

De impact van pneumokokkenvaccinatie en mogelijke effecten van nieuwe vaccins

Anneke Steens, Amina Afrian, Nynke Rots, Annabel Niessen, Pieter de Boer, Rob Mariman, Nina van Sorge, Hester de Melker

Samenvatting

Het huidige pneumokokkenvaccinatiebeleid in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) zorgt voor bescherming van gevaccineerde kinderen tegen pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen. Daarnaast verlaagt de RVP-vaccinatie het dragerschap van vaccintype-pneumokokken bij gevaccineerde kinderen waardoor niet-gevacineerden ook beschermd worden. Serotypevervanging heeft op populatieniveau echter geleid tot een toename in ziekte door typen die niet door het vaccin gedekt worden. Deze (indirecte) effecten leiden tot een veranderde pneumokokken-epidemiologie. Recent zijn er pneumokokkenvaccins op de markt gekomen die tegen meer typen beschermen. De Gezondheidsraad heeft daarom nieuwe adviezen gegeven voor de keuze van de pneumokokkenvaccins voor het RVP en het Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen.

Uit de huidige surveillancegegevens blijkt dat de nieuwe, meer-valente pneumokokkenvaccins waarschijnlijk de pneumokokkenziektelast verder kunnen verminderen, zowel bij kinderen, ouderen als bij mensen met medische risicofactoren. Indien er echter een grote overlap is in serotypen die gedekt worden door het RVP-vaccin en het vaccin dat wordt gebruikt bij volwassenen, zal de impact van beide vaccinatieprogramma's na enige tijd kleiner worden vanwege de indirecte effecten van kindervaccinatie. De data geven daarom aan dat, op langere termijn, de grootste impact kan worden bereikt met complementaire vaccinatieprogramma's, oftewel gebruik van vaccins met verschillende serotypesamenstellingen voor kinderen en volwassenen. Belangrijk blijft wel dat de vaccins op grote schaal worden gebruikt.

Abstract

The current pneumococcal vaccination strategy of the childhood immunisation programme provides protection of vaccinated children against vaccine-type pneumococcal disease. Furthermore, the vaccine prevents against vaccine-type carriage in vaccinated children. Its protection against carriage provides indirect protection of unvaccinated individuals. However, serotype replacement has, on population level, led to an increase in disease from serotypes not covered by the vaccine.

Recently, pneumococcal vaccines providing protection against a broader range of serotypes have become available. The Health Council of the Netherlands has

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb), Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten (EPI), Rijksvaccinatieprogramma, Bilthoven, dr. A. Steens, senior infectieziektenepidemioloog; A. Afrian, junior epidemioloog; dr. A. Niessen, PhD-student; RIVM, CIb, Centrum Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, dr. N. Rots, senior wetenschappelijk medewerker; RIVM, CIb, EPI, Modelling van infectieziekten, dr. P. de Boer, gezondheidseconoom; RIVM, Centrum voor Infectieziektenonderzoek, Diagnostiek en Laboratoriumsurveillance, afdeling Bacteriële surveillance en respons, dr. R. Mariman, wetenschappelijk medewerker; Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie; Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), prof. dr. N. van Sorge, hoofd NRLBM en hoogleraar Translationele microbiologie; RIVM, CIb, EPI, Rijksvaccinatieprogramma, dr. H. Melker, afdelingshoofd Rijksvaccinatieprogramma. Correspondentieadres: dr. A. Steens (anneke.steens@rivm.nl).

therefore given new advice on the choice of pneumococcal vaccines to use in childhood immunization and in the National Pneumococcal Vaccination Program for Adults.

Recent surveillance data indicate that the new, higher-valent pneumococcal vaccines will be able to further reduce the pneumococcal disease burden in children, older adults and in individuals with medical risk factors. However, if there is a large overlap between the serotypes that are covered by the vaccine used in children and that in adults, the impact of both vaccine programmes will be reduced over time due to the indirect effects of childhood vaccination. The data therefore indicate that, in the longer term, the greatest impact can be achieved with complementary vaccination programs, i.e., use of vaccines with different serotype compositions for children and adults. It remains however important that the vaccines are used widely.

