

# Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken (2023)

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2023/08, Den Haag, 20 juni 2023

---

Gezondheidsraad



# inhoud

|                                                        |           |                                                             |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Samenvatting</b>                                    | <b>3</b>  | <b>04 Andere vaccinatiestrategieën</b>                      | <b>19</b> |
| <b>01 Inleiding</b>                                    | <b>6</b>  | 4.1 Immunogeniciteit en veiligheid nieuwe vaccins           | 20        |
| 1.1 Aanleiding en adviesvraag                          | 7         | 4.2 Mogelijke strategieën                                   | 21        |
| 1.2 Werkwijze                                          | 7         | 4.3 Aanvaardbaarheid verschillende strategieën              | 22        |
| 1.3 Leeswijzer                                         | 8         | 4.4 Kosteneffectiviteit verschillende strategieën           | 23        |
| <b>02 Ziekteelast</b>                                  | <b>9</b>  | 4.5 Kosteneffectiviteit internationaal                      | 29        |
| 2.1 Serotypen, dragerschap en verspreiding             | 10        | <b>05 Advies</b>                                            | <b>30</b> |
| 2.2 Ziektebeeld en risicogroepen                       | 10        | 5.1 Eenmalige vaccinatie met PCV20 op 60-jarige leeftijd    | 31        |
| 2.3 Ontwikkeling incidentie                            | 11        | 5.2 Reeds gevaccineerde mensen en tijdelijke inhaalcampagne | 31        |
| <b>03 Huidige vaccinatiestrategie pneumokokken</b>     | <b>13</b> | 5.3 Aandachtspunten                                         | 32        |
| 3.1 Soorten vaccins                                    | 14        | <b>Literatuur</b>                                           | <b>34</b> |
| 3.2 Vaccinatie van ouderen                             | 17        |                                                             |           |
| 3.3 Effect van vaccinatie van kinderen op ouderen      | 17        |                                                             |           |
| 3.4 Impact PPV23-vaccinatie                            | 18        |                                                             |           |
| 3.5 Gelijktijdige toediening verschillende vaccinaties | 18        |                                                             |           |



# samenvatting

Sinds 2020 krijgen niet alleen kinderen, maar ook ouderen tussen de 60 en 80 jaar vaccinatie tegen pneumokokken aangeboden.

De vaccinatie voor ouderen moet elke 5 jaar herhaald worden. Nu er nieuwe vaccins beschikbaar zijn gekomen, heeft de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad beoordeeld of en hoe die ingezet kunnen worden voor pneumokokkenvaccinatie van ouderen.

## Ziekte door pneumokokkeninfectie

De pneumokok is een bacterie. Vooral jonge kinderen dragen de bacterie bij zich. De bacterie kan zich verspreiden via de lucht (druppeltjes) en via direct contact. Een pneumokokkeninfectie kan, in het geval van een invasieve infectie, ernstige ziekte veroorzaken, zoals bloedvergiftiging, hersenvliesontsteking of een invasieve longontsteking (met bacteriën in de bloedbaan). Vooral kinderen, ouderen en

medische risicogroepen zijn vatbaar voor ziekte door pneumokokken.

Medische risicogroepen en kinderen krijgen al enige tijd vaccinatie tegen pneumokokken aangeboden. Vaccinatie van kinderen biedt indirect ook bescherming aan ouderen, omdat de serotypen waartegen kinderen worden gevaccineerd na verloop van tijd nauwelijks nog voorkomen. Andere serotypen nemen echter vervolgens die plaats in (serotypevervanging). Zolang er geen universeel vaccin is dat tegen alle serotypen beschermt, is het aanpassen van de vaccinatiestrategie eens in de zoveel tijd dus inherent aan pneumokokkenvaccinatie.

Sinds 2020 krijgen ook ouderen vaccinatie aangeboden. Tot 2020 waren er jaarlijks tussen de 1.500 en 2.000 gevallen van zogeheten invasieve pneumokokkenziekte (IPD) onder mensen van 60 jaar en ouder. In de 2020 en

2021 was dat aantal lager (achtereenvolgens 1.010 en 875), vermoedelijk als gevolg van de coronamaatregelen.

## Nieuwe vaccins

Er zijn verschillende soorten pneumokokkenvaccins. Voor ouderen wordt nu een polysacharidevaccin gebruikt dat bescherming biedt tegen 23 typen van de pneumokok (PPV23). Vaccinatie met een polysacharidevaccin biedt ongeveer 5 jaar bescherming. Daarna is revaccinatie nodig.

Polysacharidevaccins werken niet goed bij jonge kinderen. Voor kinderen wordt een conjugaatvaccin gebruikt dat beschermt tegen 10 typen van de pneumokok (PCV10).

Conjugaatvaccins zijn ook geschikt voor volwassenen en bieden langere bescherming, mogelijk 15 jaar, waardoor revaccinatie



voorlopig niet nodig zou zijn. Een ander voordeel van conjugaatvaccins is dat ze bij mensen van 60 jaar en ouder effectiever zijn dan polysacharidevaccins in het tegengaan van IPD en niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking. Net als bij PPV23 kan de effectiviteit van conjugaatvaccins dalen naarmate de leeftijd stijgt, maar ook op hogere leeftijd blijft de effectiviteit van conjugaatvaccins hoger dan die van PPV23.

De nieuwe vaccins zijn conjugaatvaccins: een die beschermt tegen 15 typen (PCV15) en een die beschermt tegen 20 typen (PCV20). PCV15 is ook beschikbaar voor kinderen, PCV20 nog niet. Er is ook nog een conjugaatvaccin in ontwikkeling dat tegen 21 typen beschermt (PCV21). In dat vaccin zitten veel serotypen die in geen enkel ander vaccin zitten.

### **Mogelijke vaccinatiestrategieën**

Ouderen eenmalig vaccineren met PCV15 zou voor een aanzienlijk minder brede bescherming zorgen dan de huidige vaccinatie met PPV23.

Ouderen eenmalig vaccineren met PCV20 zorgt voor een bredere bescherming dan PCV15, maar minder breed dan PPV23. Daar staat tegenover dat conjugaatvaccins wel effectiever zijn in de bescherming tegen IPD en niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking dan PPV23.

Zodra PCV21 beschikbaar is voor ouderen en PCV20 voor kinderen zou de vaccinatiestrategie opnieuw aangepast kunnen worden. De serotypen die PCV20 dekt zullen door de vaccinatie van kinderen met dat vaccin op den duur verdwijnen en PCV21 dekt serotypen die niet in andere vaccins zitten en die in de toekomst waarschijnlijk dan meer zullen gaan circuleren.

### **Advies**

De commissie adviseert een aangepaste vaccinatiestrategie waarin mensen van 60 jaar eenmalig pneumokokkenvaccinatie met PCV20 krijgen aangeboden. Vaccinatie met PCV20 zal bij ouderen meer gezondheidswinst opleveren dan vaccinatie met PPV23. De bescherming van

PCV20 is minder breed (minder serotypen), maar wel iets effectiever in het tegengaan van IPD en pneumokokkenlongontsteking. Daarnaast is de beschermingsduur van PCV20 langer dan die van PPV23. Dat betekent dat PCV20 voorlopig maar één keer gegeven hoeft te worden en niet elke vijf jaar zoals bij PPV23 het geval is. Omdat er onzekerheid is over de exacte beschermingsduur, adviseert de commissie de effectiviteit te blijven monitoren en zo nodig een revaccinatie aan te bieden. Op dit moment is éénmalige vaccinatie met PCV20 de meest kosteneffectieve strategie met de meest gunstige nut-risicoverhouding.

Daarnaast adviseert de commissie een eenmalige vaccinatie met PCV20 voor alle mensen ouder dan 60 jaar die al een PPV23-vaccinatie hebben ontvangen. Vijf jaar na de PPV23 vaccinatie zou hen dan PCV20 aangeboden moeten worden (of te zijner tijd mogelijk PCV21). Ook adviseert de commissie een eenmalige inhaalcampagne met PCV20 voor mensen die wel in aanmerking kwamen



voor vaccinatie met PPV23 maar zich niet hebben laten vaccineren en voor mensen die niet aanmerking kwamen voor PPV23-vaccinatie (mensen die in 2020 80 jaar en ouder waren, dus geboren zijn voor 1941), maar die wel een pneumokokkenvaccinatie zouden willen.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding en adviesvraag

In 2018 adviseerde de Gezondheidsraad om mensen tussen de 60 en 75 jaar eens in de vijf jaar vaccinatie aan te bieden tegen pneumokokken.<sup>1</sup> Naar aanleiding daarvan is in 2020 een programmatisch aanbod van de vaccinatie opgezet, het Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen (NPPV). Het programmatisch aanbieden van de vaccinatie, waarbij telkens mensen van 60, 65, 70 en 75 jaar een uitnodiging zouden krijgen, zou in 2020 van start gaan. In april van dat jaar adviseerde de Gezondheidsraad om de aanpak te herzien vanwege de coronapandemie en te beginnen met de mensen met de hoogste leeftijd, omdat die het meest kwetsbaar zijn voor een ernstig beloop.<sup>2</sup> In december van dat jaar bevestigde de Gezondheidsraad deze koers.<sup>3</sup> Recent zijn nieuwe vaccins beschikbaar gekomen, zie kader. Naar aanleiding daarvan heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad gevraagd opnieuw naar de strategie voor pneumokokkenvaccinatie van ouderen te kijken.

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

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

### Soorten vaccins

Er zijn verschillende vaccins tegen pneumokokken, die zich (met veel overlap) richten op verschillende typen van de pneumokok. In het NPPV is gekozen voor een polysacharidevaccin dat beschermt tegen 23 typen (PPV23). Dat vaccin biedt een brede bescherming, maar doordat de beschermingsduur van polysacharidevaccins beperkt is, is een periodiek revaccinatie nodig (om de vijf jaar). Conjugaatvaccins bieden langer bescherming (mogelijk 15 jaar), waardoor revaccinatie minder vaak of mogelijk helemaal niet nodig is. Recent zijn twee nieuwe conjugaatvaccins beschikbaar gekomen, één die beschermt tegen 15 typen pneumokok (PCV15) en één die beschermt tegen 20 typen (PCV20).

## 1.2 Werkwijze

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

Bij de beantwoording van de adviesvraag heeft de commissie zich gebaseerd op een overzichtsrapport dat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft opgesteld en op de hierin beschreven wetenschappelijke publicaties die collegiale toetsing hebben ondergaan (*peer reviewed*).<sup>4</sup> De commissie heeft zoveel mogelijk gebruikgemaakt van systematische literatuurstudies en meta-analyses. Tevens heeft het RIVM een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd waarvan de commissie gebruik heeft gemaakt.<sup>5</sup>



De commissie heeft de situatie voor Europees Nederland beoordeeld. Ze beschikt nog niet over specifieke gegevens over de epidemiologie van pneumokokken in Caribisch Nederland, maar op basis van haar deskundigenoordeel ziet zij geen reden om af te wijken van de situatie in Europees Nederland. In Caribisch Nederland worden ouderen op Bonaire en Saba gevaccineerd tegen pneumokokken, op St. Eustatius zal dit jaar gestart worden met pneumokokkenvaccinatie.

### 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de ziektelast en epidemiologie van ziekte veroorzaakt door pneumokokken en hoofdstuk 3 de verschillende soorten vaccins en huidige vaccinatiestrategie. Hoofdstuk 4 gaat over andere mogelijke vaccinatiestrategieën op basis van de nieuwe vaccins. In hoofdstuk 5 formuleert zij haar advies.



# 02 ziektelast



Een pneumokokkeninfectie kan ernstige ziekte veroorzaken, zoals bloedvergiftiging of hersenvliesontsteking. Daarnaast kan een infectie ook leiden tot longontsteking. De incidentie van invasieve infecties door pneumokokken (*invasive pneumococcal disease*, IPD) neemt sterk toe met oplopende leeftijd.

