



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Pneumokokkenziekte in Nederland**

Achtergronddocument voor de  
Gezondheidsraad

RIVM Rapport 2017-0181

M.J. Knol | E.A.M. Sanders | H.E. de Melker





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Pneumokokkenziekte in Nederland**

Achtergronddocument voor de  
Gezondheidsraad

RIVM Rapport 2017-0181

## Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0181

M.J. Knol (auteur), RIVM  
E.A.M. Sanders (auteur), RIVM  
H.E. de Melker (auteur), RIVM

Met bijdragen van:

G. Berbers, RIVM  
H.J. Bootsma, RIVM  
A. van der Ende, NRLBM, AMC  
A.B. van Gageldonk-Lafeber, RIVM  
J.M. Kemmeren, RIVM  
N.Y. Rots, RIVM  
J.A. van Vliet, RIVM

Contact:

M.J. Knol  
Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten  
mirjam.knol@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS en de Gezondheidsraad, in het kader van V/151103/17/EV, Surveillance van het Rijksvaccinatieprogramma, Pneumokokken vaccinatie.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **Pneumokokkenziekte in Nederland**

Achtergrondinformatie voor de Gezondheidsraad

De pneumokok is de belangrijkste veroorzaker van ernstige infecties als longontsteking, bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking. Deze infecties komen het meest voor bij ouderen en bij kinderen onder de vijf jaar. Bij ouderen is longontsteking verreweg de belangrijkste ziekte. In Nederland krijgen ongeveer 10.000 patiënten per jaar een ernstige pneumokokkeninfectie en hebben vooral ouderen een hoge kans om hieraan te overlijden (10 tot 15 procent).

Het ministerie van VWS heeft de Gezondheidsraad gevraagd een advies uit te brengen over pneumokokkenvaccinatie om de ziektelast van pneumokokkenziekte bij ouderen te verminderen. Daartoe heeft het RIVM de momenteel beschikbare wetenschappelijke informatie over deze ziekte bijeengebracht. Het gaat onder meer om het aantal mensen dat ziek wordt van pneumokokken in Nederland, en de effectiviteit en veiligheid van verschillende pneumokokkenvaccins bij kinderen en ouderen. Er zijn twee pneumokokkenvaccins geregistreerd voor ouderen; een vaccin dat tegen dertien typen beschermt en een vaccin tegen 23 typen.

Sinds 2006 worden zuigelingen binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gevaccineerd tegen pneumokokkenziekte. De vaccinatie richtte zich eerst tegen zeven typen en sinds 2011 tegen tien typen. Door deze vaccinatie is pneumokokkenziekte bij kinderen sterk afgenomen. Vaccinatie van kinderen heeft ook invloed op de mate waarin pneumokokkentypen bij ouderen voorkomen. Hierdoor is het aantal ouderen dat ziek wordt van typen waartegen kinderen worden gevaccineerd, afgenomen. Het aantal zieke ouderen door typen pneumokokken die niet zijn opgenomen in het vaccin voor kinderen, is echter toegenomen. Hierdoor is het aantal zieke ouderen nog steeds hoog.

Kernwoorden: pneumokok, pneumokokkenziekte, vaccinatie, ziektelast, effectiviteit, veiligheid



## Synopsis

### **Pneumococcal disease in the Netherlands**

Background information for the Health Council of the Netherlands

Pneumococci are the key pathogens causing severe infections such as pneumonia, septicaemia and meningitis. These infections are commonest in elderly people and in children aged under five. Among elderly people, pneumonia is by far the most significant disease. In the Netherlands, about 10,000 patients a year get a severe pneumococcal infection and elderly people in particular have a high risk of this infection being fatal (10 to 15 per cent).

The Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council of the Netherlands to provide recommendations about vaccinations against pneumococci in order to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly people. To that end, the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has collated the scientific information that is currently available about this disease. This includes the number of people who are made ill by pneumococci in the Netherlands and the effectiveness and safety of various pneumococcal vaccines in children and in elderly people. Two pneumococcal vaccines are licensed for use in elderly people, one vaccine that protects against thirteen types and one against 23 types.

Since 2006, the national immunisation programme (NIP) has vaccinated infants against pneumococcal disease. This vaccination was against seven types at first, and has been expanded to ten since 2011. These vaccinations have greatly reduced pneumococcal disease among children. Vaccinating children also has an effect on the extent to which various types of pneumococcus are found in elderly people. As a result, there has been a reduction in the number of elderly people who are falling ill from the types of pneumococcus that children are vaccinated against. There has, however, been an increase in the number of elderly people falling ill from types of pneumococcus that have not been included in the vaccine for children. Consequently, the number of sick elderly people is still high.