Inleiding

Streptococcus pneumoniae (de pneumokok) is een commensaal van de humane luchtwegen die ernstige ziekte kan veroorzaken. Op basis van de chemische samenstelling van het kapsel zijn er zo'n 100 pneumokokkenserotypen te onderscheiden, waarbij niet alle serotypen even ziekmakend zijn. Pneumokokkenvaccinatie is onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor kinderen, zowel in Nederland als elders [1]. Ook krijgen ouderen en patiënten in specifieke medische risicogroepen vaccinatie aangeboden. Het huidige pneumokokkenvaccin dat aan kinderen wordt toegediend beschermt tegen pneumokokkendragerschap en ziekte van een beperkt aantal serotypen (zogenoemde vaccintypen). Dankzij deze bescherming vermindert de circulatie van vaccintypen in de populatie waardoor ook niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen indirect worden beschermd. Kindervaccinatie heeft echter ook geleid tot een toename in ziekte door serotypen die niet in het vaccin zitten, de zogeheten niet-vaccintypen, als gevolg van serotypevervanging in dragerschap. De netto impact van kindervaccinatie op ziekte in de gehele bevolking wordt daardoor minder groot over de tijd heen [1].

Recent zijn er meer-valente vaccins op de markt gekomen; deze vaccins beschermen tegen een groter aantal serotypen. De verwachting is dat deze vaccins de pneumokokkenziektelast verder kunnen verminderen. De Gezondheidsraad heeft daarom nieuwe

adviezen gegeven voor de keuze van de pneumokokkenvaccins voor de vaccinatieprogramma's in Nederland [2,3].

Het doel van dit artikel is om inzicht te geven in het voorkomen van pneumokokkenziekte en de effecten van de pneumokokkenvaccinatieprogramma's in Nederland. Aan de hand van de beschikbare surveillancegegevens maken we een inschatting van de potentiële impact van de nieuwe pneumokokkenvaccins en vatten wij de nieuwe adviezen van de Gezondheidsraad samen [2,3].

Pneumokokkensurveillance

Onder andere om vaccinatieprogramma's te kunnen evalueren en optimaliseren vindt surveillance plaats. Sinds 2008 is invasieve pneumokokkenziekte (invasive pneumococcal disease, IPD; isolatie van pneumokokken uit normaal steriel materiaal), meldingsplichtig (groep C) voor kinderen geboren in 2006 en daarna. Sinds april 2021 geldt dit ook voor individuen van 60 jaar en ouder. Het laboratorium en de behandelend arts dienen IPD-patiënten te melden aan de GGD, die deze informatie doorgeeft aan het RIVM via OSIRIS.

Naast de meldplicht bestaat sinds 2003 ook bacteriologische sentinelsurveillance (schildwachtfunctie) voor IPD, waarbij ongeveer een kwart van de Nederlandse bevolking gedekt wordt. Via deze infrastructuur sturen negen sentinellaboratoria verspreid over het land alle IPD-isolaten in naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) voor serotypering, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Over de jaren heen is de bacteriologische surveillance uitgebreid. Sinds 2017 sturen (bijna) alle laboratoria van (bijna) alle IPD-gevallen isolaten in naar het NRLBM, ongeacht leeftijd [4]. Door de OSIRIS- en NRLBM-gegevens te koppelen is het mogelijk de effectiviteit van de gebruikte vaccins tegen vaccintype-IPD te monitoren. Daarnaast worden indirecte effecten van het RVP op de IPD-incidentie en serotypeverdeling in de rest van de bevolking gemonitord via de bacteriologische surveillance.

Naast IPD worden ook (serotype-)veranderingen in pneumokokkendragerschap periodiek gemonitord. Bij deze herhaaldelijke studies worden bij kinderen van 24 maanden en één van hun ouders keel-neuswabs afgenomen [5]. Het percentage deelnemers dat

pneumokokken draagt en het serotype daarvan geven informatie over pneumokokkencirculatie.

Pneumokokkenziekte

Asymptotisch pneumokokkendragerschap kan overgaan in ziekte en leiden tot bijvoorbeeld pneumonie, osteomyelitis, sepsis of meningitis. Mensen met (functionele) asplenie, een dysfunctionele bloed-hersenbarrière, of immuungecompromitteerden hebben een sterk verhoogd risico op IPD. Gemiddeld overlijdt 13 procent van de IPD-patiënten aan de infectie [6].