## 2.1 Serotypen, dragerschap en verspreiding

*Streptococcus pneumoniae* (de pneumokok) is een bacterie die regelmatig aanwezig is op het slijmvlies in de neus-keelholte, meestal zonder daarbij ziekte te veroorzaken (asymptotisch dragerschap).<sup>6-8</sup> Van de pneumokok zijn op basis van verschillen in het suikerkapsel (polysacharidekapsel) ruim 90 serotypen te onderscheiden. 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. Er wordt verondersteld dat dragerschap bij ouderen minder voorkomt<sup>9</sup>, maar dit kan ook een onderschatting zijn door de manier waarop er getest wordt.<sup>10,11</sup> Vaak wordt alleen de neus-keelholte getest, terwijl dit bij ouderen niet sensitief genoeg is om dragerschap aan te tonen. Als er beter getest wordt, blijkt dat 22% tot 33% van de ouderen in Nederland pneumokokken bij zich draagt.<sup>12,13</sup> Het is niet bekend in welke mate

ouderen onderling pneumokokken verspreiden en of vaccinatie met conjugaatvaccins hier substantiële invloed op zal hebben.<sup>4,14,15</sup>

Na een doorgemaakte infectie bestaat vele jaren immuniteit tegen het serotype dat de infectie heeft veroorzaakt, en in een aantal gevallen ook tegen andere serotypen door zogeheten kruisbescherming.<sup>16,17</sup>

## 2.2 Ziektebeeld en risicogroepen

Er zijn twee typen ziektebeelden door pneumokokken: invasieve infecties (IPD) en respiratoire niet-invasieve infecties. Als de bacterie bijvoorbeeld in de bloedbaan, het zenuwstelsel of gewrichten terecht komt is er sprake van IPD. In Nederland gaat hij bij 80 tot 85% van de gevallen van IPD bij 60-plussers om een invasieve longontsteking (met bacteriën in de bloedbaan) en bij 10% om een hersenvliesontsteking.<sup>18</sup> Van de IPD-patiënten belandt zo'n 20 tot 25% op de intensive care.<sup>18,19</sup> De sterfte onder 60-plussers met IPD bedraagt naar schatting 16%. Dat percentage stijgt met oplopende leeftijd.<sup>19</sup>

Bij de niet-invasieve pneumokokkenziekte kan het gaan om relatief milde infecties vanuit de neus-keelholte naar de slijmvliezen van de (verdere) luchtwegen, zoals ontsteking van de voorhoofdsholten of bronchitis. Een niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking heeft een ernstiger beloop. Symptomen van zo'n longontsteking ontstaan vaak acuut, en kunnen bestaan uit hoge koorts, hoesten met het opgeven van slijm,



benauwdheid en pijn bij het ademen.<sup>20</sup> Volgens een schatting uit een Nederlandse studie overlijdt 13% van de mensen met een niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking.<sup>21</sup> Ook dit percentage stijgt met de leeftijd en kan oplopen tot 40%.<sup>22</sup>

### *Medische risicogroepen*

Naast ouderen lopen ook mensen uit medische risicogroepen een verhoogd risico op invasieve pneumokokkenziekte (IPD), onafhankelijk van leeftijd.<sup>23-26</sup> Zo komt IPD 10 keer vaker voor bij mensen van wie het immuunsysteem gecompromitteerd is.<sup>25</sup> Nederland en veel andere landen bevelen aan om medische risicogroepen te vaccineren tegen pneumokokken. Het gaat dan bijvoorbeeld om patiënten met hematologische kanker, asplenie, hiv en mensen die een stamceltransplantatie hebben ondergaan.<sup>27-31</sup>

## **2.3 Ontwikkeling incidentie**

### **2.3.1 Incidentie invasieve pneumokokken infectie**

Van 2012 tot en met 2019 was de incidentie van IPD bij mensen van 60 jaar en ouder redelijk stabiel, variërend van 39/100.000 tot 47/100.000.<sup>4</sup> Dit komt overeen met 1.500 tot 2.000 ziektegevallen per jaar. In 2020 en 2021 daalde de incidentie naar 22/100.000 en 19/100.000 (achtereenvolgens 1.010 en 875 ziektegevallen per jaar), zie figuur 1 (volgende pagina). Deze daling, die ook internationaal te zien is,<sup>32</sup> hangt samen met de maatregelen die werden genomen om de verspreiding van

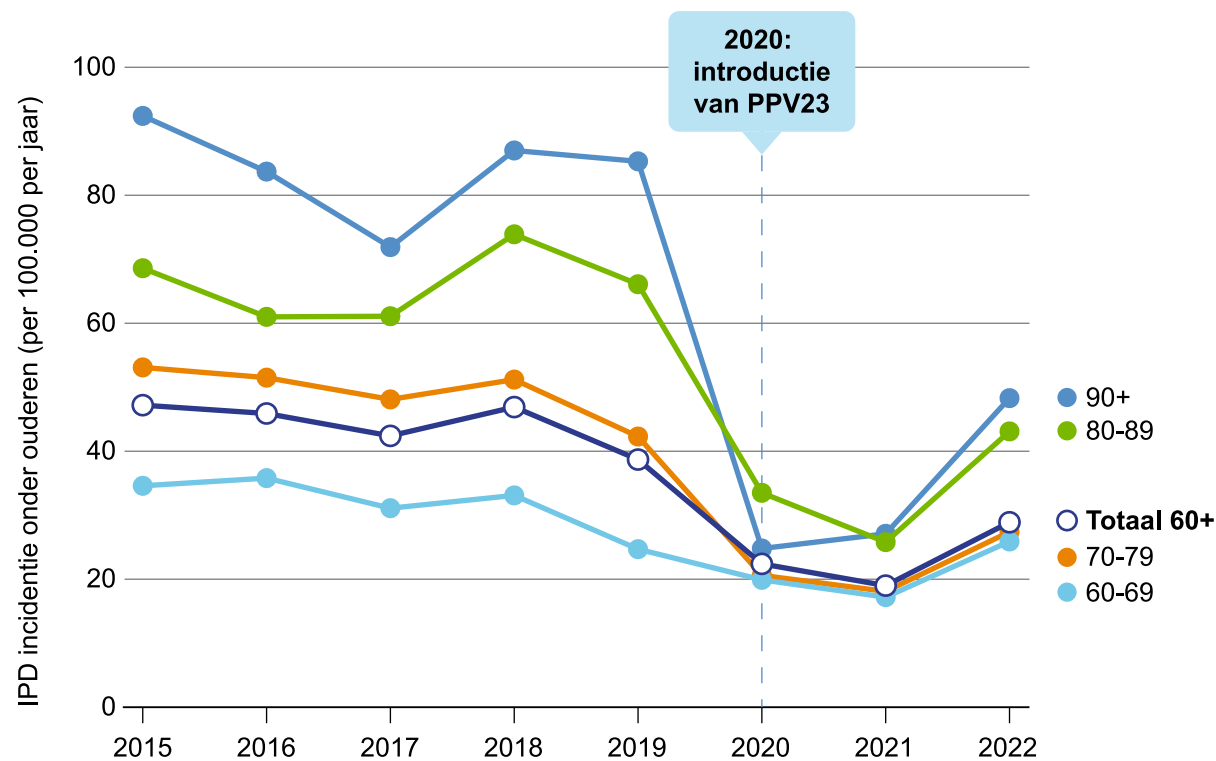
SARS-CoV-2 tegen te gaan.<sup>33,34</sup> Ook de beperkte diagnostische capaciteit aan het begin van de COVID-19-pandemie kan een rol hebben gespeeld.<sup>33,34</sup> In 2022 steeg de incidentie naar 29/100.000.

De incidentie van IPD neemt sterk toe met oplopende leeftijd, maar dit effect werd gedurende de COVID-19-pandemie grotendeels tenietgedaan, zie figuur 1 (volgende pagina). De daling in de oudste leeftijdsgroepen in die periode zou kunnen komen door een leeftijdsafhankelijke deelname aan de coronamaatregelen. De daling in de leeftijdsgroep 70 tot en met 79 jaar zou ook (deels) verklaard kunnen worden door het aanbod van de pneumokokkenvaccinatie aan deze leeftijdsgroep vanaf het najaar van 2020. De vaccinatiegraad in deze groep is zo'n 73%.<sup>35</sup>

Zowel bij ouderen als bij kinderen veroorzaakten serotypen 8 en 19A de meeste IPD-gevallen in de afgelopen 4 jaar (ongeveer 40% van alle gevallen). Serotype 3 veroorzaakte bij ouderen 9% van de gevallen, bij kinderen was dit 5%.



In 2020 en 2021 daalde de incidentie van IPD bij 60-plussers, ook bij de oudste leeftijdsgroepen



**Figuur 1** Incidentie van IPD in Nederland van 2015 t/m 2022 per leeftijdscategorie boven de 60 jaar en totaal.<sup>4</sup>

### 2.3.2 Incidentie pneumokokkenlongontsteking

Het aantal opnames voor pneumokokkenlongontsteking werd voor de COVID-19 pandemie geschat op 2500 per jaar bij mensen van 50 jaar en ouder (periode 2015 tot en met 2018).<sup>36-38</sup> Dit is waarschijnlijk een onderschatting, omdat er niet altijd diagnostiek naar de verwekker wordt gedaan of omdat diagnostiek geen uitsluitsel over de verwekker oplevert. Van alle mensen die in het ziekenhuis worden opgenomen met een longontsteking,

wordt geschat dat bij minimaal 20 tot 30% van hen dit veroorzaakt wordt door pneumokokken.<sup>39-42</sup> Ondanks uitgebreide diagnostiek wordt bij een derde tot ruim de helft van deze patiënten opgenomen met longontsteking geen verwekker voor de longontsteking gevonden. Ook de incidentie van pneumokokkenlongontsteking in de huisartsenpraktijk is onzeker, 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. Dit percentage ligt waarschijnlijk lager dan bij opgenomen patiënten.



# 03 huidige vaccinatie- strategie pneumokokken



Sinds 2020 krijgen mensen tussen 60 en 80 jaar oud vaccinatie met PPV23 aangeboden. De inzet van PPV23 levert ouderen naar verwachting veel gezondheidswinst op, tegen lage kosten. Jonge kinderen worden al meer dan 10 jaar met PCV10 gevaccineerd op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden. Dat biedt indirect ook bescherming aan ouderen, omdat de serotypen waartegen kinderen worden gevaccineerd na verloop van tijd nauwelijks nog voorkomen. Het is echter wel zo dat andere serotypen vervolgens die plaats innemen (serotypevervanging).

3.1 Soorten vaccins

Er zijn twee typen vaccins tegen pneumokokken: het polysacharidevaccin en het conjugaatvaccin. Er is één polysacharidevaccin beschikbaar, waarin 23 serotypen zijn opgenomen (PPV23). Er zijn meerdere conjugaatvaccins beschikbaar, die beschermen tegen verschillende aantallen serotypen, zie tabel 1.

Uitgaande van de situatie waarin ouderen indirect beschermd worden door PCV10 bij kinderen, beschermt PCV15 tegen 47% procent van de serotypen die de afgelopen vier jaar IPD veroorzaakten, PCV20 tegen 77%, PPV23 tegen 79% en PCV21 tegen 93%.<sup>4(update data)</sup>

Tabel 1 Overzicht van beschikbare vaccins

| Vaccin | Geregistreerd voor                     | Serotypen waartegen vaccin beschermt |    |    |    |     |     |     |   |   |    |    |    |     |      |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |    |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
|--------|----------------------------------------|--------------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|---|---|----|----|----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| PCV10  | Kinderen (6 weken tot 5 jaar)          | 4                                    | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F |    |    |     |      |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |    |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
| PCV13  | Alle leeftijden vanaf 6 weken          | 4                                    | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F | 3  | 6A | 19A | 6C** |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |    |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
| PCV15  | Alle leeftijden vanaf 6 weken          | 4                                    | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F | 3  | 6A | 19A | 6C** | 22F | 33F |     |     |     |     |     |     |    |     |    |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
| PPV23  | Alle leeftijden vanaf 2 jaar           | 4                                    | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F | 3  |    | 19A |      | 22F | 33F | 8   | 10A | 11A | 12F | 15B | 2   | 9N | 17F | 20 |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
| PCV20  | Volwassenen; m.i.v. 2023 ook kinderen? | 4                                    | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 5 | 7F | 3  | 6A | 19A | 6C** | 22F | 33F | 8   | 10A | 11A | 12F | 15B |     |    |     |    |    |     |    |     |     |     |     |     |     |    |     |
| PCV21  | Volwassenen m.i.v. 2025/2026?          |                                      |    |    |    |     |     |     |   |   |    | 7F | 3  | 6A  | 19A  | 6C  | 22F | 33F | 8   | 10A | 11A | 12F | 15B |    |     |    | 9N | 17F | 20 | 15A | 15C | 16F | 23A | 23B | 24F | 31 | 35B |

PCV10 geeft waarschijnlijk kruisbescherming tegen serotype 6A  
\* PCV21 definieert serotypen 6A/C en 15B/C beide als 1 serotype  
\*\* PCV13, PCV15 en PCV20 geven waarschijnlijk bescherming tegen serotype 6C via kruisbescherming door 6A



### 3.1.1 Polysacharidevaccin PPV23

PPV23 bevat stukjes van het polysacharidekapsel van de pneumokok als antigeen (polysacharideantigenen) om een afweerrespons op te wekken. Dat werkt alleen bij voldoende activiteit van het immuunsysteem. Bij kinderen tot twee jaar is het immuunsysteem nog niet voldoende gerijpt, en zal PPV23 slechts kort bescherming kunnen bieden.

