkt.

3.4 Conclusie

Vaccinatie van risicogroepen heeft geen effect op de bescherming van ouderen in het algemeen tegen ziekte door pneumokokken. Vaccinatie van kinderen leidt wel tot indirecte bescherming van ouderen tegen vaccintypen. De commissie vindt de resterende ziektelast onder ouderen door vervangende typen hoog genoeg om aanvullende interventies te rechtvaardigen.



04 andere mogelijke vaccinatiestrategieën



Uit een vergelijking van diverse vaccinatiestrategieën komt naar voren dat vaccinatie van ouderen met PPV23 op de leeftijd van 60, 65, 70 en 75 jaar de doelmatigste strategie is: deze levert de meeste gezondheidswinst op tegen de geringste kosten. Dat leidt de commissie af uit de vergelijking van mogelijke vaccinatiestrategieën die zij in dit hoofdstuk bespreekt: vaccinatie van kinderen met PCV13 in plaats van PCV10, vaccinatie van ouderen met PCV13 of vaccinatie van ouderen met PPV23.

4.1 Modelling van effecten en kosteneffectiviteit

De nadruk ligt in dit hoofdstuk op de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de verschillende strategieën. Het RIVM heeft ten behoeve van de vergelijking van de mogelijke vaccinatiestrategieën een kosteneffectiviteitsmodel ontwikkeld en geanalyseerd.¹⁵ In het model is waar mogelijk gebruik gemaakt van Nederlandse epidemiologische schattingen. De aannames over de ziektelast, zoals verwoord in hoofdstuk 2, zijn verwerkt in het model. In dit hoofdstuk werkt de commissie in de volgende drie paragrafen de aannames over de effectiviteit van de verschillende mogelijke aanvullende vaccinatiestrategieën uit, waarna zij in paragraaf 4.5 de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse bespreekt. Om een evenredige vergelijking van de gemodelleerde strategieën te bereiken, heeft de commissie ervoor gekozen bij de aannames uit te gaan van conservatieve schattingen. De commissie verwacht daarom dat in de praktijk een hogere effectiviteit en kosteneffectiviteit haalbaar zijn dan in de studie worden

gerapporteerd. Een overzicht van de in de kosteneffectiviteitsanalyse toegepaste inputparameters staan in [het achtergronddocument](#) dat te vinden is op www.gezondheidsraad.nl.¹⁵

4.2 Kinderen uitgebreider vaccineren

Kinderen vaccineren met PCV13 in plaats van PCV10 kan via indirecte bescherming extra gezondheidswinst bij ouderen opleveren. Volgens de huidige gegevens voorkomt het een extra aantal gevallen van IPD en sterfgevallen. Het additionele indirecte effect voor ouderen van PCV13 vergeleken met PCV10 is echter beperkt.

4.2.1 Vaccin met meer typen

Het lijkt een logisch alternatief om kinderen uitgebreider te vaccineren tegen pneumokokken. Kinderen zijn immers de belangrijkste dragers en verspreiders van de bacterie. Worden zij gevaccineerd met een vaccin waarin meer typen zitten dan het huidige PCV10, dan kunnen indirect ook alle ouderen vrijwel direct beter beschermd worden. Vaccinatie met PPV23 is voor jonge kinderen geen optie. PPV23 geeft geen immunologisch geheugen en heeft nauwelijks invloed op dragerschap. Er ontstaat dan dus geen groepsbescherming waar de ouderen van kunnen profiteren. Daarbij kan dit type vaccin bij kinderen jonger dan 2 jaar nog geen immuniteit opwekken.

Vaccinatie met PCV13 is bij kinderen jonger dan 2 jaar wel mogelijk.



Vergeleken met PCV10 zitten daar drie extra typen in. Het effect van PCV10 en PCV13 is niet beperkt tot kinderen, indirect profiteren ook de ouderen van de groepsbescherming.

4.2.2 Vaccineffectiviteit

Ten opzichte van PCV10 zou PCV13 ook beschermen tegen de serotypen 3, 6A en 19A. Daarbij geeft PCV13 kruisbescherming tegen serotype 6C via serotype 6A, een type dat relatief weinig ziekte geeft.^{1,40} De indirecte bescherming van PCV13 voor ouderen blijkt echter niet aan de oorspronkelijke verwachtingen te voldoen. Nieuwe gegevens wijzen uit dat ook de extra indirecte bescherming tegen IPD tegenvalt. Type 6A is al grotendeels van het toneel verdwenen vanwege kruisactiviteit van PCV7 en PCV10.^{1,40} Vaccinatie met PCV13 lijkt ouderen niet of nauwelijks tegen type 3 te beschermen.⁴¹ Tegen type 19A leek het vaccin oorspronkelijk goede indirecte bescherming te bieden, maar het effect lijkt nu rond de 40% te stagneren.

Al met al is vergeleken met PCV10, het additionele indirecte effect van PCV13 op de bescherming van ouderen beperkt.

4.3 Ouderen vaccineren met PCV13

Ouderen vaccineren met PCV13 levert gezondheidswinst op door voorkomen gevallen van IPD, ziekenhuisopnames voor pneumokokkenlongontsteking en door sterftereductie.