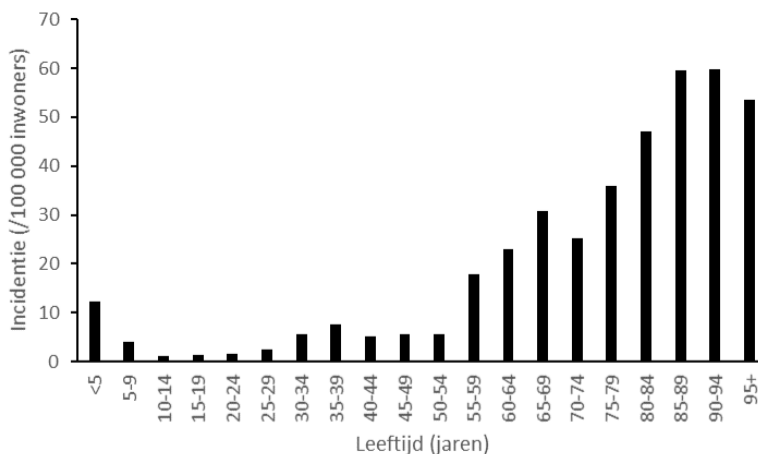
In het epidemiologisch jaar juni 2022 tot mei 2023 waren er circa 2300 IPD-gevallen in Nederland, de meeste bij ouderen van 60 jaar en ouder ($n = 1598$; *figuur 1*); 86 IPD-patiënten waren jonger dan 5 jaar [1]. Ondanks de diversiteit aan pneumokokkenserotypen worden de meeste IPD-gevallen veroorzaakt door een beperkt aantal serotypen; de 10 meest voorkomende serotypen veroorzaakten in 2022-2023 80 procent van alle IPD-gevallen [1].

Beschikbare vaccins en ontwikkelingen

Pneumokokkenvaccins kunnen de pneumokokkenziektelast enorm reduceren. Er zijn twee typen pneumokokkenvaccins in gebruik: een polysaccharidevaccin (PPV) en een polysaccharide-conjugaatvaccin (PCV). Het polysaccharide-vaccin PPV23 bestaat uit 23 geïsoleerde pneumokokkenkapsel-polysacchariden en induceert een T-celafhankelijke immuunrespons, waardoor geen geheugen-B-cellen en mucosale immuniteit worden opgebouwd. Daarnaast is PPV23 niet immunogeen bij

kinderen jonger dan twee jaar. PCV's induceren daarentegen een T-cel-afhankelijke immuunrespons, waardoor ze wel immunogeen zijn bij kinderen, mucosale immuniteit opwekken (wat dragerschap vermindert) en de productie van geheugen-B-cellen (memory B-cells) induceren. Door deze immunologische effecten is de bescherming van PCV's langduriger dan van PPV23 en zijn ze meer immunogeen in immuungecompromitteerden.

Het eerste goedgekeurde PCV dekte zeven serotypen (PCV7) en werd snel opgevolgd door meer-valente vaccins, zoals PCV10 en PCV13. In 2022 zijn ook het 15-valente PCV15 en 20-valente PCV20 geregistreerd door de European Medicines Agency (EMA). PCV10 is alleen geregistreerd voor gebruik in kinderen van zes weken tot vijf jaar oud, terwijl PCV13 en PCV15 zijn geregistreerd voor kinderen vanaf zes weken én volwassenen. PCV20 is al geregistreerd voor volwassenen en EMA-registratie voor kinderen wordt op korte termijn verwacht. De huidige PCV's en PPV23 dekken overlappende serotypen (*figuur 2*, zie pagina 160). Er zijn meer vaccins in ontwikkeling, waaronder PCV21. Ook is er een 24-valent vaccin dat via een alternatieve conjugatiestrategie, het zogeheten Multiple Antigen Presenting System (MAPS), verbonden is aan twee geconserveerde pneumokkeneiwitten. PCV21 is ontwikkeld voor volwassenen in landen met een bestaand kindervaccinatieprogramma en dekt acht unieke serotypen, die door geen van de huidige vaccins gedekt worden maar die wel circuleren (*figuur 2*). PCV21 wordt momenteel getest in een gerandomiseerde klinische studie (RCT)-fase 3.



Figuur 1. Leeftijdsverdeling van de IPD-patiënten in het epidemiologische jaar juni 2022 tot mei 2023. Data zijn geëxtrapoléerd aan de hand van sentineldata.

Figuur 2. Serotypedekking door de verschillende vaccins. Vetgedrukt de vaccins die momenteel op de markt beschikbaar zijn. De kleurgestreepte serotypen worden door de vaccins gedekt door kruisbescherming (6A door 6B, 6C door 6A). Potentiële vaccins voor gebruik in het RVP zijn PCV10, PCV13, PCV15 en (na registratie) PCV20.

	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B	6C	
PCV7	X	X	X	X	X	X	X																											
PCV10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																								
PCV13	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																			
PCV15	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																		
PCV20	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PPV23	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCV21											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24-valent vaccin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Het 24-valente vaccin dekt overlappende serotypen met de huidige vaccins. Het 24-valente vaccin is in RCT-fase 2 en zal vanwege het nieuwe MAPS-concept breder getest moet worden voorafgaand aan registratie. De komst van de meer-valente vaccins geeft nieuwe mogelijkheden om de pneumokokken-ziekte last verder te reduceren.