Ook bij immuungecompromitteerden en andere medische risicogroepen is de werking minder goed, zie kader.<sup>43-47</sup>

Verder kan de effectiviteit van het PPV23-vaccin dalen naarmate de afweer verslechtert, zoals met het stijgen van de leeftijd.<sup>48-50</sup> Daar komt bij dat de beschermingsduur beperkt is, omdat PPV23 geen helper-T-cellen stimuleert en daarom geen immunologisch geheugen opwekt met B-geheugencellen. Uit onderzoek blijkt dat vaccinatie met PPV23 ongeveer 5 jaar bescherming biedt.<sup>48</sup> Revaccinatie met PPV23 zorgt niet voor een boosterrespons, dat wil zeggen dat een volgende vaccinatie niet tot hogere concentraties afweerstoffen leidt dan de eerste vaccinatie.<sup>51,52</sup>

Tegenover de beperkte beschermingsduur van PPV23, staat het voordeel van een brede bescherming: tegen 23 serotypen. Een ander voordeel is dat PPV23 al vele jaren in verschillende landen wordt gebruikt. Er zijn daardoor veel gegevens beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid.<sup>48-50,53</sup>

#### Vaccinatie van medische risicogroepen

Over het algemeen werkt vaccinatie minder goed bij immuun gecompromitteerde mensen dan bij immunocompetente mensen.<sup>43-45</sup> Het polysacharidevaccin PPV23 werkt bij hen minder goed dan conjugaatvaccins, dit geldt ook voor andere medische risicogroepen.<sup>46,47</sup> Er wordt daarom aanbevolen om medische risicogroepen een zo breed mogelijk PCV te geven, in combinatie met PPV23 met als doel een zo breed mogelijke dekking van de serotypen.<sup>31</sup> Onderzoek bij artritis-patiënten (onder behandeling van afweerremmende middelen) laat zien dat het conjugaatvaccin PCV7 tot in ieder geval 10 jaar na vaccinatie het risico op IPD kan verlagen.<sup>54</sup>

In Nederland wordt vaccinatie aanbevolen voor een aantal medische risicogroepen en dat wordt vergoed wanneer het wordt aanbevolen in de richtlijn pneumokokkenziekte<sup>31</sup>, maar vaccinatie bereikt niet elke groep.<sup>31,55,56</sup> Hier wordt momenteel aandacht aan besteed.<sup>57</sup> De commissie onderstreept het belang van goede vaccinatiezorg voor medische risicogroepen.

### 3.1.2 Conjugaatvaccins

In conjugaatvaccins zijn de polysacharideantigenen gekoppeld (geconjugeerd) aan een dragereiwit. Door deze koppeling ontstaat nu wel een T-cel-afhankelijke respons. Die T-cel-afhankelijke respons leidt vervolgens tot een betere antilichaamrespons en aanmaak van B-geheugencellen, waardoor er een immunologisch geheugen wordt opgebouwd. Daardoor leveren herhaalde vaccinaties met een conjugaat-



vaccin bij jonge kinderen een voldoende respons en langer durende bescherming op, in tegenstelling tot polysacharidevaccins.<sup>52,58</sup> Ook werken conjugaatvaccins beter bij medische risicogroepen.

De beschermingsduur is langer dan bij polysacharidevaccins, omdat er immunologisch geheugen wordt opgebouwd. Onderzoek laat zien dat de werkzaamheid van PCV13 na 5 jaar niet is afgenomen.<sup>59</sup> De exacte beschermingsduur is niet bekend. In diverse kosteneffectiviteitsanalyses wordt aangenomen dat de beschermingsduur van conjugaatvaccins bij volwassenen 15 jaar is.<sup>37,60-65</sup>

Er zit ook verschil in effectiviteit tussen conjugaatvaccins en polysacharidevaccins als PPV23. Uit onderzoek blijkt dat de effectiviteit van conjugaatvaccins bij bijvoorbeeld 60-jarigen hoger is dan die van PPV23 in het tegengaan van IPD en pneumokokkenlongontsteking veroorzaakt door de serotypen waartegen het vaccin beschermt.<sup>48-50,66-68</sup>

Net als bij PPV23 kan de effectiviteit van conjugaatvaccins dalen naarmate de leeftijd stijgt.<sup>66-68</sup>

Van de nieuwere conjugaatvaccins zijn nog geen effectiviteitsgegevens uit de praktijk beschikbaar. De commissie heeft de wel beschikbare gegevens van de oudere conjugaatvaccins als uitgangspunt genomen. De commissie acht het niet nodig en niet wenselijk om op effectiviteitsgegevens van de nieuwe vaccins te wachten. Zij redeneert hiermee in lijn

van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO, die nadat was aangetoond dat PCV7 een hoge werkzaamheid en effectiviteit had tegen IPD, stelde dat voor registratie van nieuwe conjugaatvaccins zogeheten immunogeniciteitsdata voldoende zijn.<sup>69-71</sup> Dat houdt in dat het aantonen van een voldoende hoge immuunrespons volstaat. De WHO stelde hierbij als grenswaarde een antistofniveau van 0,35 microgram ( $\mu\text{g}$ ) per milliliter (ml) bloed. In RCT's worden dergelijke antistofniveaus gedefinieerd als beschermend tegen invasieve pneumokokkenziekte.<sup>72-74</sup> Bij de beoordeling van een nieuw vaccin (bijvoorbeeld PCV15) wordt per serotype bekeken welk percentage van de respondenten dan antistofniveaus van minimaal 0,35  $\mu\text{g}/\text{ml}$  haalt. Bij serotypen die ook in een ouder vaccin voorkomen, worden de antistoftiters van het nieuwe vaccin vergeleken met die van het oudere vaccin om te beoordelen of de immuunrespons op de gemeenschappelijke serotypen bij het nieuwe vaccin niet lager is (non-inferieur) dan bij het oude vaccin.

Van PCV13 zijn inmiddels wel effectiviteitsgegevens beschikbaar en de commissie acht het zeer aannemelijk dat de recentere conjugaatvaccins, die meer serotypen bevatten, ook effectief zijn. Bovendien is de epidemiologie van pneumokokken(serotypen) en de ontwikkeling van vaccins heel dynamisch. Door te wachten op effectiviteitsgegevens van nieuwe conjugaatvaccins zou potentiële gezondheidswinst verloren kunnen gaan.



### 3.2 Vaccinatie van ouderen

De Gezondheidsraad adviseerde in 2018 om elk jaar de mensen van 60, 65, 70 en 75 jaar te vaccineren met PPV23, zodat na 5 jaar iedereen tussen de 60 en 80 jaar zijn eerste vaccinatie had gehad. Iedere 5 jaar zou vervolgens revaccinatie plaatsvinden.<sup>1</sup> Dit programma zou in 2020 starten. Naar aanleiding van de COVID-19-pandemie adviseerde de Gezondheidsraad in het voorjaar van 2020 ouderen van 70 tot en met 79 jaar als eerste vaccinatie aan te bieden, omdat het risico op een ernstiger beloop van zowel een pneumokokkeninfectie als COVID-19 oploopt met toenemende leeftijd.<sup>2,3</sup> Volgens het aangepaste advies komt (een deel van) de oudste leeftijdsgroep in 2025 in aanmerking voor een eerste herhalingsvaccinatie met PPV23.

### 3.3 Effect van vaccinatie van kinderen op ouderen

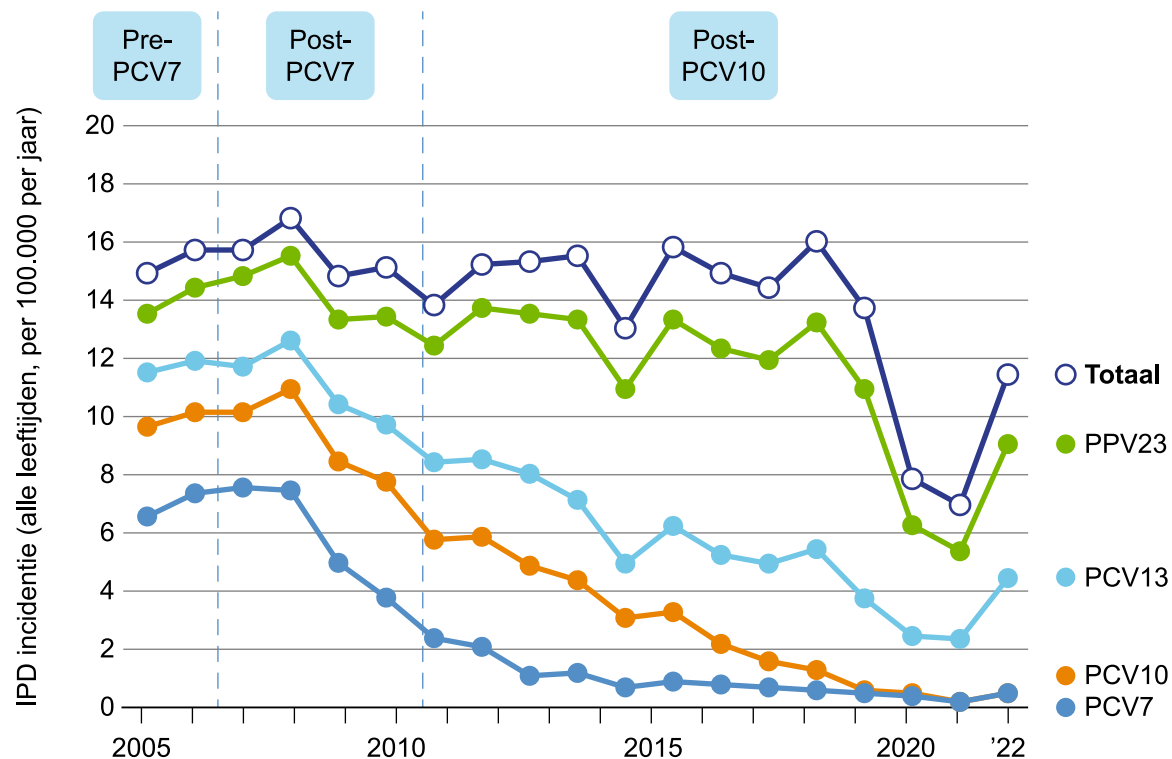
Zuigelingen krijgen sinds 2006 binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) een conjugaatvaccin tegen pneumokokken aangeboden. De vaccinatie bestaat uit twee primaire doses en één booster dosis die in het eerste levensjaar worden gegeven. In tegenstelling tot ouderen hebben kinderen meerdere doses nodig om een goede immuniteit op te bouwen. Dit komt omdat hun immuunsysteem nog moet rijpen, met meerdere doses kunnen zij voldoende antistoffen opbouwen. Eerst werd PCV7 aangeboden en sinds 2011 krijgen zuigelingen PCV10.<sup>75,76</sup>

Vaccinatie van kinderen zorgt ook indirect voor bescherming van ouderen, door groepsbescherming. Door vaccinatie neemt het dragerschap van de serotypen die in de vaccins zijn opgenomen af. Omdat kinderen de belangrijkste dragers van pneumokokken zijn, verdwijnen typen die bij hen als gevolg van vaccinatie niet meer voorkomen (grotendeels) uit de gehele populatie. Sinds de introductie van PCV7 en PCV10 voor kinderen komen de serotypen uit deze vaccins niet of nauwelijks nog voor in de gehele bevolking (zie figuur 2 op de volgende pagina).<sup>77</sup>

De afname in het dragerschap van de serotypen die het vaccin dekt heeft echter ook tot gevolg dat andere typen hun plaats innemen, de zogeheten typevervanging.<sup>78-80</sup> Bij ouderen veroorzaken deze andere typen pneumokokken vaak ziekte. Daarmee wordt door typevervanging het indirecte beschermende effect van kindervaccinatie op pneumokokkenziekte bij ouderen grotendeels tenietgedaan. Daarom, en omdat vaccins steeds in ontwikkeling zijn door onder andere typevervanging, is het noodzakelijk de vaccinatiestrategie doorlopend te monitoren en zo nodig te herzien. Zolang er geen universeel vaccin is dat tegen alle serotypen beschermt, is het aanpassen van de vaccinatiestrategie eens in de zoveel tijd dus inherent aan pneumokokkenvaccinatie.