4.3.1 De CAPiTA-studie

Ouderen kunnen gevaccineerd worden met PCV13. Recent is de zogenoemde CAPiTA-studie gepubliceerd: een door de fabrikant gefinancierde Nederlandse gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde studie met 84.496 65-plussers en een follow-up van bijna vier jaar.⁸ Het is vooralsnog de enige gerandomiseerde studie met PCV13 bij ouderen.

De commissie gaat bij de beoordeling van CAPiTA uit van de zogenoemde *modified intention to treat* vaccineffectiviteit, omdat met een *per protocol* analyse de effectiviteit kan worden overschat. De studie liet gedurende vier jaar een vaccineffectiviteit van 76% (95%BI: 46-90) zien tegen IPD veroorzaakt door vaccintypen. De effectiviteit tegen pneumokokkenlongontsteking door vaccintypen bedraagt 38% (95%BI: 14-55). Tegen longontsteking ongeacht de verwekker had het vaccin een effectiviteit van 5% (95%BI: -5 tot 14). De follow-up van CAPiTA was bijna vier jaar en het is daarom vooralsnog onbekend wat de vaccineffectiviteit daarna is.

Verder zijn de tien serotypen van dit vaccin die ook in PCV10 zitten, sinds de studie verder afgenomen door de vaccinatie van kinderen met PCV10. Volgens de commissie concluderen de auteurs terecht dat in de studie vaccinatie van ouderen met PCV13 effectief is om zowel IPD als pneumokokkenlongontsteking door vaccintypen te voorkomen.

4.4 Ouderen vaccineren met PPV23

PPV23 is geregistreerd voor vaccinatie van iedereen ouder dan 2 jaar. Hoewel de effectiviteit en de beschermingsduur niet optimaal zijn, leidt



vaccinatie tot een aanzienlijke reductie van sterfte en ziekte door pneumokokken.

4.4.1 Vaccineffectiviteit

Er zijn diverse gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van polysacharidevaccins. Voor een groot deel hiervan is onbekend in hoeverre er sprake is van vertekening van de onderzoeksresultaten. Ook gaat het niet altijd om een vaccin met 23 serotypen.⁴² Daardoor zijn de onderzoeksresultaten lastig te interpreteren en is de effectiviteit moeilijk te schatten. Daarom heeft de commissie zich gericht op de meta-analyse van Falkenhorst, die voor vier RCT's het risico op vertekening laag inschat.⁴³ In de analyse zijn vier RCT's, vijf cohortstudies, drie patiëntcontrolestudies en drie patiënt-patiëntstudies (indirecte cohortmethode) ingesloten.⁴⁴⁻⁵⁹ Voor IPD waren er drie RCT's, drie cohortstudies, drie patiënt-controlestudies en vier patiënt-patiëntstudies met lage bias. Voor pneumokokkenlongontsteking konden twee RCT's en twee cohortstudies met lage bias geanalyseerd worden. De vaccineffectiviteit tegen IPD en ziekenhuisopnames voor pneumokokkenlongontsteking lijkt in de RCT's hoger dan in de observationele studies. Waarschijnlijk komt dat vooral doordat de beschermingsduur van PPV23 beperkt is en dat de follow-up in de RCT's beduidend korter was dan in de observationele studies. De effectiviteit is het hoogst vlak na vaccinatie en neemt daarna snel af.

De vaccineffectiviteit van PPV23 tegen IPD (ongeacht het serotype) werd in de vier RCT's (met in totaal 29.218 deelnemers) geschat op 73% in het eerste jaar na vaccinatie (95%BI: 8-92).^{44,52,54} In de drie cohortstudies (met 237.118 deelnemers) kwam deze na 3 jaar op 45% (95%BI: 15-65).^{50,53,57}

In de patiënt-patiëntstudies met in totaal 3.437 patiënten was de vaccineffectiviteit van PPV23 tegen IPD door de vaccintypen 37% (95%BI: 27-45) over een looptijd van 5 jaar.^{45,47,55,58,59}

De vaccineffectiviteit van PPV23 tegen pneumokokkenlongontsteking werd in de twee RCT's met 1.602 deelnemers geschat op 64% (95%BI: 35-80).^{44,52} In twee cohortstudies met in totaal 109.938 deelnemers werd de vaccineffectiviteit geschat op 48% (95%BI: 25-63).^{53,57}

In geen van de RCT's is de populatie representatief voor de gehele Nederlandse populatie ouderen, omdat de onderzoekspopulaties relatief gezond zijn. Voor de cohortstudies zijn de populaties tot op zeker hoogte representatief. De leeftijd was in de studies veelal beperkt tot ouderen van 65 jaar en ouder en het merendeel was tussen de 65 en 75 jaar oud. Een ander nadeel is dat de statistische onzekerheid over de vaccineffectiviteit van PPV23 groot blijft (er zijn brede betrouwbaarheidsintervallen). Verder is de beschermingsduur waarschijnlijk kort; onbekend is hoe kort precies. De effectiviteit van PPV23 tegen ziekte door pneumokokken blijft daardoor omstreden, vooral tegen pneumokokkenlongontsteking. Gezien deze onzekerheden kiest de commissie een conservatieve schatting voor zowel



de vaccineffectiviteit als de beschermingsduur. Voor de beschermingsduur gaat zij uit van maximaal vijf jaar en een lineaire afname naar nul. De gemiddelde vaccineffectiviteit voor vaccintype IPD is dan over de beschermingsduur van 5 jaar 37%. Voor pneumokokkenlongontsteking door vaccintypes zijn geen goede gegevens voor handen, maar heeft de commissie deze in afstemming met het RIVM berekend. Voor longontsteking ongeacht de verwekker heeft de commissie verondersteld dat de effectiviteit van PPV23 en PCV13 gelijk zijn: 5%. De commissie heeft vervolgens omgerekend dat na vaccinatie met PPV23 de vaccineffectiviteit tegen pneumokokkenlongontsteking door vaccintypes 19,6% is en gemiddeld 7,5% over een beschermingsduur van 5 jaar.