Pneumokokkenvaccinatie in Nederland

Sinds 2006 is pneumokokkenvaccinatie opgenomen in het RVP voor kinderen. Er werd gestart met PCV7, dat in 2011 is vervangen door PCV10. PCV10 wordt gegeven bij 3, 5 en 11 maanden. PPV23 wordt sinds 2020 aangeboden aan 60- tot 79-jarigen via het Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen (NPPV) en is gefaseerd uitgerold; de geboortejaren 1941-1960 zijn inmiddels uitgenodigd. Het wordt aangeraden PPV23 elke vijf jaar te herhalen omdat de bescherming in de loop van de tijd afneemt. Medische risicogroepen wordt aangeraden PCV13 of PCV15 te combineren met PPV23, of om PCV20 te gebruiken [7]; vaccinatie wordt slechts vergoed voor PCV13/PCV15 met PPV23, en voor risicocondities waarvoor de richtlijnen door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard [8] (bij (functionele) asplenie, hematologische aandoeningen, HIV, primaire immundeficiënties, chronisch inflammatoire aandoeningen, na transplantatie en voorafgaand aan een cochleair implantaat [7,9,10]).

Pneumokokkendragerschap en indirecte effecten van kindervaccinatie

Pneumokokkendragerschap is noodzakelijk voor transmissie van de bacterie. De dragerschaps-

prevalentie neemt bij jonge kinderen toe met de leeftijd, tot ongeveer 50 tot 80 procent op driejarige leeftijd en daalt daarna tot zo'n 7 tot 30 procent bij volwassenen, afhankelijk van de contacten met kinderen [11,12]. Vanwege deze hoge dragerschapsprevalentie zijn kinderen de belangrijkste bron voor transmissie in de populatie. Dankzij de inductie van mucosale immuniteit, verminderen PCV's dragerschap en circulatie van vaccintypen. De niches in de neuskeelholte die hierdoor ontstaan, worden na verloop van tijd grotendeels weer opgevuld door serotypen die niet in het vaccin zitten [5]. Maar indien de vervangende serotypen minder ziekmakend zijn dan de vaccintypen, is er netto toch een lagere pneumokokkenziektelast. Vaccinatie van kinderen via het RVP heeft via de effecten op dragerschap ook grote gevolgen voor de ziekte last en serotypeverdeling van pneumokokken in de hele populatie [6].

De invoering van PCV7 in het RVP leidde tot een afname van 54 procent van de incidentie van IPD bij kinderen jonger dan vijf jaar (2009 tot 2011 versus 2004 tot 2006 [6]) (figuur 3A). Hoewel de totale IPD-incidentie in de leeftijdsgroep 5 tot 64 jaar stabiel bleef, daalde deze bij mensen van 65 jaar en ouder met 22 procent in dezelfde periode. Deze afname werd veroorzaakt door een sterke reductie van vaccintype IPD (-95 procent bij kinderen jongere dan vijf jaar, -71 procent bij 65-plussers), en een kleine toename van niet-vaccintype IPD door serotypevervanging (+33 procent bij kinderen jonger dan vijf jaar, +24 procent bij 65-plussers). De totale dragerschapsprevalentie bij kinderen veranderde niet over deze periode maar de serotypeverdeling in dragerschap wel: in 2010-2011 droeg nog maar 3 procent van de kinderen een PCV7-serotype, terwijl dat 36 procent was voor de invoering

van PCV7 [5].

De overgang van PCV7 naar PCV10 heeft een verdere reductie van de IPD-incidentie bij kinderen jonger dan vijf jaar teweeggebracht (figuur 3A). In niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen was de afname van de IPD-incidentie echter veel minder sterk dan na de invoering van PCV7 omdat serotypevervanging tot ongeveer evenveel ziekte leidde als was voorkomen door indirecte bescherming (figuur 3B). De maatregelen die vanwege de COVID-19-pandemie waren ingevoerd in 2020 tot 2022 leidden tot de grootste reductie in IPD-incidentie, iets wat ook gezien is voor andere respiratoir-overdraagbare bacteriële infecties [13].

Hoeveel invasieve ziekte vaccinatie voorkomt en hoeveel ziekte er ontstaat als gevolg van serotypevervanging hangt af van de dragerschap-prevalentie van de verschillende serotypen en hun vermogen om ziekte te veroorzaken, de zogenaamde invasieve capaciteit. De PCV10-serotypen hebben een vrij hoge invasieve capaciteit [6]. In het jaar van invoering van PCV7 in het RVP droeg 36 procent van de kinderen een PCV7-serotype en werd 68 procent van de IPD gevallen jonger dan vijf jaar veroorzaakt door een PCV7-serotype [5,6]. Met de overgang naar PCV10, droeg slechts 3 procent van de kinderen een PCV10-serotype [5] en werd 36 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar veroorzaakt door een PCV10-serotype.