Sinds de introductie van PCV7 en PCV10 voor kinderen komt IPD door de serotypen uit deze vaccins nauwelijks nog voor in de Nederlandse bevolking



**Figuur 2** Aantal IPD-gevallen tussen 2004 en 2022 veroorzaakt door serotypen in de verschillende vaccins<sup>77</sup>

### 3.4 Impact PPV23-vaccinatie

De introductie van PPV23-vaccinatie tijdens de COVID-19-pandemie maakt het lastig om de impact te evalueren, omdat de IPD-incidentie ook omlaag ging door maatregelen die werden genomen om de verspreiding van SARS-CoV-2 tegen te gaan.<sup>32-34</sup> Van 2020 tot en met 2022 waren er 31% minder gevallen van IPD in de leeftijdsgroepen die voor vaccinatie in aanmerking kwamen (95%-BI: 1–50).<sup>77</sup> In het eerste jaar van vaccinatie

met PPV23 werd 60% van de IPD-gevallen bij ouderen die in aanmerking kwamen voor vaccinatie veroorzaakt door serotypen uit het PPV23-vaccin. Bij degenen die niet in aanmerking kwamen voor vaccinatie was dat 75%.<sup>36</sup> De impact van vaccinatie was daarmee 53% (95%-BI: 18–73).

### 3.5 Gelijktijdige toediening verschillende vaccinaties

Naast pneumokokkenvaccinatie krijgen ouderen ook programmatisch vaccinatie tegen griep en mogelijk ook tegen COVID-19 en gordelroos aangeboden.<sup>81,82</sup> Uit onderzoek blijkt dat gelijktijdige toediening van een pneumokokkenvaccin en een griepvaccin bij mensen vanaf 60 jaar veilig en effectief is.<sup>83-88</sup> In sommige onderzoeken worden bij gelijktijdige toediening lagere antistoftiters tegen pneumokokken of influenza gevonden, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend. Uit data van het bijwerkingencentrum Lareb blijkt dat er geen grote verschillen zijn in bijwerkingen na gelijktijdige of afzonderlijke vaccinatie. Bij gelijktijdige toediening kwamen lokale reacties vaker voor na pneumokokkenvaccinatie dan na influenzavaccinatie.<sup>89,90</sup>

De vaccins tegen pneumokokken-, griep-, COVID-19 en gordelroos die in Nederland gebruikt (gaan) worden zijn allen geen levende vaccins, waardoor er geen minimum tijdsinterval nodig is tussen het geven van de vaccins.<sup>91-93</sup> Gelijktijdige toediening van verschillende vaccinaties heeft veel praktische voordelen. Een nadeel is dat als er bijwerkingen optreden het onduidelijk door welk vaccin die zijn veroorzaakt.



# 04 andere vaccinatie- strategieën



De conjugaatvaccins die sinds kort beschikbaar zijn, beschermen langer en beter tegen pneumokokkeninfecties dan het nu gebruikte polysacharidevaccin PPV23. Er zijn verschillende vaccinatiestrategieën mogelijk met de nieuwe conjugaatvaccins. Op dit moment is eenmalig PCV20 aanbieden aan 60-jarigen de meest kosteneffectieve strategie. Dat levert even veel of meer gezondheidswinst op tegen lagere kosten in vergelijking met eenmalig PCV15 of de combinatie van PPV23 en PCV15 of PCV20.

#### 4.1 Immunogeniciteit en veiligheid nieuwe vaccins

Alle nieuwe pneumokokkenvaccins zijn conjugaatvaccins. Bij deze vaccins wordt immunologisch geheugen opgebouwd waardoor de beschermingsduur langer is dan bij polysacharidevaccins. Omdat de vaccins nog niet lang bestaan, zijn er nog geen gegevens over de effectiviteit beschikbaar. Er zijn wel immunogeniciteitsdata beschikbaar die de commissie in navolging van de WHO voldoende acht om de werkzaamheid te kunnen beoordelen, zie paragraaf 3.1.2.<sup>69-71</sup>

Bij de beoordeling van de nieuwe vaccins heeft de commissie PCV13 als uitgangspunt genomen: daarvan zijn zowel immunogeniciteitsgegevens als effectiviteitsgegevens beschikbaar. De commissie gaat ervan uit dat conjugaatvaccins met meer serotypen net zo goed werken tegen deze extra serotypen.

##### 4.1.1 PCV15

PCV15 is voor zowel kinderen (vanaf 6 weken) als volwassenen geregistreerd.<sup>94</sup> Dit vaccin beschermt tegen 15 serotypen, waarvan er 13 overlappen met PCV13.

##### *Immunogeniciteit*

Bij mensen van 50 jaar en ouder is in vergelijking met PCV13 de immuunrespons van PCV15 niet lager (non-inferieur) voor de 13 gedeelde serotypen en hoger (superieur) voor de 2 unieke serotypen.<sup>94,95</sup> Bij mensen van 65 jaar en ouder die minstens een jaar geleden gevaccineerd werden met PPV23, zorgde PCV15 voor een vergelijkbare antistofrespons voor de 13 gemeenschappelijke serotypen als PCV13.<sup>96</sup>

##### *Veiligheid*

Het veiligheidsprofiel van PCV15 is over het algemeen vergelijkbaar met dat van PCV13.<sup>94-97</sup> De meest voorkomende systemische bijwerkingen van PCV15 bij volwassenen en ouderen zijn vermoeidheid (23%), spierpijn (21%) en hoofdpijn (17%). De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn pijn (65%), zwelling (16%) en roodheid (11%) op de injectieplaats. De meeste bijwerkingen waren mild en van korte duur (3 dagen of korter). Ernstige huidreacties of reacties waardoor het normaal dagelijks functioneren werd verstoord, kwamen voor bij 1,5% van de deelnemers.<sup>94</sup> Andere trials rapporteerden na PCV15-vaccinatie meer lokale en/of systemische bijwerkingen dan na PCV13-vaccinatie<sup>98-100</sup> of PPV23-



vaccinatie.<sup>98</sup> Met name pijn op de prikplek en spierpijn werden significant vaker gerapporteerd na PCV15-vaccinatie.

#### 4.1.2 PCV20

PCV20 is in 2022 voor volwassenen geregistreerd en er loopt een aanvraag voor registratie voor kinderen.<sup>101</sup> Er is geen directe vergelijking met PCV15 beschikbaar.

##### *Immunogeniciteit*

In vergelijking met PCV13 is de immuunrespons van PCV20 beoordeeld als niet lager (non-inferieur) voor de 13 gedeelde serotypen, hoewel de absolute antistoftiters van PCV20 wel lager waren dan die van PCV13.<sup>101</sup>

In vergelijking met PPV23 was de immuunrespons van PCV20 op 6 van de 7 serotypen die niet in PCV13 zitten niet lager (non-inferieur).

Voor serotype 8 was de immuunrespons bij PCV20 marginaal verlaagd ten opzichte van de respons bij PPV23, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.

##### *Veiligheid*

De meest gemelde bijwerkingen bij mensen van 60 jaar en ouder waren lokaal, zoals pijn/gevoeligheid op de injectieplaats (55%) en systemische reacties als spierpijn (39%), vermoeidheid (30%), hoofdpijn (22%) en gewrichtspijn (13%).<sup>101</sup> Zwelling of roodheid op de injectieplaats en koorts komen vaak voor na vaccinatie met PCV20 (ten minste 1 op 100 en

minder dan 1 op 10). De bijwerkingen waren mild of matig van intensiteit en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Het aantal gerapporteerde (lokale/systemische) bijwerkingen na vaccinatie met PCV20 of PCV13 was vergelijkbaar.<sup>102,103</sup> Dit gold ook voor ouderen die PCV20 kregen na PCV13 en/of PPV23.<sup>104</sup>

#### 4.1.3 PCV21

PCV21 is nog in ontwikkeling, maar er zijn al wel voorlopige resultaten beschikbaar. Uit een fase 2-onderzoek bij mensen van 50 jaar en ouder blijkt dat de immuunrespons van PCV21 niet lager (non-inferieur) is dan die van PPV23 voor de 12 overlappende serotypen en hoger is (superieur) voor de negen unieke serotypen.<sup>105</sup> Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen met die van PPV23 en pneumokokken conjugaatvaccins.<sup>105</sup> Het grootste verschil tussen PCV21 enerzijds en PCV20 en PPV23 anderzijds is niet het aantal serotypen, maar de verschillende serotypen die de vaccins dekken. Zo dekt PCV21 acht unieke serotypen die PCV20 en PPV23 niet dekken.

## 4.2 Mogelijke strategieën

In de huidige strategie worden kinderen gevaccineerd met PCV10 en ouderen met PPV23. Die combinatie zorgt voor een brede bescherming voor ouderen, maar zij moeten wel elke vijf jaar gevaccineerd worden. Met de nieuwe beschikbare vaccins (PCV15, PCV20 en PCV21) is eenmalige vaccinatie een mogelijk alternatief voor periodieke vaccinatie



met PPV23. Conjugaatvaccins beschermen namelijk langer dan polysacharidevaccins. Een ander voordeel van conjugaatvaccins is dat zij een betere bescherming dan PPV23 bieden tegen IPD (81% versus 52% bij 60-jarigen) en pneumokokkenlongontsteking (54% versus 27% bij 60-jarigen) veroorzaakt door de in de vaccins opgenomen serotypen, zie tabel 2.<sup>48-50,54,59,66-68</sup>

Van de nieuwe vaccins bieden PCV20 en het nog in ontwikkeling zijnde PCV21 de breedste bescherming. Bovendien zijn dat, naast PPV23, de enige vaccins met serotype 8, dat op dit moment samen met 19A bij zowel ouderen als kinderen de meeste ziektegevallen veroorzaakt. Serotype 8 zit in geen enkel vaccin dat voor kinderen is geregistreerd. Serotype 19A zit in alle vaccins voor ouderen en kinderen, behalve in PCV10 dat nu aan kinderen wordt gegeven.

De inzet van PCV15 bij ouderen zou voor een minder brede bescherming zorgen dan de huidige strategie, maar PCV15 zou mogelijk wel in combinatie met PPV23 gegeven kunnen worden. Medische risicogroepen krijgen bijvoorbeeld nu een combinatie van een conjugaatvaccin en PPV23, omdat conjugaatvaccins bij hen beter werken en PPV23 voor de brede bescherming zorgt.<sup>31</sup>

De inzet van PCV13 voor ouderen is niet overwogen als alternatief voor de huidige strategie, omdat het aanzienlijk minder gezondheidswinst zou opleveren dan de nieuwere vaccins of PPV23.

In de toekomst ligt de inzet van PCV21 voor ouderen als alternatief voor de huidige strategie mogelijk meer voor de hand dan de inzet van PCV20. In PCV21 ontbreekt een aantal serotypen die veel andere vaccins wel dekken, maar dat zijn de serotypen die naar verwachting op den duur uit de circulatie verdwijnen door vaccinatie van kinderen (nu met PCV10, maar straks mogelijk PCV13, PCV15 of PCV20). Tegelijkertijd zullen de serotypen die PCV21 wel dekt en andere vaccins niet, waarschijnlijk meer gaan circuleren als gevolg van serotypevervanging.

### 4.3 Aanvaardbaarheid verschillende strategieën

De aanvaardbaarheid wordt bepaald door de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Eerder concludeerde de commissie al dat vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken met PPV23 aanvaardbaar is<sup>1</sup>, dat wil zeggen dat de te verwachte gezondheidswinst (het nut) opweegt tegen de eventuele nadelige gevolgen (de risico's).

Ook eenmalige vaccinatie met PCV20 is naar het oordeel van de commissie aanvaardbaar. De te verwachten gezondheidswinst is hoger



dan met PPV23 en er zijn minder nadelen, omdat er minder vaccinaties nodig zijn en omdat PCV20 over het algemeen niet meer bijwerkingen geeft dan PPV23. Eenmalige vaccinatie met PCV15 is minder aanvaardbaar dan eenmalige vaccinatie met PCV20, omdat het vanwege de minder brede bescherming minder gezondheidswinst zal opleveren terwijl de lasten hetzelfde zijn.

De combinatie van PCV15 en PPV23 of PCV20 met PPV23 kent meer nadelen dan alleen PPV23, door het grotere aantal vaccinaties, maar kan door de bredere en effectievere bescherming ook meer gezondheidswinst opleveren. De aanvaardbaarheid zal afhankelijk zijn van de additionele gezondheidswinst door de combinaties.