Keywords: pneumococcus, pneumococcal disease, vaccination, burden of disease, effectiveness, safety





## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Achtergrond — 9</b>
<b>2</b>	<b>Pneumokokkenziekte — 11</b>
2.1	Pathogeen — 11
2.2	Dragerschap en transmissie — 11
2.3	Ziektebeeld — 12
2.4	Risicogroepen — 13
2.5	Diagnostiek — 14
2.6	Behandeling — 14
2.7	Preventie door vaccinatie — 14
<b>3</b>	<b>Ziektelast van pneumokokkenziekte in Nederland — 17</b>
3.1	Surveillance van (invasieve) pneumokokkenziekte — 17
3.2	Invasieve pneumokokkenziekte in Nederland — 19
3.3	Pneumonie (door pneumokokken) in Nederland — 26
3.4	Samenvatting ziektelast — 29
<b>4</b>	<b>Pneumokokkenvaccinatie — 31</b>
4.1	Vaccineffectiviteit vs. impact — 31
4.2	Pneumokokken-conjugaat-vaccins — 31
4.3	Pneumokokken-polysacharide-vaccins — 39
4.4	Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen in Europa — 41
4.5	Dynamiek van pneumokokken — 41
<b>5</b>	<b>Referenties — 43</b>



## 1 Achtergrond

Pneumokokken zijn bacteriën die frequent voorkomen in de neus-keelholte zonder ziekte te veroorzaken. Pneumokokken-dragerschap is het hoogst bij jonge kinderen. Vanuit dit dragerschap kan de pneumokok ziekte veroorzaken, waarbij zowel respiratoire infecties, zoals otitis media en pneumonie, kunnen optreden als invasieve infecties, zoals sepsis, meningitis en bacteriële pneumonie. Pneumokokkenziekte is een infectieziekte met een zeer grote ziektelast door zijn hoge incidentie en relatief hoge mortaliteit. De ziektelast is met name hoog bij ouderen en jonge kinderen.

Vaccinatie met een pneumokokken-conjugaat-vaccin (PCV) is sinds 2006 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in Nederland. In eerste instantie werd gevaccineerd met het 7-valente vaccin (PCV7) wat bescherming biedt tegen zeven serotypen; in 2011 is PCV7 vervangen door het 10-valente vaccin wat bescherming biedt tegen drie extra serotypen. Momenteel wordt PCV10 aangeboden aan kinderen op de leeftijd van twee, vier en elf maanden. Door invoering van PCV7/10 is invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door de serotypen in het vaccin sterk afgenomen in zowel gevaccineerde leeftijdsgroepen als ongevaccineerde leeftijdsgroepen. Dit komt doordat PCV het dragerschap van vaccin-serotypen bij kinderen vermindert, waardoor de transmissie van deze serotypen naar andere leeftijdsgroepen, bijvoorbeeld ouderen, wordt verlaagd. De vaccin-serotypen veroorzaken vervolgens minder ziekte. De vaccin-serotypen worden echter vervangen door andere serotypen in dragerschap, de zogenoemde '*replacement*'. Het gevolg hiervan is dat ziekte door niet-vaccin-serotypen toeneemt, met name in ouderen. Het netto effect van pneumokokkenvaccinatie in kinderen is daardoor met name bij ouderen beperkt.

Naast PCV10 is er ook een 13-valent conjugaat-vaccin (PCV13) beschikbaar en een 23-valent polysacharide-vaccin (PPV23). PCV13 is werkzaam bij alle leeftijden; PPV23 is werkzaam vanaf de leeftijd van twee jaar.

De Gezondheidsraad is door het ministerie van VWS gevraagd een advies uit te brengen over pneumokokkenvaccinatie om de ziektelast van pneumokokkenziekte bij ouderen te verminderen. In dit rapport beschrijven we de momenteel beschikbare wetenschappelijke informatie over pneumokokkenziekte in het algemeen, de ziektelast van pneumokokkenziekte in Nederland, en de effectiviteit, impact en veiligheid van pneumokokkenvaccinatie.



## 2 Pneumokokkenziekte

### 2.1 Pathogeen

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken) zijn gram-positieve diplokokken en frequente commensalen van de bovenste luchtwegen bij de mens. De mens is het belangrijkste reservoir van pneumokokken. De dominante virulentiefactor van deze bacterie is het suikerkapsel (polysaccharide kapsel) waarmee het zich omringt. Op basis van de reactie van het kapsel met antisera worden meer dan negentig serotypen onderscheiden. Deze hoge antigene diversiteit van het kapsel wordt verondersteld zich te hebben ontwikkeld om de verworven, serotype-specifieke afweer van de gastheer, de mens, te ontwijken. De bacterie kan zich zo handhaven in de neus- en mondholte van de mens, zonder ziekte te veroorzaken. Dit wordt asymptomatisch dragerschap genoemd.