Algemeen neemt de afweer tegen infecties af met de leeftijd (immunosenescentie) en daarom zal naar verwachting ook de effectiviteit van vaccinatie afnemen. Onbekend is vanaf welke leeftijd het effect relevant afneemt (met hoeveel procent per jaar) en dus ook wat er per saldo overblijft van het effect. In de studies zijn 80-plussers veelal niet gevaccineerd of ondervertegenwoordigd en over die leeftijdsgroep zijn er dus niet of nauwelijks gegevens over de vaccineffectiviteit. De commissie had onvoldoende gegevens over het effect van vaccinatie na de leeftijd van 80 jaar.

4.4.2 Vaccineffectiviteit van PPV23 bij ouderen met comorbiditeit

Met het stijgen van de leeftijd neemt het aantal mensen met een chronische aandoening toe tot ongeveer de helft van de ouderen. Hierbij gaat

het vooral om diabetes, COPD en hartvaatziekten. Een vrij groot deel van deze ouderen heeft last van meerdere chronische aandoeningen (multimorbiditeit). In een door de farmaceut Pfizer gesponsorde literatuurstudie vonden de auteurs in negen studies dat ouderen die zowel last hadden van diabetes, als van chronische hartziekten, als van COPD gemiddeld een meer dan 7,5 (range 2-27) keer hogere kans hadden op longontsteking ongeacht de verwekker.⁶⁰ Sommige chronische aandoeningen kunnen los van de leeftijd een negatief effect hebben op de afweer en dus mogelijk ook op de vaccineffectiviteit. In 2017 heeft de *Cochrane collaboration* een meta-analyse uitgevoerd van de werkzaamheid van vaccinatie met PPV23 tegen longontsteking onder mensen met COPD met 12 RCT's met in totaal 2.171 COPD-patiënten.⁶¹ De effectiviteit tegen longontsteking (ongeacht de verwekker) was 38% over een looptijd na vaccinatie die uiteenliep van een 0,5 tot 4 jaar met een gemiddelde van 14 maanden. Aangezien COPD comorbiditeit van de ademhalingsorganen betreft, verwacht de commissie dat de vaccineffectiviteit bij andere chronische aandoeningen, zoals diabetes en hartvaatziekten, vergelijkbaar zal zijn. Wel geldt – evenals voor de algemene bevolking – dat de onzekerheid over de vaccineffectiviteit van PPV23 onder patiënten met COPD groot is. De commissie vindt het al met al aannemelijk, dat de effectiviteit van PPV23 op opnames door pneumokokkenlongontsteking van de vaccintypen bij ouderen met een chronische aandoening niet relevant lager is dan bij ouderen zonder chronische aandoening.



4.4.3 Hyporesponsiviteit

Er zijn aanwijzingen dat de respons van het immuunsysteem op PPV23 kan dalen bij herhaald vaccineren (serologische hyporespons). In dat geval zou hervaccinatie keer op keer minder effectief zijn. De aanwijzingen hiervoor zijn echter beperkt tot hervaccinatie binnen enkele maanden na de primaire vaccinatie. Jaren na de vorige vaccinatie lijkt er geen noemenswaardige hyporesponsiviteit op te treden.⁶²

4.5 Kosteneffectiviteit

Zoals beschreven heeft de commissie in een kosteneffectiviteitanalyse een conservatieve schatting gemaakt van de kosten en effecten van de verschillende vaccinatiestrategieën en deze onderling vergeleken. De belangrijkste uitkomsten worden in deze paragraaf besproken, uitgebreidere gegevens zijn te vinden in de kosteneffectiviteitanalyse van het RIVM.¹⁵

4.5.1 Resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse

Samengevat is het volgens de commissie doelmatig om (naast de bestaande vaccinatie van kinderen met PCV10) ouderen vanaf de leeftijd van 60 jaar ieder 5 jaar te vaccineren met een laatste keer op 75-jarige leeftijd. Conservatief geschat voorkomt deze strategie per jaar gemiddeld 36 sterfgevallen, 173 gevallen van IPD en 137 ziekenhuisopnames voor pneumokokkenlongontsteking. Iedere hervaccinatie met PPV23 heeft een

grotere opbrengst dan de vorige vaccinatie, omdat de kans op sterfte en ziekte door pneumokokken toeneemt met de leeftijd. Daarbij is de aanname dat proportioneel de vaccineffectiviteit tot en met de leeftijd van 75 jaar gelijk blijft. De ICER van deze vaccinatiestrategie vergeleken met de huidige situatie (vaccinatie van kinderen met PCV10) bedraagt € 8.605 per QALY. In Nederland is € 20.000 per QALY een vaker gebruikte referentiewaarde voor preventieve interventies. Daar blijft deze vaccinatiestrategie zelfs in het ongunstigste scenario onder.¹⁵