Wanneer PCV21 beschikbaar is, is ook eenmalige vaccinatie met dat vaccin een aanvaardbare strategie. De te verwachten gezondheidswinst, die groter is dan bij PCV20 en PPV23, weegt ruimschoots op tegen de nadelen, die net als bij PCV20 minder zijn dan bij PPV23.

Alles overziend en gegeven de nu beschikbare vaccins is de nut-risico-verhouding van eenmalige vaccinatie met PCV20 gunstiger dan die van andere strategieën.

4.4 Kosteneffectiviteit verschillende strategieën

4.4.1 Model

Het RIVM heeft een kosteneffectiviteitsmodel ontwikkeld voor een vergelijking van de vaccinatiestrategieën.<sup>5</sup> Het model is gebaseerd op een eerder gebruikt multicohortmodel voor Nederland.<sup>106</sup> In een kosteneffectiviteitsmodel worden altijd aannames gedaan en worden verschillende strategieën gemodelleerd. De uitkomsten zijn schattingen en bedoeld om mogelijke strategieën onderling te vergelijken. Ze kunnen niet als absoluut worden geïnterpreteerd. In een model wordt gewerkt met zogeheten parameters. Hieronder worden een aantal daarvan toegelicht.

Afnemende effectiviteit met oplopende leeftijd

In het model wordt rekening gehouden met afnemende effectiviteit van PPV23 en de conjugaatvaccins tegen IPD en pneumokokkenlongontsteking met oplopende leeftijd, zie tabel 2.<sup>48-50,66-68</sup>

Tabel 2 Inputparameters voor effectiviteit tegen IPD en pneumokokkenlongontsteking met ziekenhuisopname veroorzaakt door serotypen in het vaccin

| Parameter                             | Aangenomen effectiviteit met oplopende leeftijd |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
| PPV23 tegen IPD                       | 52% (60 jaar) – 33% (85 jaar) <sup>48,49</sup>  |
| PPV23 tegen longontsteking            | 27% (60 jaar) – 0% (85 jaar) <sup>50</sup>      |
| Conjugaatvaccins tegen IPD            | 81% (60 jaar) – 39% (85 jaar) <sup>66-68</sup>  |
| Conjugaatvaccins tegen longontsteking | 54% (60 jaar) – 2% (85 jaar) <sup>66-68</sup>   |



*Beschermingsduur vaccins*

Aangenomen is dat de bescherming van PPV23 tegen IPD en longontsteking twee jaar stabiel is en dan afneemt tot 0% vijf jaar na vaccinatie. Voor conjugaatvaccins is de aanname dat de bescherming tegen IPD en longontsteking vier jaar stabiel is en dan afneemt tot 0% 15 jaar na vaccinatie.<sup>48,49,68,106</sup>

*Kosten vaccins en toediening*

In het model worden de lijstprijzen van de verschillende vaccins gebruikt.<sup>107</sup> PPV23 kost € 25,94 per dosis vaccin, PCV15 € 74,73 en PCV20 € 82,17. Van PCV21 is de prijs nog niet bekend, maar in het model wordt aangenomen dat deze hetzelfde is als van PCV20. De toedieningskosten door de huisarts zijn € 21,00 per dosis (SNPG).

*Verwachte opkomst*

De verwachte opkomst is gezet op 70%, dat wil zeggen dat 70% van de mensen die een uitnodiging krijgt zich zou laten vaccineren.<sup>35</sup>

*Invloed RVP*

Het effect van een potentiële verandering in het vaccin dat wordt gebruikt voor kinderen in het RVP op de kosteneffectiviteit van de vaccins bij ouderen is ook geschat. Dat wil zeggen dat er rekening wordt gehouden met indirecte bescherming van ouderen door vaccinatie van kinderen en met serotypevervanging. In de modellering is er vanuit gegaan dat de

serotypevervanging start drie jaar na introductie van een vaccin bij kinderen en na acht jaar is voltooid.

*Tijdshorizon*

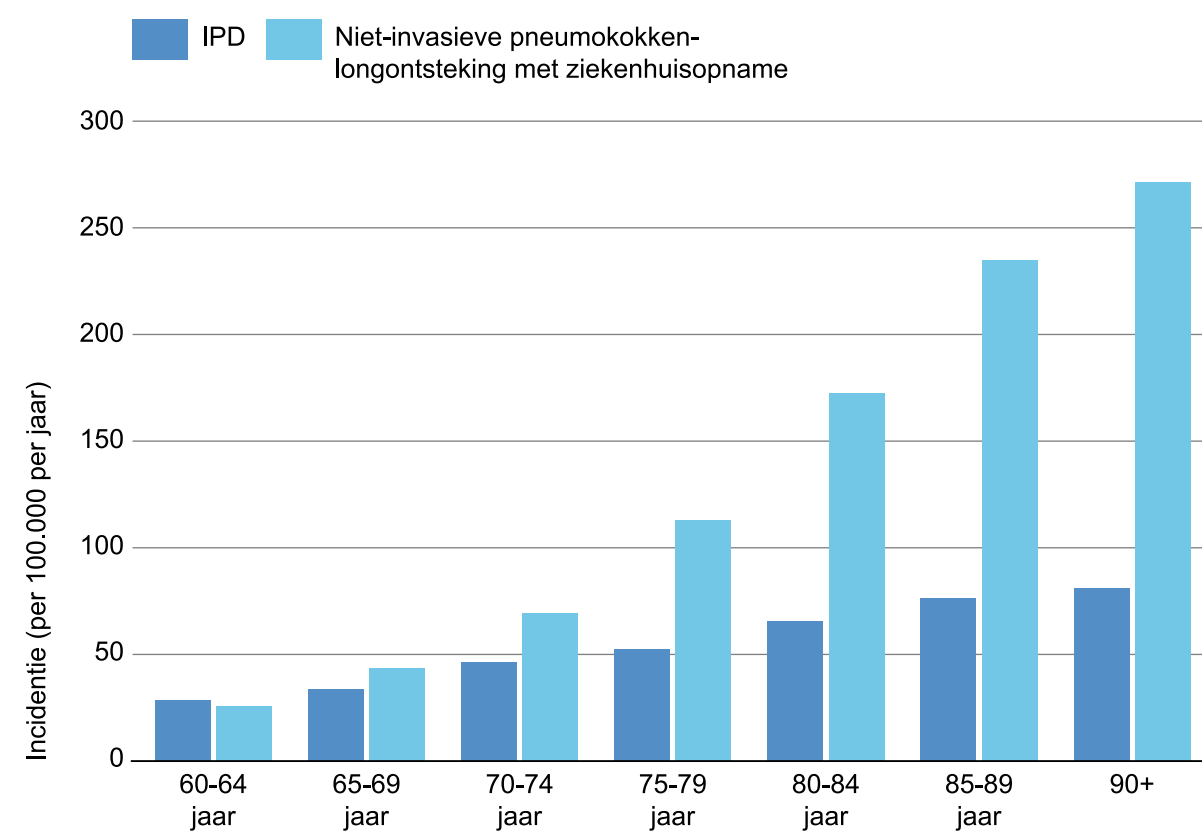
Er wordt een tijdshorizon van 15 jaar gebruikt, mede omdat na 15 jaar de onzekerheid toeneemt over het vaccin dat gebruikt wordt voor kinderen in het RVP en over serotypevervanging. Vanwege die onzekerheden is het niet zinvol om de kosteneffectiviteitsratio van een eventuele tweede vaccinatie na bijvoorbeeld 10 tot 15 jaar te berekenen. Bovendien zijn er dan mogelijk weer nieuwe vaccins op de markt die beter beschermen en/of tegen andere serotypen beschermen.

*Incidentie IPD en longontsteking*

Voor de schatting van de incidentie van IPD naar leeftijd zijn de incidentiecijfers van 2017 tot en met 2019 gebruikt.<sup>5</sup> Voor niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking met ziekenhuisopname is gebruikgemaakt van ziekenhuisdata over longontsteking, waarvan geschat wordt dat 22% door pneumokokken wordt veroorzaakt.<sup>5,66</sup> Op basis van die cijfers wordt aangenomen dat de incidentie van zowel IPD als niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking oploopt met de leeftijd. Vooral niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking neemt sterk toe vanaf 80 jaar, zie figuur 3 (volgende pagina). De incidentie van pneumokokkenlongontsteking die behandeld wordt bij de huisarts is niet meegenomen in het model, omdat hier veel onzekerheid over is.



**Vooraf de incidentie van niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking neemt sterk toe vanaf 80 jaar**



**Figuur 3** Geschatte incidentie van IPD en niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking met ziekenhuisopname naar leeftijd

4.4.2 Resultaten

Het RIVM heeft voor de volgende strategieën een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd met een tijdshorizon van 15 jaar<sup>5</sup>:

- eenmalig vaccineren met PCV15 op een leeftijd van 60 jaar;
- drie keer vaccineren met PPV23 op een leeftijd van 60, 65 en 70 jaar;

- eenmalig vaccineren met PCV20 op een leeftijd van 60 jaar;
- eenmalig vaccineren met PCV15 op een leeftijd van 60 jaar, gevolgd door drie keer PPV23-vaccinatie 1, 6 en 11 jaar later;
- eenmalig vaccineren met PCV21 op een leeftijd van 60 jaar;
- eenmalig vaccineren met PCV20 op een leeftijd van 60 jaar, gevolgd door drie keer PPV23-vaccinatie 1, 6 en 11 jaar later.

**Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)**

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

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

De analyse laat zien dat eenmalige vaccinatie van ouderen van 60 jaar met PCV20 of PCV21 de meest kosteneffectieve strategieën zijn, ervan uitgaande dat de prijs van PCV21 vergelijkbaar is met die van PCV20. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van PCV20 is €14.100



per QALY (*quality-adjusted life year* - jaren in goede gezondheid, zie kader). Daarnaast komt naar voren dat:

- eenmalig vaccineren met PCV15 minder gezondheidswinst geeft dan drie keer vaccineren met PPV23 (met een tussentijd van telkens 5 jaar) met een vergelijkbare ICER (berekend met gegevens uit tabel 3);
- eenmalig vaccineren met PCV20 meer gezondheidswinst oplevert en kostenbesparend is ten opzichte van drie keer vaccineren met PPV23;
- PPV23-vaccinatie op 1, 6 en 11 jaar na PCV15- of PCV20-vaccinatie geen of beperkte gezondheidswinst geeft ten opzichte van eenmalig vaccineren met PCV20, en tegenover veel hogere kosten;

- eenmalig vaccineren met PCV21 – waarvan de prijs nog niet bekend is – iets meer gezondheidswinst geeft dan eenmalig vaccineren met PCV20.

Tabel 3 geeft een overzicht van de kosteneffectiviteitsanalyse per strategie. In de tabel is bijvoorbeeld te zien dat niet vaccineren leidt tot een verlies van 3.691 QALYs en €32 miljoen kost. Als je 1x met PCV20 zou vaccineren, dan verlies je minder QALYs, namelijk 2.899, maar het kost wel meer, namelijk €43,2 miljoen. Het verschil in kosten (€ 11,2 miljoen) gedeeld door het verschil in verloren QALYs (792) levert een afgeronde ICER op van €14.100 per gewonnen QALY.

**Tabel 3** Incrementele kosteneffectiviteit van verschillende strategieën vanaf 60-jarige leeftijd

| Strategie           | Totaal verlies aan QALYs | Totale kosten (€, miljoenen) | Incrementele QALYs | Incrementele kosten | ICER                                                                                                                              |
|---------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geen vaccinatie     | 3.691                    | 32,0                         | N.v.t.             | N.v.t.              | N.v.t.                                                                                                                            |
| 1x PCV15            | 3.231                    | 44,8                         | 460                | 12,8                | Gedomineerd*                                                                                                                      |
| 3x PPV23            | 3.092                    | 47,3                         | 599                | 15,3                | Gedomineerd*                                                                                                                      |
| 1x PCV20            | 2.899                    | 43,2                         | 792                | 11,2                | €14.100 /QALY t.o.v. geen vaccinatie                                                                                              |
| 1x PCV15 + 3x PPV23 | 2.891                    | 61,3                         | 8                  | 18,2                | Gedomineerd*                                                                                                                      |
| 1x PCV21            | 2.752                    | 41,8                         | 147                | -1,4                | Niet meegenomen in vergelijking, omdat prijs nog onbekend is. Bij dezelfde prijs als PCV20 is PCV21 kostenbesparend t.o.v. PCV20. |
| 1x PCV20 + 3x PPV23 | 2.735                    | 61,3                         | 164                | 18,1                | €110.300 /QALY t.o.v. 1xPCV20                                                                                                     |

\* Zowel duurder als minder effectief dan andere strategieën.