In de dragerschapsstudie uitgevoerd in 2022-2023 droeg geen van de kinderen PCV10-serotype pneumo-

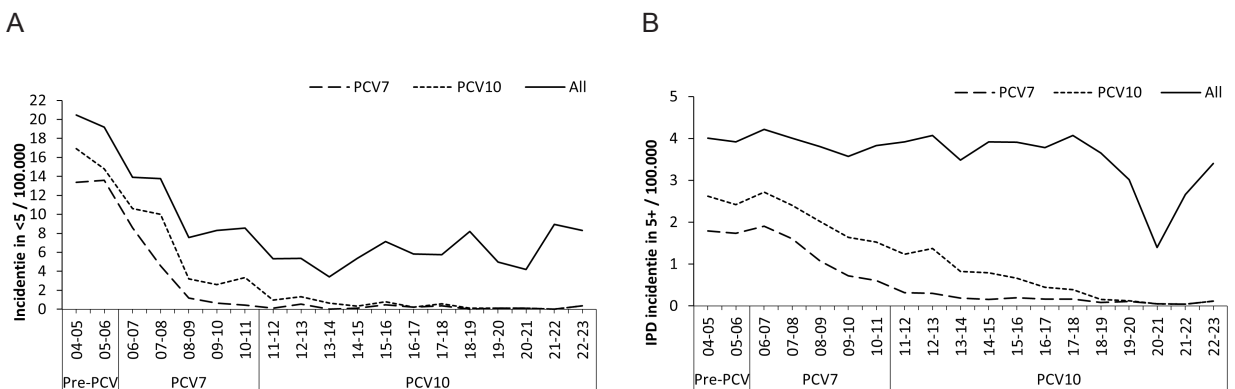
kokken en kregen er landelijk slechts drie kinderen jonger dan vijf jaar IPD door een PCV10-serotype (tabel 1, zie pagina 162). Voor de populatie van vijf jaar en ouder werd, afhankelijk van de leeftijdsgroep, 4 tot 7 procent van de IPD-gevallen veroorzaakt door een PCV10-serotype. Dit betekent dat PCV10 door zijn succes weinig extra ziekte meer kan voorkomen. In 2022-2023 waren de meest prevalentie serotypen in dragerschap 6C (7 procent van de kinderen), 11A (5 procent), 23B (5 procent) en 19A (3 procent); behalve 23B worden deze gedekt door (een van) de huidige meer-valente PCV's. Serotype 19A is ondertussen de belangrijkste veroorzaker van IPD geworden, met 40 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar en 21 procent van de gevallen van vijf jaar of ouder.

De afwezigheid van dragerschap van PCV10-serotypen bij kinderen en het geringe aantal patiënten met PCV10-IPD in de populatie laten de hoge effectiviteit van PCV7 en PCV10 en het succes van pneumokokkenvaccinatie in het RVP zien. Maar ze laten ook de complexiteit zien van verschillende vaccinatieprogramma's en hun samenhang vanwege de indirecte effecten op dragerschap.

Directe effecten van vaccinatie van ouderen

Sinds de implementatie van het NPPV hebben personen die in 2023 tussen de 63 en 82 jaar zijn PPV23 aangeboden gekregen. Vanwege de afwezigheid van mucosale immuniteit en dus de ontbrekende invloed op dragerschap, beschermt PPV23 alleen de gevaccineerden tegen vaccintype-

Figuur 3. Vaccintypespecifieke incidentie in kinderen jonger dan 5 jaar (A) en individuen vanaf 5 jaar en ouder (B) per 100.000 inwoners per epidemiologisch jaar (1). Een epidemiologische jaar loopt van juni tot en met mei het jaar erna.



ziekte maar biedt het geen indirecte bescherming aan niet-gevaccineerde individuen.

In de eerste twee jaar na invoering heeft ruim 70 procent van de personen die in aanmerking kwamen zich laten vaccineren [14,15]. Onder de gevaccineerde IPD-gevallen was 67 procent geïnfecteerd met een PPV23-serotype; onder ongevaccineerde IPD-gevallen was dat 77 procent. Na correctie voor mogelijke onderrapportage van vaccinatiegegevens [4] wordt de effectiviteit van PPV23 op vaccintype IPD geschat op 47 tot 59 procent na het eerste jaar en op 46 tot 50 procent na het tweede jaar [1].