In 1881 werden pneumokokken voor het eerst beschreven door zowel Louis Pasteur (*Microbe septicémique du salive*) in Parijs als George Sternberg in de VS (*Micrococcus pasteurii*). Beiden vonden de bacterie in speeksel, Pasteur bij een jongen met hondsdolheid en Sternberg in eigen speeksel. Rond 1890 werd de pneumokok herkend als de belangrijkste verwekker van longontsteking, oftewel pneumonie.

### 2.2 Dragerschap en transmissie

De bovenste luchtwegen van de mens vormen het natuurlijk reservoir voor pneumokokken. Hoesten, niezen en speekseldruppeltjes zorgen voor transmissie van mens op mens, waarbij pneumokokken zich ook enige tijd buiten het lichaam kunnen handhaven.

In het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw werd in diverse studies, waarbij speeksel werd geïnjecteerd in muizen, een hoog percentage van pneumokokken-dragerschap bij gezonde personen gevonden; tot 90% bij kinderen en 50% bij gezonde volwassenen (1). Voor het vaststellen van dragerschap ging men in de tweede helft van de 20<sup>e</sup> eeuw over op kweken van uitstrijkjes van de nasopharynx. Momenteel wordt dragerschap vastgesteld met een uitstrijkje van de nasopharynx bij kinderen en de naso- en oropharynx bij volwassenen en kweek volgens WHO-richtlijnen (2). Asymptomatisch dragerschap van pneumokokken start na de geboorte. In westerse landen neemt dragerschap snel toe in de tweede helft van het eerste levensjaar en is het hoogst op de leeftijd van twee tot drie jaar; na vijf jaar neemt het weer af (3). Met kweken van een uitstrijkje van de nasopharynx wordt bij 60-80% van gezonde Nederlandse kinderen onder de twee jaar dragerschap van een serotype gevonden (4, 5) (zie paragraaf 4.2.1). Belangrijke risicofactoren voor dragerschap zijn contact met jonge kinderen en roken. Dragerschap bij ouderen is laag (<5%) wanneer conventionele kweekmethoden worden toegepast (6, 7). Een belangrijke reden is de lagere densiteit van dragerschap bij ouderen, waardoor dragerschap gemist kan worden met een uitstrijkje. Als echter moleculaire methoden worden toegepast, en ook speeksel wordt geanalyseerd, blijkt het pneumokokken-dragerschap ook bij ouderen aanzienlijk te zijn (20-40%) (8). Bij een conventionele kweek wordt meestal alleen het dominante serotype opgepikt (9). Bij

het toepassen van moleculaire diagnostiek in speeksel wordt niet alleen tot 90% dragerschap gevonden zelfs op de leeftijd van vijf tot acht jaar, maar bij de helft van alle kinderen worden meerdere serotypen aangetoond (range 1-6), met een mediaan van twee serotypen. Niet elk serotype komt even frequent voor in dragerschap. Na acquisitie verblijft het nieuwe serotype weken tot maanden in de bovenste luchtwegen, om uiteindelijk geklaard te worden door het afweersysteem.

Kinderen, met hun hoge dragerschap en densiteit aan pneumokokken, zijn de belangrijkste verspreiders van pneumokokken in de populatie. Volwassenen en ouderen worden verondersteld weinig aan verspreiding van pneumokokken in de populatie bij te dragen, door de lagere densiteit van dragerschap.

### 2.3 Ziektebeeld

Uitbreiden tot ziekte, waarbij de pneumokok in plaats van commensaal een pathogeen wordt, treedt soms op. Het risico op pneumokokkenziekte is verhoogd kort na acquisitie van een nieuw serotype, na een virale infectie of bij een verzwakte afweer. Pneumokokken kunnen een spectrum aan ziekten veroorzaken. Wanneer vanuit dragerschap pneumokokken zich verspreiden naar het middenoor, neusbijholten of de longen, leidt dit tot respiratoire infecties als middenoorontsteking (otitis media), sinusitis, of longontsteking. Deze infecties komen veelvuldig voor. In veel zeldzamer situaties dringen pneumokokken de bloedbaan binnen en verspreiden zich via het bloed (bacteriëmie). Een bacteriëmie kan worden geklaard, maar ook uitlopen op ernstige bloedvergiftiging (sepsis) of ontsteking van de hersenvliezen (meningitis). Bij invasie in bloed of andere steriele ruimten als liquor of gewrichten, spreekt men van invasieve pneumokokkenziekte. Vrijwel alle pneumokokkenziekten worden veroorzaakt door gekapselde pneumokokken, waarvan een beperkt aantal (een kwart) van de negentig serotypen 80% of meer van de gevallen veroorzaakt. Rond 18% van alle pneumokokken die worden gekweekt uit neus- en keeldragschap heeft geen kapsel. Deze 'niet-typeerbare' pneumokokken zijn soms betrokken in mucosale infecties als conjunctivitis of otitis media, maar ze veroorzaken weinig ontsteking en hebben een zeer lage virulentie.