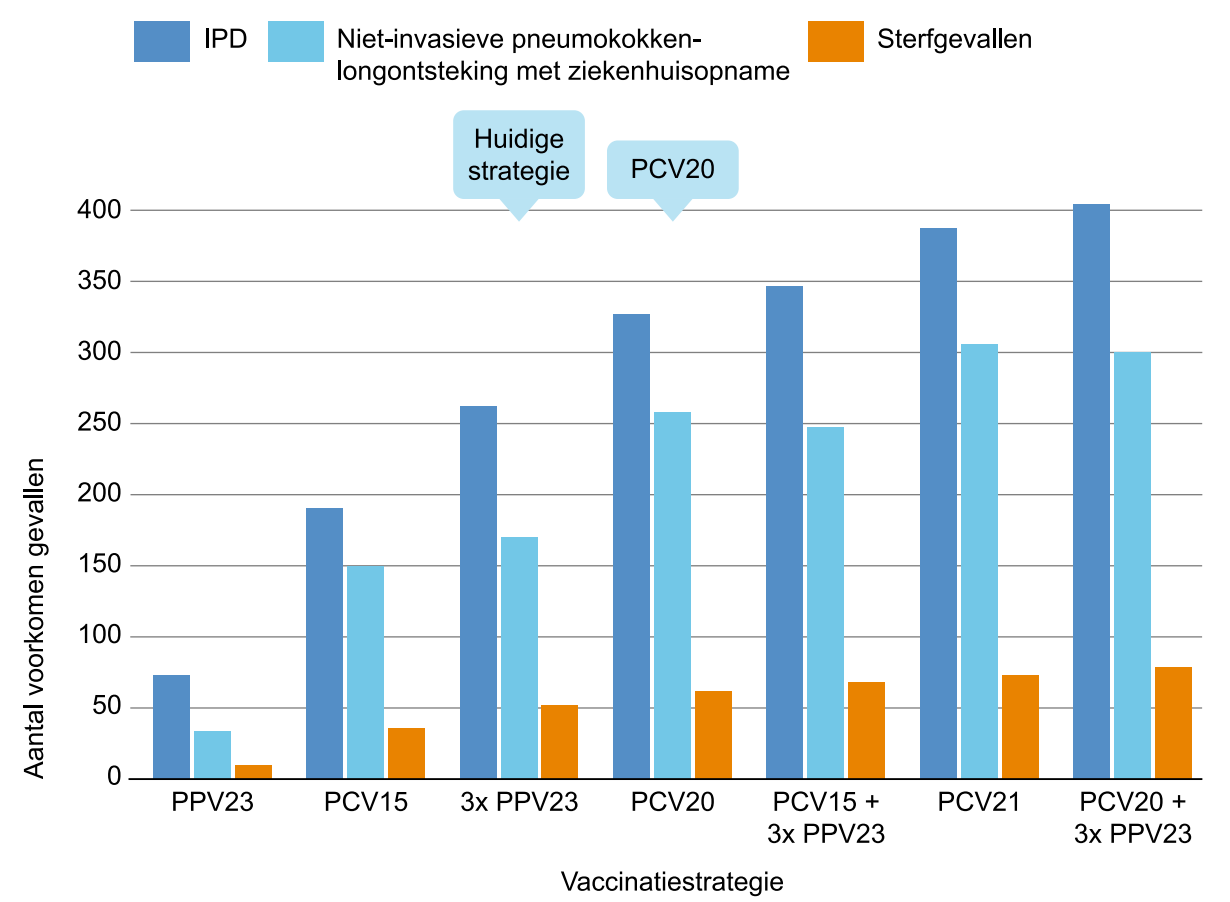
Gezondheidswinst

Volgens het model zouden in een periode van 15 jaar pneumokokken-infecties bij een cohort van 60-jarigen zonder vaccinatie leiden tot ongeveer 1.290 IPD-ziekenhuisopnames, 1.630 ziekenhuisopnames door niet-invasieve pneumokokkenlongontsteking en 340 sterfgevallen. Eenmalige PCV20-vaccinatie zou daarvan ongeveer 330 IPD-ziekenhuisopnames kunnen voorkomen, 260 opnames door pneumokokkenlongontsteking en 60 sterfgevallen (zie figuur 4). Dit is meer dan wat drie keer een PPV23-vaccinatie zou kunnen voorkomen (ongeveer 260 IPD-opnames, 170 opnames door pneumokokkenlongontsteking en 50 sterfgevallen).

Indirecte bescherming door gevaccineerde kinderen en serotypevervanging

Omdat vaccinatie van kinderen invloed heeft op de serotypeverdeling bij ouderen, heeft de keuze van het vaccin voor kinderen ook invloed op de kosteneffectiviteit van de verschillende vaccinatiestrategieën bij ouderen. In het model wordt alleen gekeken naar effecten van kindervaccinatie op de kosteneffectiviteit van ouderenvaccinatie, en niet naar de effecten van kindervaccinatie op kinderen zelf. Er wordt rekening gehouden met indirecte bescherming door gevaccineerde kinderen en daaropvolgende serotypevervanging. Uit de analyse blijkt dat de kosteneffectiviteitsratio voor ouderen vergelijkbaar is als kinderen PCV10, PCV13 of PCV15 krijgen en ouderen PCV20 of PCV21 (figuur 5, volgende pagina).

Met eenmalige PCV20-vaccinatie voorkom je meer ziekenhuisopnames en sterfgevallen dan met drie keer PPV23



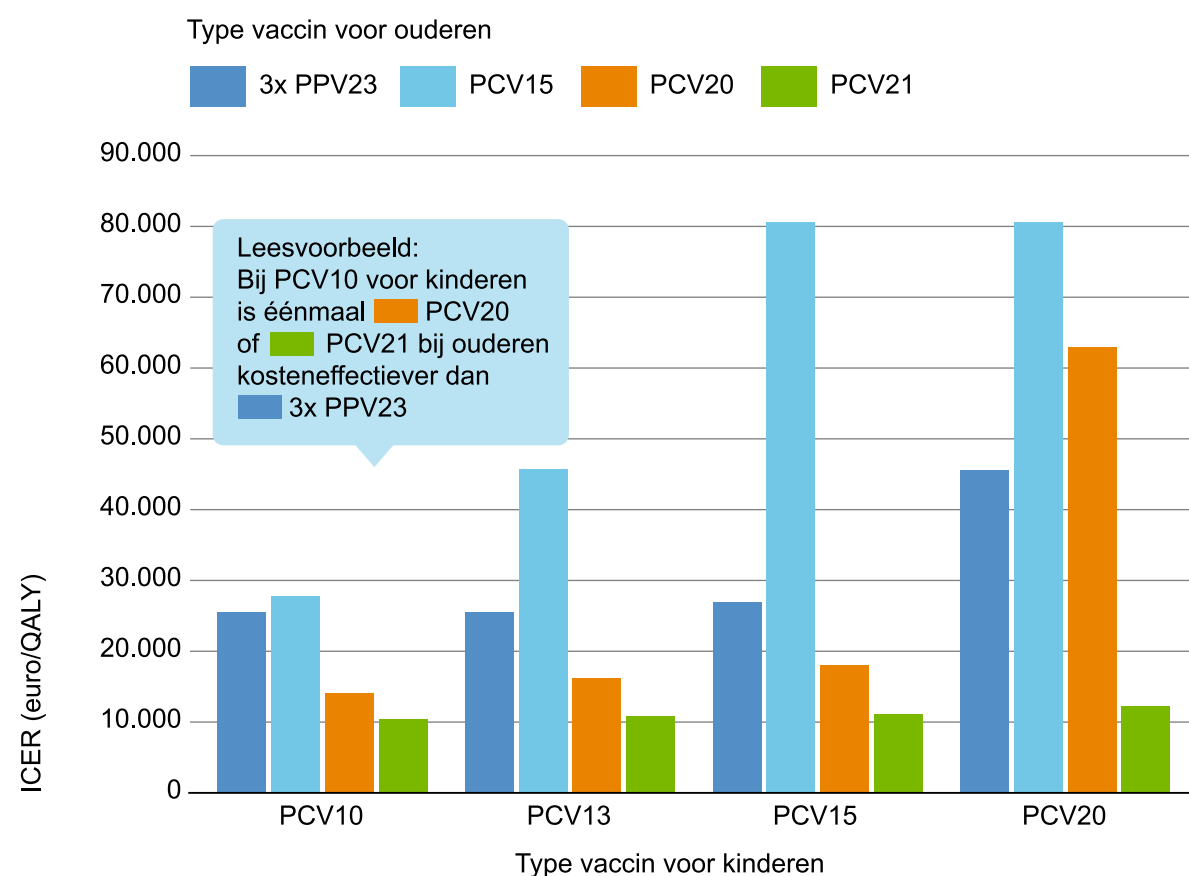
**Figuur 4** Aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen dat te voorkomen is met verschillende vaccinatiestrategieën in de eerste 15 jaar na vaccinatie

Het geven van PCV20 aan zowel ouderen als kinderen zal op den duur niet kosteneffectief zijn voor ouderen. Als kinderen PCV20 krijgen, is voor ouderen op den duur alleen PCV21 nog kosteneffectief indien de vaccinprijs van PCV21 vergelijkbaar is met PCV20. Na een aantal jaar zullen ouderen immers door vaccinatie van kinderen indirect beschermd zijn



tegen de serotypen uit PCV20. Vaccinatie met PCV21 zorgt dan voor bescherming tegen andere serotypen. Deze strategie is nu niet aan de orde omdat PCV20 nog niet beschikbaar is voor kinderen en PCV21 nog niet voor ouderen, maar dient wel vast overwogen te worden.

**Uitgaande van indirecte bescherming bij kinderen door PCV10, PCV13, PCV15 is eenmalig PCV20 of PCV21 bij ouderen kosteneffectiever dan herhaaldelijk PPV23**



**Figuur 5** impact van kindervaccinatie op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER, €/QALY) voor een 60-jarig cohort (bij 80% indirecte bescherming en 8 jaar na vaccinatie van kinderen met volledige serotype vervanging)

### Leeftijden

Naast vaccinatie op 60-jarige leeftijd is ook geschat wat de kosten-effectiviteit zou zijn als er op hogere leeftijden gevaccineerd zou worden. De analyse laat zien dat vaccinatie op 65-, 70-, 75- of 80-jarige leeftijd dezelfde rangorde van strategieën oplevert en vergelijkbare ICER's als vaccinatie op 60-jarige leeftijd. Vaccinatie op 85-jarige leeftijd is minder kosteneffectief dan vaccinatie op 60- tot 80-jarige leeftijd. Zo is de ICER van eenmalige vaccinatie met PCV20 op 85-jarige leeftijd 69.400 €/QALY en eenmalige PPV23-vaccinatie 58.000 €/QALY. De verklaring voor de hogere ICER bij 85 jaar is dat de vaccineffectiviteit op die leeftijd erg onzeker is en de levensverwachting van 85-jarigen gemiddeld korter is dan die van mensen van 80 jaar en jonger.

### Gevoeligheidsanalyses

In de hoofdanalyse wordt uitgegaan van een beschermingsduur van 15 jaar. De ICER van eenmalige PCV20-vaccinatie op 60-jarige leeftijd is dan 14.100 €/QALY ten opzichte van niet vaccineren (zie tabel 3 op pagina 26). Omdat er onzekerheid is over de beschermingsduur van conjugaat-vaccins, is gekeken hoe de kosteneffectiviteit verandert als de beschermingsduur korter zou zijn. Als voorbeeld is daarbij gekozen voor 10 jaar. De ICER stijgt dan naar 27.000 €/QALY. De beschermingsduur heeft dus veel invloed op de kosteneffectiviteit.<sup>5</sup>



Er zijn ook gevoeligheidsanalyses uitgevoerd met andere parameters, bijvoorbeeld met het aantal longontstekingen dat door pneumokokken wordt veroorzaakt. In de hoofdanalyse wordt ervan uitgegaan dat 22% van de gevallen van longontsteking wordt veroorzaakt door pneumokokken. Als dit aandeel 30% zou zijn, daalt de ICER naar 9.700 €/QALY.<sup>5</sup>

#### 4.5 Kosteneffectiviteit internationaal

De fabrikant van PCV20 heeft in het Verenigd Koninkrijk, Denemarken en Italië kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd.<sup>63-65</sup> Op basis daarvan meldt de fabrikant dat eenmalige vaccinatie met PCV20 van mensen van 65 en ouder en van risicogroepen, in vergelijking met eenmalig PPV23 of PCV13, voor meer gewonnen levensjaren zorgt tegen lagere kosten. Dit komt door een bredere dekking van PCV20 (ten opzichte van PCV13) of een langere beschermingsduur (ten opzichte van PPV23). Dezelfde resultaten werden gevonden in twee onafhankelijke studies in de Verenigde Staten en Japan.<sup>60,61</sup>



# 05 advies



De commissie adviseert een aangepaste vaccinatiestrategie waarin mensen van 60 jaar eenmalig pneumokokkenvaccinatie met PCV20 krijgen aangeboden. Op dit moment is dat de meest kosteneffectieve strategie met de meest gunstige nut-risicoverhouding. Daarnaast adviseert zij om mensen die al een PPV23-vaccinatie hebben ontvangen na vijf jaar PCV20 (of te zijner tijd mogelijk PCV21) aan te bieden. Tot slot adviseert de commissie een eenmalige inhaalcampagne voor mensen die wel in aanmerking kwamen voor vaccinatie met PPV23 maar zich niet hebben laten vaccineren en voor alle mensen die indertijd niet in aanmerking kwamen voor PPV23-vaccinatie (mensen geboren voor 1941).