De alternatieve vaccinatiestrategieën leveren volgens de commissie minder gezondheidswinst op, ze kosten meer per QALY en meer dan de eerder genoemde referentiewaarde.¹⁵ Eenmalige vaccinatie van ouderen op 65-jarige leeftijd met PCV13 (vergeleken met de bestaande vaccinatie van kinderen met PCV10) leidt per jaar gemiddeld tot een reductie van 11 sterfgevallen, 41 gevallen van IPD, 45 ziekenhuisopnames voor pneumokokkenlongontsteking. De ICER vergeleken met de huidige situatie, bedraagt € 44.028 per QALY. Vaccinatie van kinderen met PCV13 in plaats van met PCV10 om indirect alle ouderen te beschermen, zou leiden tot 7 voorkomen sterfgevallen en 33 voorkomen gevallen van IPD. De ICER vergeleken met de huidige situatie bedraagt € 82.425 per QALY. Zelfs in de meest gunstige scenario's bereiken de alternatieve vaccinatiestrategieën niet de referentiewaarde.



4.5.2 De kosteneffectiviteit vergeleken met de internationale literatuur

Internationale vergelijkingen van de kosteneffectiviteit worden belemmerd door verschillen in aannames over zowel de kosten als de effecten. Niettemin heeft de commissie de modeluitkomsten wel vergeleken met uitkomsten in de internationale literatuur.⁶³⁻⁶⁸ Daarin worden verschillende alternatieven met elkaar vergeleken, die deels overeen komen met de alternatieven die de commissie heeft laten doorrekenen. Zij bespreekt de studies hier niet in detail, maar constateert dat haar conclusie dat vaccinatie met PPV23 doelmatig is wordt ondersteund door recente studies uit Duitsland, België, de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Australië en Korea.

4.6 Aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen pneumokokken

Bij de weging van de aanvaardbaarheid van de vaccinatie tegen pneumokokken staat voor de commissie de nut-risicoverhouding centraal: het nut moet duidelijk opwegen tegen de risico's voor de gevaccineerde mensen. Mensen hebben nut van vaccinatie als zij zonder de vaccinatie ziek zouden zijn geworden door een infectie die veroorzaakt wordt door de verwekker waartegen de vaccinatie werkt.

Alle besproken vaccinatiestrategieën tegen pneumokokken leiden tot een daling van de ziektelast bij ouderen (zie 4.5.1). Voor een gevaccineerde oudere daalt de kans op sterfte door pneumokokkenziekte en daalt de

kans om in het ziekenhuis opgenomen te worden met pneumokokkenziekte. Afhankelijk van de strategie zijn er met vaccinatie per jaar gemiddeld 7 tot 36 minder sterfgevallen en 33-210 minder ziekenhuisopnames door pneumokokkenziekte. Volledige bescherming biedt vaccinatie tegen pneumokokken geenszins. Vaccinatie geeft alleen bescherming tegen de vaccintypen en ook die bescherming is verre van optimaal.

Zowel het polysacharidevaccin PPV23 als de conjugaatvaccins PCV13 en PCV10 zijn volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de *European Medicine Agency* (EMA) veilig.⁹⁻¹² Er zijn vrijwel uitsluitend vrij milde lokale bijwerkingen (roodheid, zwelling en pijn) of systemische bijwerkingen (griepachtige verschijnselen, zoals hoofdpijn, koorts, spierpijn, pijn in de gewrichten, duizeligheid, misselijkheid, diarree of buikpijn) gemeld. Deze bijwerkingen houden veelal niet langer dan enkele dagen aan.

Hoewel het nut beperkt is, kan vaccinatie van ouderen wel ernstige ziekte voorkomen en levensreddend zijn. Weliswaar loopt een gevaccineerde risico op bijwerkingen, maar dat risico is vrijwel altijd beperkt tot tijdelijk ongemak. De nut-risicoverhouding van alle besproken vaccinatiestrategieën is volgens de commissie daarom per saldo gunstig: het nut weegt duidelijk op tegen het risico. Voor de aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen pneumokokken vindt de commissie van belang dat zowel de ouderen als de zorgverleners een realistisch beeld hebben van de bescherming die pneumokokkenvaccinatie kan bieden.



4.7 Conclusie

Vaccineren van ouderen tegen pneumokokken met PPV23, PCV13 of vaccineren van kinderen met PCV13 in plaats van PCV10 voor indirecte bescherming van ouderen, levert een vermindering van de ziektelast op. De nut-risicoverhouding is bij alle drie de strategieën gunstig. De commissie vindt de meest doelmatige aanpak vaccinatie van ouderen met PPV23 op 60-jarige leeftijd met een herhaling bij 65, 70 en 75 jaar.



05 advies



De commissie adviseert ouderen beter te beschermen tegen pneumokokken en daarbij te kiezen voor de meest doelmatige strategie. Die houdt in dat 60-plussers tot en met de leeftijd van 75 iedere vijf jaar vaccinatie met PPV23 aangeboden krijgen. In dit hoofdstuk beargumenteert de commissie verder waarom deze vaccinatie als essentiële zorg beschouwd moet worden en doet zij enkele aanbevelingen.