Potentiële impact van meer-valente PCV's in het RVP en NPPV

De vaccinatiegraad bij kinderen is hoog (90 procent of hoger [16]) en PCV's zijn zeer effectief bij kinderen [17]. De bescherming kan echter worden vergroot door het invoeren van meer-valente vaccins; in totaal droegen 11, 12 en 23 procent van de kinderen een serotype dat gedekt wordt door respectievelijk PCV13, PCV15 en PCV20 in 2022-2023 [1]. Respectievelijk 56, 67 en 82 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar werd veroorzaakt door deze types (*tabel 1*; kruisbescherming door serotype 6C meegenomen). Na eventuele invoering van een meer-valent vaccin in het RVP zullen deze aantallen afnemen. Indirecte

bescherming door de meer-valente PCV's kan worden verwacht voor de vaccintypen en voor het PCV13/15/20-gerelateerde serotype 6C (kruisbescherming door het serotype 6A-antigen). Een uitzondering op het effect van indirecte bescherming is serotype 3 [18]. Hoewel PCV13 redelijk effectief bleek in het voorkómen van ziekte door serotype 3 bij gevaccineerde kinderen [17], geeft het geen indirecte bescherming vanwege de beperkte invloed op dragerschap. Dit verschil met andere vaccintypen komt door de unieke biochemische en fysiologische eigenschappen van het serotype 3-kapsel [19]. Eenzelfde gering effect voor serotype 3 wordt verwacht voor meer-valente vaccins, ondanks de observatie dat PCV15 hogere antilichaamtiter induceert dan PCV13 en PCV20 [20]. Het is momenteel echter onduidelijk of deze hogere antilichaamconcentratie voldoende is om dragerschap door serotype 3 te voorkomen [19]. Hoewel minder dan 1 procent van de kinderen serotype 3 draagt, veroorzaakt serotype 3 14 procent van de IPD-gevallen in Nederland [1]. Afgaande op de IPD-serotypeverdeling in 2022-23, en rekening houdend met de afwezigheid van indirecte bescherming voor serotype 3 maar kruisbescherming voor serotype 6C, kan invoering van PCV13, PCV15 of PCV20 in het RVP leiden tot een afname in vaccintype-IPD van, respectievelijk, 27, 42 en 65 procent in de populatie van vijf jaar en ouder.

Tabel 1. Het aantal en percentage IPD-gevallen per vaccintype en per leeftijdsgroep in het epidemiologisch jaar juni 2022 tot mei 2023, onafhankelijk van het soort materiaal waarin pneumokokken zijn geïsoleerd.

	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21	PPV23	Serotype 6C ³
jonger dan 5 jaar	3 (4%)	43 (52%)	52 (63%)	64 (78%)	71 (87%) ²	66 (80%) ²	3 (4%)
5-59 jaar ¹	43 (7%)	264 (41%)	354 (54%)	521 (80%)	568 (87%)	539 (83%)	18 (3%)
60 jaar en ouder	58 (4%)	599 (38%)	798 (50%)	1151 (72%)	1355 (85%)	1241 (78%)	72 (5%)

1. Aantallen geschat aan de hand van sentinelsurveillance, welke zo'n 28 procent van de Nederlandse populatie dekt. 2. NB: PCV21 is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen. PPV23 is niet immunogeen in kinderen jonger dan vijf jaar. 3. Vanwege kruisreactiviteit van het 6A antigen dekken PCV13-15-20-21 ook serotype 6C.

Bij personen van 60 jaar en ouder is het percentage IPD dat wordt veroorzaakt door serotypen die worden gedekt door PPV23, PCV20 of PCV21 momenteel hoog (tabel 1). De immunogeniciteit van PCV20 bij ouderen en van PCV21 bij gezonde volwassenen (resultaten RCT-fase 1/2) suggereren dat deze vaccins ook via het NPPV veel vaccintypeziekte kunnen voorkómen [21,22]. Vanwege een iets lagere effectiviteit van PPV23 tegen IPD en pneumonie is de schatting dat PCV20 (en PCV21, wanneer geregistreerd) de ziektelast meer zal reduceren [23,24]. De impact van het NPPV zal echter over tijd afnemen bij een grote overlap tussen het RVP- en het NPPV-vaccin vanwege indirecte bescherming van het RVP [24]. Op basis van aannames over indirecte effecten is geschat dat indien PCV20 in het RVP gebruikt wordt, het percentage IPD bij ouderen dat wordt veroorzaakt door PCV20-serotypen in acht jaar afneemt van 77 naar 25 procent. Indien PCV13 of PCV15 wordt gebruikt bij kinderen, zal de afname in potentiële impact van PCV20 bij ouderen kleiner zijn [24]. Indien de gebruikte vaccins voor het RVP en het NPPV complementair zijn qua serotypen, zal dit effect veel minder zijn. PCV21 is zo'n complementair vaccin dat veel minder overlap heeft met de potentiële PCV's voor het RVP (figuur 2). Als PCV20 bij kinderen zal worden gebruikt, zal het percentage IPD dat door PCV21-serotypen wordt veroorzaakt bij ouderen naar schatting slechts dalen van 91 naar 84 procent acht jaar later.