### 5.1 Eenmalige vaccinatie met PCV20 op 60-jarige leeftijd

Eenmalige vaccinatie met PCV20 op 60-jarige leeftijd is op dit moment de meest kosteneffectieve strategie, met de meest gunstige nut-risicoverhouding. Vaccinatie met PCV20 zal bij ouderen meer gezondheidswinst opleveren dan vaccinatie met PPV23, doordat het beter beschermt tegen IPD. Daarnaast is de beschermingsduur van PCV20 langer dan die van PPV23. Dat betekent dat PCV20 voorlopig maar één keer gegeven hoeft te worden en niet elke vijf jaar zoals bij PPV23 het geval is. Voor de serotypen die beide vaccins dekken is de immuunrespons over het algemeen even goed. De veiligheidsprofielen zijn eveneens vergelijkbaar.

### 5.2 Reeds gevaccineerde mensen en tijdelijke inhaalcampagne

Mensen van 60 jaar en ouder die reeds een PPV23-vaccinatie hebben gehad, kunnen vanwege de beperkte beschermingsduur van PPV23 vijf jaar nadien als ongevaccineerd worden beschouwd. Zij zouden dus vijf jaar na de PPV23-vaccinatie een vaccinatie met PCV20 (of te zijner tijd mogelijk PCV21) aangeboden moeten krijgen. Mensen die wel in aanmerking kwamen voor vaccinatie met PPV23 maar zich niet hebben laten vaccineren, zouden ook PCV20 aangeboden moeten krijgen.

Daarnaast adviseert de commissie om PCV20 ook aan te bieden aan mensen die op grond van hun leeftijd indertijd niet in aanmerking kwamen voor PPV23-vaccinatie (mensen geboren voor 1941), maar die wel een pneumokokkenvaccinatie zouden willen. Dit is in lijn met het aanbod van vaccinatie tegen griep- en COVID-19, waarvoor ook geen bovenste leeftijdsgrens wordt gehanteerd. Destijds is voor de grens van 80 jaar gekozen omdat er onvoldoende gegevens waren over het effect van vaccinatie bij mensen van boven de 80. In onderzoeken zijn 80-plussers veelal niet gevaccineerd of ondervertegenwoordigd.<sup>1</sup> Nu geldt nog steeds dat er onvoldoende wetenschappelijke gegevens zijn; vaccinatie kan effectief zijn maar het is onduidelijk wat de effectiviteit precies is op hoge leeftijd. Conjugaatvaccins zijn echter waarschijnlijk effectiever op hoge leeftijd dan PPV23.



Omdat de ziektelast sterk toeneemt vanaf 80 jaar, valt onder 80-plussers mogelijk wel veel gezondheidswinst te behalen met vaccinatie, maar dit zal echter niet altijd kosteneffectief zijn. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat vaccinatie van 80-jarigen nog kosteneffectief is volgens de referentiewaarde, maar vaccinatie van 85-jarigen niet meer.

## 5.3 Aandachtspunten

### 5.3.1 Nieuwe vaccins en epidemiologische ontwikkelingen

De commissie is voor dit advies uitgegaan van de nu beschikbare vaccins. PCV21 is nog niet beschikbaar, maar omdat de ontwikkeling ervan al ver is gevorderd heeft ze ook dat vaccin bij haar afwegingen betrokken. Zodra PCV21 beschikbaar is valt daarmee mogelijk meer gezondheidswinst te behalen. Bij PCV21 blijft deze gezondheidswinst in ouderen ook behouden bij een overgang naar PCV20 in kinderen (waarvoor een registratie-aanvraag loopt). Mogelijk is het dan kosteneffectiever om de vaccinatiestrategie van het NPPV opnieuw aan te passen.

Naast nieuwe vaccins, zoals PCV21 of PCV24<sup>105,108</sup> en andere vaccins die mogelijk nog worden ontwikkeld, is ook de epidemiologie van invloed op de te behalen gezondheidswinst. Zolang er geen universeel vaccin is dat tegen alle serotypen beschermt, is het aanpassen van de vaccinatiestrategie eens in de zoveel tijd inherent aan pneumokokkenvaccinatie. De commissie adviseert daarom de ontwikkelingen omtrent vaccins en epidemiologie nauwkeurig te volgen.

### 5.3.2 Beschermingsduur

De commissie verwacht dat de beschermingsduur van PCV20 minstens 15 jaar zal zijn. Omdat daar onzekerheid over is, adviseert de commissie dit goed te monitoren en zo nodig een tweede pneumokokkenvaccinatie aan te bieden met eventueel een andere samenstelling afhankelijk van de epidemiologische ontwikkeling en beschikbaarheid. Dit zal dan wel invloed hebben op de kosteneffectiviteit van het NPPV.

### 5.3.3 Gelijktijdige toediening verschillende vaccinaties

Het aantal vaccinaties dat ouderen programmatisch krijgen aangeboden breidt zich uit. Momenteel komen ouderen in aanmerking voor vaccinatie tegen griep en pneumokokken. Mogelijk komt daar ook vaccinatie tegen COVID-19 en gordelroos bij.<sup>81,82</sup> Gelijktijdige toediening van verschillende vaccinaties heeft veel praktische voordelen. Inhoudelijk gezien ziet de commissie geen bezwaar tegen gelijktijdige toediening van de betreffende vaccinaties. Omdat de empirische evidentie echter beperkt is, adviseert de commissie wel om de effectiviteit van de vaccinaties en bijwerkingen na gelijktijdige toediening te blijven monitoren.

### 5.3.4 Onderzoeksaanbevelingen

Omdat ouderen mogelijk tot vier prikken tegelijk zouden kunnen krijgen, adviseert de commissie om onderzoek te doen naar de acceptatie van het aantal vaccinaties: is er een voorkeur voor separate vaccinaties of voor het ontvangen van meerdere prikken tegelijkertijd.



Daarnaast adviseert de commissie om de effectiviteit van vaccinatie bij mensen van 80 jaar en ouder te meten, omdat daar onzekerheid over is. Als blijkt dat vaccinatie op die leeftijd niet effectief is, zou in (toekomstige) inhaalprogramma's een bovenste leeftijdsgrens kunnen worden ingevoerd.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken*. Den Haag, 2018; 2018/05.
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. *COVID-19 en vaccinatie tegen pneumokokken*. Den Haag, 2020; 2020/04.
- <sup>3</sup> Gezondheidsraad. *COVID-19 en vaccinatie tegen pneumokokken (2)*. Den Haag, 2020; 2020/28.
- <sup>4</sup> Steens A. RIVM. *Pneumococcal vaccination in older adults. Information for the Dutch Health Council*. 2022; 2022-0047.
- <sup>5</sup> de Boer P, van Werkhoven C, van Hoek A, Knol M, Sanders E, Wallinga J, et al. *Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in elderly, taking into account indirect protection and serotype replacement from childhood vaccination programs: A cost-effectiveness study*. RIVM: <http://hdl.handle.net/10029/626769>. Geraadpleegd: 16 juni 2023.
- <sup>6</sup> Käyhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Mäkelä H. *Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination*. Expert Rev Vaccines 2006; 5(5): 651-667.
- <sup>7</sup> Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, et al. *Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group*. Vaccine 2013; 32(1): 165-179.
- <sup>8</sup> Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL. *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease*. Expert Rev Vaccines 2012; 11(7): 841-855.
- <sup>9</sup> Smith EL, Wheeler I, Adler H, Ferreira DM, Sá-Leão R, Abdullahi O, et al. *Upper airways colonisation of Streptococcus pneumoniae in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors*. J Infect 2020; 81(4): 540-548.
- <sup>10</sup> Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EA, Bogaert D. *Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions*. Lancet Respir Med 2014; 2(2): 141-153.
- <sup>11</sup> Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, Ferreira DM, Wyllie AL, Weinberger D, et al. *Upper respiratory tract colonization with Streptococcus pneumoniae in adults*. Expert Rev Vaccines 2020; 19(4): 353-366.
- <sup>12</sup> van Deursen AM, van den Bergh MR, Sanders EA. *Carriage of Streptococcus pneumoniae in asymptomatic, community-dwelling elderly in the Netherlands*. Vaccine 2016; 34(1): 4-6.
- <sup>13</sup> Krone CL, Wyllie AL, van Beek J, Rots NY, Oja AE, Chu ML, et al. *Carriage of Streptococcus pneumoniae in aged adults with influenza-like-illness*. PLoS One 2015; 10(3): e0119875.
- <sup>14</sup> van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott D, Patterson S, et al. *The Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage in the Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA) Study*. Clin Infect Dis 2018; 67(1): 42-49.



- <sup>15</sup> Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, Hong VX, Grant LR, Jódar L, et al. *Prevention of Coronavirus Disease 2019 Among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions Between Streptococcus pneumoniae and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract*. J Infect Dis 2022; 225(10): 1710-1720.
- <sup>16</sup> Rijkers GT, F.G.M. Kroese, C.G.M. Kallenberg, Derksen RHW. *Leerboek immunologie*. Bohn Stafleu van Loghum; 2016.
- <sup>17</sup> Wilson R, Cohen JM, Reglinski M, Jose RJ, Chan WY, Marshall H, et al. *Naturally Acquired Human Immunity to Pneumococcus Is Dependent on Antibody to Protein Antigens*. PLoS Pathog 2017; 13(1): e1006137.
- <sup>18</sup> Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlamincx BJ, Elberse KE, de Melker HE, van der Ende A, et al. *Invasive pneumococcal disease: Clinical outcomes and patient characteristics 2-6 years after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the pre-vaccine period, the Netherlands*. Vaccine 2016; 34(8): 1077-1085.
- <sup>19</sup> Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlamincx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. *Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease*. Vaccine 2019; 37(43): 6558-6565.
- <sup>20</sup> Mandell LA. *Community-acquired pneumonia: An overview*. Postgrad Med 2015; 127(6): 607-615.
- <sup>21</sup> Vissink CE, Huijts SM, de Wit GA, Bonten MJ, Mangen MJ. *Hospitalization costs for community-acquired pneumonia in Dutch elderly: an observational study*. BMC Infect Dis 2016; 16(1): 466.
- <sup>22</sup> Renko M, Kukkola HL, Kauma H, Tapiainen T, Kaijalainen T, Uhari M. *Comparison of the severity and outcome of invasive pneumococcal infections in children and adults*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(7): 785-788.
- <sup>23</sup> Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J, Shea KM, Pelton SI. *Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions*. BMC Health Serv Res 2016; 16: 182.
- <sup>24</sup> Winje BA, Vestrheim DF, White RA, Steens A. *The Risk of Invasive Pneumococcal Disease Differs between Risk Groups in Norway Following Widespread Use of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Children*. Microorganisms 2021; 9(8): 1774.
- <sup>25</sup> van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, et al. *Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis*. Travel Med Infect Dis 2018; 24: 89-100.
- <sup>26</sup> van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. *The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England*. J Infect 2012; 65(1): 17-24.
- <sup>27</sup> Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. *Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent*



- Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71(4): 109-117.
- <sup>28</sup> Steens A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Wiklund BS, Storsaeter J, Riise Bergsaker MA, et al. *A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older.* Epidemiol Infect 2014; 142(12): 2471-2482.
- <sup>29</sup> RKI. *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2022.* Epidemiologisches Bulletin 2022; 4.
- <sup>30</sup> NHS. *Who should have the pneumococcal vaccine?:* <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/when-is-pneumococcal-vaccine-needed/>.
- <sup>31</sup> RIVM. *Richtlijnen & draaiboeken: Pneumokokkenziekte 2022.* <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenziekte>.
- <sup>32</sup> Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. *Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data.* Lancet Digit Health 2021; 3(6): e360-e370.
- <sup>33</sup> Dirkx KKT, Mulder B, Post AS, Rutten MH, Swanink CMA, Wertheim HFL, et al. *The drop in reported invasive pneumococcal disease among adults during the first COVID-19 wave in the Netherlands explained.* Int J Infect Dis 2021; 111: 196-203.
- <sup>34</sup> Middeldorp M, van Lier A, van der Maas N, Veldhuijzen I, Freudenburg W, van Sorge NM, et al. *Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020.* Vaccine 2021; 39(7): 1039-1043.
- <sup>35</sup> Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. *Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen (NPPV) 2020.* Nivel, 2021.
- <sup>36</sup> Pluijmaekers A, de Melker H. *The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2020-2021.* Het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Surveillance en ontwikkelingen in 2020-2021. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021. <http://hdl.handle.net/10029/625373>. Geraadpleegd: 2021-11-24t22:12:07z.
- <sup>37</sup> Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. *Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands.* Eur Respir J 2015; 46(5): 1407-1416.
- <sup>38</sup> Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults.* N Engl J Med 2015; 372(14): 1312-1323.