5.1 Beter bescherming van ouderen tegen pneumokokken

De commissie vindt de ziektelast die pneumokokken veroorzaken bij ouderen omvangrijk genoeg om beschermingsmaatregelen te overwegen. Jaarlijks belanden naar schatting 2.600 tot 5.600 ouderen in het ziekenhuis met een pneumokokkenlongontsteking en 1.800 ouderen met IPD. Gemiddeld 15% van deze patiënten overlijdt als direct gevolg van pneumokokkenziekte. Daarnaast hebben patiënten die pneumokokkenziekte hebben overleefd, nog jaren daarna een naar schatting 15% verhoogde kans op overlijden. Volgens de commissie kan daarnaast het verlies aan kwaliteit van leven door pneumokokkenziekte aanzienlijk zijn.

Om ouderen beter te beschermen tegen sterfte en ziekte door pneumokokken adviseert de commissie ouderen vanaf 60 jaar iedere vijf jaar vaccinatie met PPV23 aan te bieden, tot en met de leeftijd van 75. Dit is de meest doelmatige vaccinatiestrategie, die veilig is en een aanmerkelijke reductie oplevert van de ziektelast en sterfte door pneumokokken, hoewel deze reductie beperkt is ten opzichte van de totale ziektelast door

pneumokokken. Bovendien is deze vaccinatiestrategie (naast de bestaande vaccinatie van kinderen met PCV10) met 8.605 euro per QALY kosteneffectief vergeleken met de voor kosteneffectiviteit van preventieve interventies in Nederland vaker gebruikte referentiewaarde (€20.000 per QALY). Vergeleken met de alternatieven levert deze vaccinatiestrategie de meeste gezondheidswinst op en de laagste kosten per QALY. De commissie stelt de bovengrens op 75 jaar, omdat de effectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken voor 80-plussers onvoldoende is onderzocht.

5.2 Individueel, collectief of publiek belang?

De volgende stap is dat de commissie afweegt in hoeverre overheidsbemoeienis bij deze vaccinatie aangewezen is. Daarbij baseert zij zich op de uitgangspunten van het kader uit 2013 (zie bijlage A). De uitgangspunten (bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven en streven naar een rechtvaardige verdeling van zorg) resulteren in een onderscheid tussen drie als zodanig gedefinieerde belangen: het individuele, het collectieve en publieke belang van vaccinatie:¹⁴

- Publiek belang: opname van een vaccinatie in een publiek programma wordt overwogen als het nodig is om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen tegen een potentieel gevaarlijk micro-organisme.
- Collectief belang: dient vaccinatie geen duidelijk publiek belang, dan kan het nog wel collectief belang dienen. Daarvan is sprake als de bescherming die vaccinatie kan bieden voor alle daarvoor in



aanmerking komende mensen (van een significante doelgroep) als essentiële zorg moet worden aangemerkt, die voor al deze mensen gelijk toegankelijk moet zijn. De verantwoordelijkheid van de overheid is dan om te streven naar gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van zorg.

- Individueel belang: als vaccinatie geen duidelijk publiek of collectief belang dient, kan sprake zijn van een individueel belang. Een voorbeeld is de reizigersvaccinatie.

De commissie vindt dat er in het geval van vaccinatie tegen pneumokokken geen sprake is van een publiek belang. Uitbraken die een bedreiging kunnen vormen voor het maatschappelijke leven komen niet voor. Publieke vaccinatie van ouderen met PPV23 leidt ook niet tot groepsbescherming door verminderde circulatie van pneumokokken in de bevolking. Van een collectief belang is bij deze vaccinatie volgens de commissie wel sprake, omdat zij de vaccinatie aanmerkt als essentiële zorg. Hierbij heeft zij de vaccinatie getoetst aan de vereisten die gelden voor essentiële zorg:

- de (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast
- de vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast (voorkomen van sterfte, ziekte of reduceren van symptomen)
- eventuele bijwerkingen doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst
- de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig vergeleken met alternatieven.

Het doorslaggevend argument voor een collectief belang van een preventieve interventie is dat een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast gepaard gaat met een positieve nut-risicoverhouding: het nut (effect van vaccinatie) moet voor de gevaccineerde duidelijk opwegen tegen de risico's (de bijwerkingen van vaccinatie). Zoals beargumenteerd in hoofdstuk 4 is dat het geval bij de geadviseerde vaccinatiestrategie.

5.3 Aanbevelingen

Realisatie van gelijke toegang en rechtvaardige verdeling

Om te voorkomen dat er aanmerkelijke essentiële gezondheidswinst blijft liggen, moet vaccinatie voor alle 60-plussers gelijk toegankelijk en rechtvaardig verdeeld zijn. Collectieve financiering ligt volgens de commissie daarom voor de hand. Hoewel daar geen bewijs voor is, ligt het volgens de commissie voor de hand dat collectieve financiering van vaccinatie leidt tot grotere acceptatie door de bevolking als geheel. Volgens haar zijn er namelijk groepen in de samenleving die geen gebruik zullen (kunnen) maken van vaccinatie als het hen geld kost. Van gelijke toegang en een rechtvaardige verdeling van zorg is dan geen sprake.

De commissie beveelt aan de voor- en nadelen van een programmatische aanpak van de vaccinatie af te wegen. Een voordeel kan bijvoorbeeld zijn dat de doelgroep met een dergelijke aanpak goed bereikt kan worden, wat de gelijke toegang bevordert. Ook kan een programmatische aanpak



financieel gunstig zijn door te behalen schaalvoordelen bij centrale inkoop en logistiek. Een mogelijk nadeel is dat een dergelijk programma de suggestie kan wekken dat vaccinatie een hogere effectiviteit heeft dan daadwerkelijk het geval is. Dit is met name onwenselijk als dat de acceptatie van vaccinaties in het RVP onder druk kan zetten.