Het belang van meer-valente PCV's voor medische risicogroepen

Mensen met onderliggend lijden hebben een hoger risico op IPD; voor vele risicogroepen is de kans op IPD even hoog als voor 60-plussers zonder medische risico conditie [25]. Ook zijn mensen met immunosuppressie gevoeliger voor een groter aantal serotypen [26]. Daarnaast zijn de vaccineffectiviteit [27] en de immuunrespons op vaccinatie slechter dan bij gezonde personen, waarbij de respons op PPV23 nog relatief slechter is dan op PCV13 [28,29]. Meer-valente PCV's kunnen daarom in deze groep meer ziekte voorkomen dan PPV23.

Helaas is er weinig bekend over het gebruik (vaccinatiegraad) van pneumokokkenvaccinatie bij mensen met onderliggend lijden in Nederland. Onder mensen die in aanmerking kwamen voor het NPPV en een medische risicoconditie hebben was de

vaccinatiegraad wel iets hoger dan onder ouderen zonder risicoconditie [14]. Geconstateerd is echter dat de kennis over pneumokokkenvaccinatie van risicogroepen en de vergoeding van vaccinatie binnen zorgverleners en medische risicopatiënten nog suboptimaal is [30]. Het verbeteren en verbreden hiervan zal de vaccinatiegraad en daarmee de impact van meer-valente PCV's verder kunnen vergroten. Het RVP zal ook voor mensen met onderliggend lijden indirecte bescherming geven. Gezien de grotere gevoeligheid voor ernstige ziekte door een breder aantal serotypen, zal serotypevervanging dit beschermende effect relatief meer opheffen dan bij immuuncompetente personen [26,31]. Voor medische risicogroepen is de directe bescherming tegen ziekte door een zo breed mogelijk PCV dus van extra belang.

Adviezen van de Gezondheidsraad voor het RVP en NPPV

In juni 2023 heeft de Gezondheidsraad adviezen uitgebracht over het te gebruiken vaccin bij kinderen en ouderen [2,3]. De Gezondheidsraad adviseerde om PCV10 in het RVP te vervangen door PCV13 of PCV15 omdat het effect van PCV10-vaccinatie op drager-schap ervoor heeft gezorgd dat de PCV10-serotypen vrijwel geen ziekte meer veroorzaken. De verwachting is dat PCV15 slechts een geringe extra gezondheidswinst kan opleveren ten opzichte van PCV13. De Gezondheidsraad heeft daarom geen voorkeur uitgesproken voor een van deze vaccins. Verwacht wordt dat het nog breder beschermende PCV20 eind 2023 geregistreerd zal worden voor kinderen in de Europese Unie. De Gezondheidsraad wil dan ook een nieuw advies geven na registratie hiervan.

Voor het NPPV heeft de Gezondheidsraad PCV20 in plaats van PPV23 aangeraden. Hoewel PPV23 iets meer serotypen dekt dan PCV20, is er voor PCV20 gekozen vanwege de langere werkingsduur en grotere effectiviteit in het voorkómen van IPD en pneumokokk-pneumonie. Voor PCV20 is geen advies voor hervaccinatie gegeven, maar voor monitoring van deze (langdurige) effectiviteit. Ook is de leeftijdsgrens voor vaccinatie weggenomen; er is geadviseerd om mensen die voor hervaccinatie in aanmerking komen en alle nog-niet-gevaccineerden van 60 jaar of ouder, PCV20 aan te bieden, ook degenen ouder dan 79 jaar. De Gezondheidsraad onderstreept daarnaast het belang van goede vaccinatiezorg voor medische risicogroepen.

Conclusie en toekomst

Recentelijk heeft de Gezondheidsraad geadviseerd meer-valente PCV's te gebruiken in het RVP (PCV13 of PCV15) en NPPV (PCV20). Meer-valente PCV's zullen meer ziekte kunnen voorkomen. Een besluit hierover van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport moet nog worden genomen. Ook zal vaccinatie van risicogroepen moeten verbeteren om de pneumokokkenziektelast verder te reduceren. Door de vergrijzende populatie en toename in gebruik van immuunmodulerende middelen neemt het aantal mensen met verhoogd risico voor pneumokokkenziekte toe, wat een breed en effectief pneumokokkenvaccinatiebeleid van nog groter belang maakt. Indien PCV20 op termijn wordt ingevoerd in het RVP zal dit de impact van vaccinatie met hetzelfde vaccin in het NPPV en bij risicogroepen echter verkleinen door indirecte effecten. De ontwikkeling van vaccins voor volwassenen die complementaire serotypen dekken ten opzichte van vaccins die gebruikt worden bij kinderen, is dan ook hoopvol. Complementaire vaccins voor kinderen en ouderen zullen op langere termijn waarschijnlijk het grootste effect hebben op de ziektebelasting, op voorwaarde dat de vaccins op grote schaal worden gebruikt.