- <sup>39</sup> van Gageldonk-Lafeber AB, Wever PC, van der Lubben IM, de Jager CP, Meijer A, de Vries MC, et al. *The aetiology of community-acquired pneumonia and implications for patient management*. Neth J Med 2013; 71(8): 418-425.
- <sup>40</sup> Raeven VM, Spoorenberg SM, Boersma WG, van de Garde EM, Cannegieter SC, Voorn GP, et al. *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.
- <sup>41</sup> Vestjens SMT, Wagenvoort GHJ, Grutters JC, Meek B, Aldenkamp AF, Vlamincxx BJM, et al. *Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands*. Vaccine 2017; 35(33): 4112-4118.
- <sup>42</sup> Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. *Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine 2022; 44: 101271.
- <sup>43</sup> Garcia Garrido HM, Schnyder JL, Haydari B, Vollaard AM, Tanck MWT, de Bree GJ, et al. *Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in people living with HIV on combination antiretroviral therapy*. Int J Antimicrob Agents 2022; 60(2): 106629.
- <sup>44</sup> Garcia Garrido HM, Vollaard A, D'Haens GR, Spuls PI, Bemelman FJ, Tanck MW, et al. *Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Followed by the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) in Adults with and without Immunosuppressive Therapy*. Vaccines (Basel) 2022; 10(5): 795.
- <sup>45</sup> Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. *Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review*. Vaccine 2012; 30(8): 1413-1424.
- <sup>46</sup> Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, Ombelet S, Van Vlem B. *Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study*. Clin Microbiol Infect 2018; 24(1): 65-71.
- <sup>47</sup> Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. *Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Infect Dis 2012; 55(5): e35-44.
- <sup>48</sup> Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, 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): 6802-6808.
- <sup>49</sup> Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. *Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000*



- to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *EClinicalMedicine* 2018; 6: 42-50.
- <sup>50</sup> Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. *Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults*. *Pathogens* 2023; 12(5):732.
- <sup>51</sup> Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, et al. *Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness*. *Vaccine* 2011; 29(12): 2287-2295.
- <sup>52</sup> Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. *Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older*. *Vaccine* 2013; 31(35): 3594-3602.
- <sup>53</sup> ECDC. *Vaccine Scheduler Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations*. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
- <sup>54</sup> Nagel J, Jönsson G, Nilsson J, Manuswin C, Englund M, Saxne T, et al. *Reduced risk of serious pneumococcal infections up to 10 years after a dose of pneumococcal conjugate vaccine in established arthritis*. *Vaccine* 2023; 41(2): 504-510.
- <sup>55</sup> RVS. *Het vaccinatiestelsel in Nederland nader verkend*. Den Haag: Raad voor Volksgezondheid & Samenleving, 2021.
- <sup>56</sup> ZIN. *Vaccinatiezorg voor medische risicogroepen wie neemt de regie?* Zorginstituut Nederland, 2021.
- <sup>57</sup> van Ooijen M. *Kamerbrief betreft: Beleidsreactie RVS-Verkenning 'Het vaccinatiestelsel in Nederland nader verkend' en ZIN-advies 'Vaccinatiezorg voor medische risicogroepen: wie neemt de regie?'* VWSs. 2022. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2022/07/04/kamerbrief-beleidsreactie-rvs-verkenning-het-vaccinatiestelsel-in-nederland-nader-verkend-en-zin-advies-vaccinatiezorg-voor-medische-risicogroepen-wie-neemt-de-regie>
- <sup>58</sup> Frenck RW, Jr., Fiquet A, Gurtman A, van Cleeff M, Davis M, Rubino J, et al. *Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older*. *Vaccine* 2016; 34(30): 3454-3462.
- <sup>59</sup> Patterson S, Webber C, Patton M, Drews W, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults)*. *Trials in Vaccinology* 2016; 5: 92-96.
- <sup>60</sup> Stoecker C. *Economic Assessment of PCV20 for Adults Vaccinated with PCV13*. ACIP meeting; 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/02-Pneumococcal-Stoecker-508.pdf>



- <sup>61</sup> Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. *Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly*. Vaccine 2022; 40(49): 7057-7064.
- <sup>62</sup> Leidner AJ. *Summary of three economic models evaluating pneumococcal vaccines in adults in the United States. Presented at the September 29, 2021 ACIP meeting*. Immunization Services Division, CDC: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-29/02-Pneumococcal-Leidner-508.pdf>.
- <sup>63</sup> Mendes D, Averin A, Atwood M, Sato R, Vyse A, Campling J, et al. *Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2022; 22(8): 1285-1295.
- <sup>64</sup> Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. *Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23*. J Med Econ 2022; 25(1): 1240-1254.
- <sup>65</sup> Polistena B, Icardi G, Orsi A, Spandonaro F, Di Virgilio R, d'Angela D. *Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population*. Vaccines (Basel) 2022; 10(12): 2032.
- <sup>66</sup> Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015; 372(12): 1114-1125.
- <sup>67</sup> van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. *The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly*. Clin Infect Dis 2015; 61(12): 1835-1838.
- <sup>68</sup> WHO. *Pneumococcal vaccination of older adults - report of the SAGE working group on pneumococcal vaccines*. WHO, 2020.
- <sup>69</sup> Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. *Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants*. Vaccine 2003; 21(23): 3265-3272.
- <sup>70</sup> WHO. *WHO Expert Committee on Biological Standardization: Annex 2 Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines* 2005. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43094/WHO\\_TRS\\_927\\_eng.pdf1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43094/WHO_TRS_927_eng.pdf1). Geraadpleegd: 3 maart 2023.
- <sup>71</sup> WHO. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines*. 2009. [https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/48-pneumo-final-23april-2010.pdf?sfvrsn=6f700ed5\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/48-pneumo-final-23april-2010.pdf?sfvrsn=6f700ed5_1). Geraadpleegd: 3 maart 2023.
- <sup>72</sup> Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. *Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies*. Vaccine 2007; 25(19): 3816-3826.
- <sup>73</sup> Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. *Pneumococcal conjugate vaccination: correlates of protection*. Lancet Infect Dis 2014; 14(9): 784-786.



- <sup>74</sup> Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. *Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study*. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(9): 839-846.
- <sup>75</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken*. Den Haag, 2005; 2005/13.
- <sup>76</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2)*. Den Haag, 2010; 2010/02.
- <sup>77</sup> Pluijmaekers A, de Melker H. *The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2021-2022*. Het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Surveillance en ontwikkelingen in 2021-2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2022. <http://hdl.handle.net/10029/626240>. Geraadpleegd: 2022-11-17t13:02:15z.
- <sup>78</sup> Vissers M, Wijmenga-Monsuur AJ, Knol MJ, Badoux P, van Houten MA, van der Ende A, et al. *Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands*. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194823.
- <sup>79</sup> Knoll MD. *on behalf of the PSERENADE Team. Conclusions from the PSERENADE Project: Implications for Pneumococcal Vaccine Policy and What is Happening Next..* Meningitis Research Foundation Conference. 2021.
- <sup>80</sup> Knoll MD, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, et al. *Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project*. *Microorganisms* 2021; 9(4): 742.
- <sup>81</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen gordelroos*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/12.
- <sup>82</sup> van Ooijen M. *Kamerbrief: Verzoek om een brief over de uitvoering van een motie over het beschikbaar maken van het gordelroosvaccin*. VWSs. 2022.
- <sup>83</sup> Yin M, Huang L, Zhang Y, Yu N, Xu X, Liang Y, et al. *Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis*. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(7): 653-663.
- <sup>84</sup> Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Yamawaki S, Nemoto M, Hasegawa S, et al. *Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: A randomized, open-label, non-inferiority trial*. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(8): 1923-1930.
- <sup>85</sup> Liu Y, Hu R, Sun X, Zhang B, Tang F, Zhang L, et al. *Immunogenicity and Safety of Concomitant Administration of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in*



- Adults Aged 50-70 Years*. Preprint: under revision 2020; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-99542/v1>:
- <sup>86</sup> Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged  $\geq 50$  years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU)*. Hum Vaccin Immunother 2022; 18(1): 1-14.
- <sup>87</sup> *Safety and Immunogenicity of 20vPnC Coadministered With SIIV in Adults  $\geq 65$  Years of Age*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526574>.
- <sup>88</sup> Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY, et al. *Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial*. Vaccine 2023; 41(13): 2137-2146.
- <sup>89</sup> Bijwerkingencentrum Lareb. *Meldingen van bijwerkingen na influenza- en pneumokokkenvaccinatie. Jaarrapport vaccinatiecampagne seizoen 2020/2021*.
- <sup>90</sup> Bijwerkingencentrum Lareb. *Meldingen van bijwerkingen na influenza- en pneumokokkenvaccinatie. Jaarrapport vaccinatiecampagne seizoen 2021-2022*.
- <sup>91</sup> NHG-Praktijkhandleiding Pneumokokkenvaccinatie. <https://handleidingen.nhg.org/>.
- <sup>92</sup> Burgmeijer RJF, Hoppenbrouwers K, Bolscher DJA. *Handboek vaccinaties*. Assen: Van Gorcum; 2011.
- <sup>93</sup> RIVM. *Combinatievaccins, simultaan vaccineren en intervallen*. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/combinatievaccins-simultaan-vaccineren-en-intervallen>.
- <sup>94</sup> European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Vaxneuvance*. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_nl.pdf).
- <sup>95</sup> Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. *A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE)*. Vaccine 2022; 40(1): 162-172.
- <sup>96</sup> Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM, et al. *Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults  $\geq 65$  years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(3): 540-548.
- <sup>97</sup> Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, et al. *Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE)*. Vaccine 2022; 40(9): 1342-1351.



- <sup>98</sup> Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, Rupp R, Greenberg D, McFetridge RD, et al. *Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age*. Vaccine 2018; 36(45): 6875-6882.
- <sup>99</sup> Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM, et al. *Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults*. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(3): 530-539.
- <sup>100</sup> Song JY, Chang CJ, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh MD, Dagan R, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH)*. Vaccine 2021; 39(43): 6422-6436.
- <sup>101</sup> European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Apexxnar*. 2022; EMEA/H/C/005451. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_nl.pdf).
- <sup>102</sup> Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. *Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years*. Clin Infect Dis 2022; 75(3): 390-398.
- <sup>103</sup> Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. *Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age*. Clin Infect Dis 2021; 73(7): e1489-e1497.
- <sup>104</sup> Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. *A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination*. Vaccine 2021; 39(51): 7494-7502.
- <sup>105</sup> Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial*. Lancet Infect Dis 2022: 233-246.
- <sup>106</sup> Thorrington D, van Rossum L, Knol M, de Melker H, Rumke H, Hak E, et al. *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.
- <sup>107</sup> Zorginstituut Nederland. *medicijnkosten*. <https://www.medicijnkosten.nl/>.
- <sup>108</sup> Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, et al. *Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years*. Vaccine 2022; 40(31): 4190-4198.



Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

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

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

Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*

- prof. dr. R. Sanders, hoogleraar experimentele vaccinologie, Amsterdam UMC, *structureel geraadpleegd deskundige*

Incidenteel geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

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

Waarnemers<sup>a</sup>

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

Secretarissen

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

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



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken (2023).

Den Haag: Gezondheidsraad, 2023; publicatienr. 2023/08.

Auteursrecht voorbehouden