De commissie vindt het belangrijk dat er (ook in een programma) ruimte blijft voor individueel overleg van patiënten met hun zorgverlener over het nut van vaccinatie. Dat lijkt bij uitstek een rol voor hun huisarts, die immers hun ziektegeschiedenis het beste kent. Dit zou echter wel een extra belasting betekenen voor huisartsen, waardoor onzeker is of het op draagvlak kan rekenen.

Actieve informatieverstrekking aan alle partijen

Zowel ouderen als hun zorgverleners moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheden en beperkingen van vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken. Daarbij moet duidelijk zijn dat vaccinatie tegen pneumokokken relevante maar beperkte bescherming biedt. De commissie beveelt aan de informatievoorziening niet te beperken tot passieve verstrekking van informatie, maar te kiezen voor actieve vormen van communicatie.

Risicogroepenbeleid voortzetten

Naar het oordeel van de commissie zou het huidige risicogroepenbeleid voortgezet moeten worden. Dit advies om ouderen te beschermen tegen

pneumokokken doet niets af aan de noodzaak mensen met aandoeningen die leiden tot ernstig verminderde afweer vaccinatie aan te bieden tegen pneumokokken. In hoeverre de doelgroepen en de zorgverleners van deze mogelijkheid op de hoogte zijn, is niet bekend. De commissie beveelt aan bij de communicatie over pneumokokkenvaccinatie voor ouderen ook de vaccinatie van risicogroepen opnieuw onder de aandacht te brengen.

Vaccinatie van kinderen voortzetten

Dit advies gaat over het nut van vaccinatie van 60-plussers tegen pneumokokken tegen de achtergrond van de vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken in het RVP. Het advies doet niets af aan eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over de vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken in het RVP.

5.4 Caribisch Nederland

De commissie heeft geen gegevens die pleiten voor een ander advies voor Caribisch Nederland als het gaat om vaccinatie tegen pneumokokken. Het advies geldt daarom onverkort voor Caribisch Nederland.



literatuur



- ¹ Knol MJ, Sanders EAM, de Melker HE. *Pneumokokkenziekte in Nederland - Achtergronddocument voor de Gezondheidsraad* Bilthoven, 2017: 2017-0181.
- ² Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3)*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/28.
- ³ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. 2010/02.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2005: publicatienr. 2005/13.
- ⁵ Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2003: publicatienr. 2003/10.
- ⁶ Gezondheidsraad. *Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2001: publicatienr. 2001/27.
- ⁷ Gezondheidsraad. *Advies inzake pneumococcon-immunisatie*. Den Haag, Gezondheidsraad; 1982: publicatienr. 1982/14.
- ⁸ Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, e.a. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015; 372(12): 1114-25.
- ⁹ European Medicines Agency. *European Public Report for Prevenar 13*. 2009; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf, geraadpleegd 25-1-2018.
- ¹⁰ European Medicines Agency. *European Public Report for Synflorix*. 2009; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000973/WC500054349.pdf, geraadpleegd 25-1-2018
- ¹¹ European Medicines Agency. *European Public Resport for Synflorix, Bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken*. 2009; http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, geraadpleegd 25-1-2018.
- ¹² European Medicines Agency. *European Public Report for Prevenar 13, Bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken*. 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf, geraadpleegd 25-1-2018.
- ¹³ European Centre for Disease Prevention and Controle. *Vaccine schedules in all countries of the European Union*. ECDC, 2017. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>, geraadpleegd 25-1-2018.
- ¹⁴ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/21.
- ¹⁵ Thorrington D, van Rossum LGM, Knol MJ, de Melker HE, Rümke H, Hak E, e.a. *Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands*. PLOS ONE 2018; 13(2): e0192640.



- ¹⁶ Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R and Makela H. *Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination.* *Expert Rev Vaccines* 2006; 5(5): 651-67.
- ¹⁷ Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, e.a. *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): 165-79.
- ¹⁸ Simell B, Auranen K, Kayhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, e.a. *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease.* *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(7): 841-55.
- ¹⁹ Wyllie AL, Chu ML, Schellens MH, van Engelsdorp Gastelaars J, Jansen MD, van der Ende A, e.a. *Streptococcus pneumoniae in saliva of Dutch primary school children.* *PLoS One* 2014; 9(7): e102045.
- ²⁰ Bosch A, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzcinski K, Bogaert D, e.a. *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands.* *Vaccine* 2016; 34(4): 531-9.
- ²¹ Dunne EM, Smith-Vaughan HC, Robins-Browne RM, Mulholland EK and Satzke C. *Nasopharyngeal microbial interactions in the era of pneumococcal conjugate vaccination.* *Vaccine* 2013; 31(19): 2333-42.
- ²² 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.
- ²³ Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA and Bogaert D. *Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract.* *PLoS Pathog* 2013; 9(1): e1003057.
- ²⁴ Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlaminckx BJ, Elberse KE, de Melker HE, van der Ende A, e.a. *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): 1077-85.
- ²⁵ Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, e.a. *Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people.* *Vaccine* 2009; 27(10): 1628-36.
- ²⁶ Graffelman AW, Knuistingh Neven A, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP and van den Broek PJ. *Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice.* *Br J Gen Pract* 2004; 54(498): 15-9.
- ²⁷ Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, e.a. *Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands.* *Eur Respir J* 2015; 46(5): 1407-16.
- ²⁸ Raeven VM, Spoorenberg SM, Boersma WG, van de Garde EM, Cannegieter SC, Voorn GP, e.a. *Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts.* *BMC*