Dankbetuiging

Wij zijn Anneke Westerhof van het RIVM, Ilse Beer-Schuurman van het NRLBM en alle medisch microbiologische laboratoria dankbaar voor hun bijdrage aan de IPD-surveillance. Wij zijn Thomas Wulffraat en het onderzoeksteam bij het Spaarne Gasthuis dankbaar voor de analyses van de meest recente dragerschapsstudie.

Referenties

1. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2022-2023. 2023.
2. Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken (2023) 2023 [updated 20 June 2023]. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/alle-adviezen-over-vaccinaties/vaccinatie-van-kinderen-tegen-pneumokokken-2023>.
3. Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken (2023) 2023 [updated 20 June 2023]. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/alle-adviezen-over-vaccinaties/vaccinatie-van-ouderen-tegen-pneumokokken-2023>.
4. van Ewijk K, Afrian A, van Sorge NM, Steens A. Evaluatie van surveillance systeem voor invasieve pneumokokkenziekte in volwassenen van 60 jaar en ouder, 2021/2022. Infectieziekten Bulletin. 2023; <https://www.rivm.nl/weblog/ib-evaluatie-van-surveillance-systeem-voor>

invasieve-pneumokokkenziekte-in-volwassenen-van-60.

5. 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.
6. Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlaminckx 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):6558-65.
7. LCI, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Richtlijnen & draaiboeken 2023 [Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/>].
8. Immuno start. Vergoeding vaccins 2023 [Available from: <https://immunostart.nl/vergoeding-vaccins/>].
9. Nederlandse vereniging van HIV behandelaren. Richtlijn HIV: 17.3. Vaccinatie tegen infecties met *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken)
10. Nederlandse transplantatie vereniging. Richtlijn vaccinatie pre-niertransplantatie voor volwassenen. 2022.
11. Steens A, Caugant DA, Aaberge IS, Vestrheim DF. Decreased Carriage and Genetic Shifts in the *Streptococcus pneumoniae* Population After Changing the Seven-valent to the Thirteen-valent Pneumococcal Vaccine in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):875-83.
12. Wyllie AL, Rumke LW, Arp K, Bosch A, Bruin JP, Rots NY, et al. Molecular surveillance on *Streptococcus pneumoniae* carriage in non-elderly adults; little evidence for pneumococcal circulation independent from the reservoir in children. *Sci Rep*. 2016;6:34888.
13. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, Bautista A, Bennett D, Broughton K, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*. 2023.
14. Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. Vaccinatiegraad Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen 2020: monitor in het kort. NIVEL. 2021.
15. Heins M, Korevaar J, Knottnerus B, Hooiveld M. Monitor vaccinatiegraad nationaal programma pneumokokkenvaccinatie volwassenen (NPPV) 2021. 2022.
16. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2022. 2023.
17. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-74.
18. Garcia Quesada M, Yang Y, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Feikin DR, et al. Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021;9(4).
19. Luck JN, Tettelin H, Oriuela CJ. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:613287.
20. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Vaxneuvance 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_en.pdf].
21. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Apexxnar 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_en.pdf].

22. 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.* 2023;23(2):233-46.
23. Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – a second update of the literature. 2022.
24. de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, Knol M, Sanders EAM, 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. In: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), editor. 2023.
25. 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).
26. Steens A, Winje BA, White RA, Odsbu I, Brantsaeter AB, Vestrheim DF. Indirect Effects of Pneumococcal Childhood Vaccination in Individuals Treated With Immunosuppressive Drugs in Ambulatory Care: A Case-cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1367-73.
27. Sikjaer MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Lokke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2023;10(1):2168354.
28. 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):1413-24.
29. 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.
30. Staatssecretaris van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Kamerbrief betreft: Beleidsreactie RVS-Verkenning 'Het vaccinatiestelsel in Nederland nader verkend' en ZIN-advies 'Vaccinatiezorg voor medische risicogroepen: wie neemt de regie?' 2022 [Available from: <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>].
31. Garcia Garrido HM, Knol MJ, Heijmans J, van Sorge NM, Sanders EAM, Klumpen HJ, et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: A population-based cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;106:237-45.