- Infect Dis 2016; 16: 299.
- ²⁹ Gageldonk-Lafeber AB van, Wever PC, van der Lubben IM, de Jager CP, Meijer A, de Vries MC, e.a. *The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management*. Neth J Med 2013; 71(8): 418-25.
- ³⁰ Wagenvoort GH, Sanders EA, de Melker HE, van der Ende A, Vlamincx BJ and Knol MJ. *Long-term mortality after IPD and bacteremic versus non-bacteremic pneumococcal pneumonia*. Vaccine 2017; 35(14): 1749-57.
- ³¹ Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. *Long-term survival following pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis 2013; 56(8): 1145-6.
- ³² Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ and de Wit GA. *The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly*. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 208.
- ³³ Zorginstituut Nederland. *Medicijnkosten*. 2017. <https://www.medicijnkosten.nl/>, geraadpleegd 25-1-2018.
- ³⁴ Whitney CG and Pickering LK. *The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children*. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(10): 961-70.
- ³⁵ McElhaney JE, Kuchel GA, Zhou X, Swain SL and Haynes L. *T-Cell Immunity to Influenza in Older Adults: A Pathophysiological Framework for Development of More Effective Vaccines*. Front Immunol 2016; 7:41.
- ³⁶ Moffitt K and Malley R. *Rationale and prospects for novel pneumococcal vaccines*. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(2): 383-92.
- ³⁷ Ochoa-Gondar O, Hospital I, Vila-Corcoles A, Aragon M, Jarrod M, de Diego C, e.a. *Prevalence of high, medium and low-risk medical conditions for pneumococcal vaccination in Catalanian middle-aged and older adults: a population-based study*. BMC Public Health 2017; 17(1): 610.
- ³⁸ Zorginstituut Nederland. *GIPdatabank. Vergoeding 2012-2016 voor ATC-subgroep J07AL01: Pneumokok gezuiverd polysaccharidenanti-geen*. 2016. https://www.gipdatabank.nl/databank#/g//B_01-basis/vg/J07AL01, geraadpleegd 25-1-2018.
- ³⁹ Centraal Bureau voor statistiek S. *Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat*. 1 januari. 2017.
- ⁴⁰ Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, Haston M, Zancolli M, Cowell L, e.a. *Comparative immunogenicity of 7 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and the development of functional antibodies to cross-reactive serotypes*. PLoS One 2013; 8(9): e74906.
- ⁴¹ Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, e.a. *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): 839-46.
- ⁴² Moberley S, Holden J, Tatham DP and Andrews RM. *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1): CD000422.
- ⁴³ Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O and Bogdan C. *Effectiveness of the 23-Valent*



Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2017; 12(1): e0169368.

- ⁴⁴ Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, e.a. *Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD.* Thorax 2006; 61(3): 189-95.
- ⁴⁵ Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP and Miller E. *Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales.* Vaccine 2012; 30(48): 6802-8.
- ⁴⁶ Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, e.a. *Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study.* Clin Infect Dis 2005; 40(9): 1250-7.
- ⁴⁷ Gutierrez Rodriguez MA, Ordobas Gavin MA, Garcia-Comas L, Sanz Moreno JC, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD, e.a. *Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011.* Euro Surveill 2014; 19(40): 20922.
- ⁴⁸ Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, Slezak JM, Quinn VP, van den Eeden SK, e.a. *Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study.* Vaccine 2012; 30(38): 5625-30.
- ⁴⁹ Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E,

e.a. *Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older.* Vaccine 1999; 17(20-21): 2493-500.

- ⁵⁰ Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, e.a. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults.* N Engl J Med 2003; 348(18): 1747-55.
- ⁵¹ Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M and Balicer RD. *Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study.* Clin Infect Dis 2015; 60(10): 1472-80.
- ⁵² Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, e.a. *Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial.* BMJ 2010; 340: c1004.
- ⁵³ Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, e.a. *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study.* Clin Infect Dis 2014; 58(7): 909-17.
- ⁵⁴ Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, e.a.



- Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Lancet 1998; 351(9100): 399-403.*
- ⁵⁵ Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, e.a. *Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. Vaccine 2013; 31(49): 5863-71.*
- ⁵⁶ Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, Wen YW, Hu HC, Chao YN, e.a. *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old--Taiwan's PPV vaccination program. Vaccine 2015; 33(25): 2897-902.*
- ⁵⁷ Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, e.a. *Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. Clin Infect Dis 2006; 43(7): 860-8.*
- ⁵⁸ Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson CB, Peyrani P, Kelley RR, e.a. *The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. Vaccine 2014; 32(19): 2198-203.*
- ⁵⁹ Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R and Wilson D. *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006-July 2012. Trials in Vaccinology 2013; 2.*
- ⁶⁰ Curcio D, Cane A and Isturiz R. *Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. Int J Infect Dis 2015; 37: 30-5.*
- ⁶¹ Walters JA, Tang JN, Poole P and Wood-Baker R. *Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD001390.*
- ⁶² Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C and Falkenhorst G. *Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. BMC Infect Dis 2016; 16(1): 711.*
- ⁶³ Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, e.a. *Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2016; 59(12): 1623-57.*
- ⁶⁴ Hoek AJ van, Miller E. *Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent >=65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. PLoS One 2016; 11(2): e0149540.*
- ⁶⁵ Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Beutels P, McIntyre P, Menzies R, e.a. *Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. Vaccine 2017; 35(34):*



4307-14.

- ⁶⁶ Heo JY, Seo YB, Choi WS, Lee J, Noh JY, Jeong HW, e.a. *Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies for the elderly in Korea*. PLoS One 2017; 12(5): e0177342.
- ⁶⁷ Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD and Dasbach EJ. *Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States*. Adv Ther 2014; 31(4): 392-409.
- ⁶⁸ Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H and Beutels P. *The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium*. Vaccine 2016; 34(18): 2106-12.



bijlage



A beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeienis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeienis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel 1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.^a De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeienis, maar kent geen harde grenzen. Essentieel is dan ook de constatering dat het spectrum een continuüm vormt.

In de tabel wordt in de kolommen onbedoeld grote nadruk gelegd op de financiering van vaccinatie. Overheidssteun ligt bij vaccinatie binnen het individuele domein niet direct voor de hand, terwijl het RVP compleet wordt gefinancierd door de overheid. Daartussen zijn er in principe meer financieringsmogelijkheden (waaronder de rijksbegroting, (aanvullende) zorgverzekering of een eigen bijdrage) te overwegen. De term collectieve

financiering in de middelste kolom moet niet worden uitgelegd als ‘de zorgverzekering’. Daarvan kan sprake zijn als vaccinatie door het Zorginstituut kan worden uitgelegd als ‘geïndiceerde preventie’.^b

Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven is des te nadrukkelijker een taak van de overheid naarmate, door het besmettelijke karakter van een infectie, het maatschappelijk leven meer kan belemmeren of zelfs ontwrichten en naarmate individuen zelf minder in staat zijn om zich te beschermen. Dit geldt in het bijzonder bij infectieziekten en vooral wanneer het gevaar van besmetting dreigt. Een infectieziekte kan de gezondheid van individuen ondermijnen die op hun beurt onbedoeld de gezondheid van anderen kunnen schaden. Als een gevaarlijk micro-organisme zich snel verspreidt in een gemeenschap, kunnen ziektelast en angst voor besmetting het maatschappelijk leven verlammen. De commissie spreekt van een publiek belang als dit aan de orde is. De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (tabel 2).^a

^a Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.

^b College voor Zorgverzekeringen. Van preventie verzekerd. Diemen, 2007.



Tabel 1. Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van verheidsbetrokkenheid	Beschikbaar maken van vaccins voor de bescherming van individuen	Bevorderen van gelijke bereikbaarheid van essentiële zorg	Bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten
Overheidstaken in betreffende deel van de vaccinatiezorg	<ul style="list-style-type: none"> • Toelating vaccins tot de markt • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Bewaking potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: opname in collectief pakket, al dan niet programmatisch, financiering via Zorgverzekeringswet of rijksbegroting, eigen bijdrage • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of het beoogde effect (gelijke toegang, in geselecteerde gevallen ook effectiviteit) bereikt wordt; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau 	<ul style="list-style-type: none"> • Besluit over uitvoering en financiering: inhoud van het programmatische aanbod, praktische organisatie, financiering via rijksbegroting • Publieksvoorlichting • Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg • Monitoring of de beoogde effecten (hoge vaccinatiegraad/ groepsimmunitet, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor collectieve financiering • Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit • Richtlijnen voor medisch handelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma • Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid • Internationale context • Richtlijnen voor medisch handelen
Voorbeelden	<ul style="list-style-type: none"> • Reizigersvaccinatie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës • Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.: <ul style="list-style-type: none"> • Ouderen en medische risicogroepen tegen seizoensgriep • Bepaalde patiëntengroepen tegen Q-koorts 	<ul style="list-style-type: none"> • Rijksvaccinatieprogramma • BCG-vaccinatie van kinderen van ouder(s) uit risicolanden • Vaccinatie tegen hepatitis B van personen uit risicogroepen (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers) • Vaccinatie bij volksgezondheids crisis, zoals griep-pandemie • Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)



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

Ernst en omvang van de ziektelast	
1.	De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking: <ul style="list-style-type: none"> • de infectieziekte is ernstig voor individuen, en • de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.
Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie	
2.	De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking: <ul style="list-style-type: none"> • het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen; • de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
3.	Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
Aanvaardbaarheid van de vaccinatie	
4.	De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5.	De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
Doelmatigheid van de vaccinatie	
6.	De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
Prioritering van de vaccinatie	
7.	Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

De criteria van tabel 2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering).

Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel 3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel 2). In het Gezondheidsraad-advies ‘Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie’ uit 2013 wordt dit minder uitgebreide beoordelingskader en het onderscheid tussen een publiek en collectief programma besproken.

Tabel 3. Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken^a

Ernst en omvang van de ziektelast	
1.	De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.
Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie	
2.	De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.
3.	Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.
Doelmatigheid van de vaccinatie	
6.	De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

^a De nummering van de criteria is overeenkomstig met de nummering van de criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel 2).



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 ouderen tegen pneumokokken. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/05.

Auteursrecht voorbehouden