Pneumokokkenziekte komt het meest voor bij kinderen onder de vijf jaar en vooral onder de twee jaar, bij ouderen na het vijftigste levensjaar en bij mensen met een verzwakte afweer of comorbiditeit (zie paragraaf 3.2). De serotypen verschillen in vóórkomen in dragerschap en ziekte, en ook in hun virulentie. Naast het serotype hangt het ziekmakend vermogen van de pneumokok af van diverse andere virulentiefactoren van de bacterie en de afweer van de gastheer. Bij jonge kinderen is een kleiner aantal serotypen verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties, bij ouderen en bij personen met afweerproblemen veroorzaken veel verschillende serotypen ziekte. Er zijn serotypen die slechts korte tijd in de neus en keel gedragen worden en relatief snel invasief kunnen worden (hoge 'case-carrier ratio'). En er zijn serotypen die langdurig dragerschap geven, vaak worden aangetroffen bij kweken van de nasopharynx, maar relatief weinig ziekte veroorzaken (lage 'case-carrier ratio'). Omdat deze typen met hoog dragerschap veel circuleren, zijn ze toch verantwoordelijk voor een belangrijk aandeel van alle

pneumokokkenziekte. De verschillen in 'case-carrier ratio' tussen gekapselde serotypen zijn groter wanneer het gaat om invasieve ziekte dan om respiratoire infecties als otitis media (10).

Het ziektebeeld van invasieve pneumokokkenziekte verschilt sterk met de leeftijd. Bij kinderen onder vijf jaar komen meningitis en sepsis het meest voor (70-75%), terwijl in ouderen pneumonie verreweg het meest voorkomt (80-85%), en slechts 10% een meningitis betreft (11). Bij ouderen die zijn opgenomen met een pneumokokken-pneumonie heeft 20-30% een positieve bloedkweek wegens secundaire invasie van pneumokokken vanuit de longen naar het bloed (12, 13). Invasieve pneumonie wordt gezien als de meest ernstige vorm met de hoogste mortaliteit, maar bloedkweken worden niet altijd nodig geacht voor de diagnostiek en behandeling bij longontsteking, en het blijkt dat de ernst van ziekte tussen invasieve en niet invasieve pneumonie bij volwassenen opgenomen in het ziekenhuis niet veel verschilt (14). Ook mortaliteit en kans op restverschijnselen verschillen per ziektebeeld en per leeftijdsgroep, met een *overall* mortaliteit op alle leeftijden van ~15% bij invasieve pneumokokkenziekte (11) (zie paragraaf 3.2.2). De mortaliteit van invasieve pneumokokken-pneumonie bij ouderen is hoog, ondanks behandeling met antibiotica en ondersteuning op de intensive care. Ook na ontslag uit het ziekenhuis na het doormaken van een pneumonie, ongeacht de verwekker, is het risico op een herseninfarct en cardiovasculaire aandoeningen verhoogd en blijft de mortaliteit bij ouderen verhoogd. Van alle pneumoniebeelden treedt ~60% op bij 65 jaar en ouder.

Terwijl bij invasieve pneumokokkenziekte de verwekker en meestal ook het serotype bekend is, is dit meestal niet zo bij respiratoire infecties die zich presenteren als otitis media en pneumonie. Er zijn vele verwekkers van deze respiratoire infecties, zowel viraal als bacterieel (15). Schattingen van het aandeel van pneumokokken als oorzaak van thuis opgelopen pneumonie ('*community-acquired*' pneumonie; CAP) bij volwassenen in Europa variëren van land tot land en in getal van minder dan 10% tot meer dan 30% (16) (zie paragraaf 3.3). In de CAPiTA-studie bij zelfstandig thuis wonende volwassenen van 65 jaar en ouder werd rond de 20% van alle CAP veroorzaakt door pneumokokken (13).

## 2.4 Risicogroepen

Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor pneumokokkenziekte (zie paragraaf 3.2.1). Kinderen onder de vijf jaar hebben een verhoogde kans. Na het vijftigste jaar, en vooral na het vijfenzeventigste jaar, neemt de incidentie van pneumokokkenziekte zeer sterk toe, wat kan worden toegeschreven aan veroudering van de afweer en toenemende co-morbiditeit. Daarnaast hebben mensen met afweerproblemen of met een anatomische of functionele asplenie, liquorlekkage, immunosuppressieve therapie, diabetes mellitus, hematologische aandoening, chronische nierfunctiestoornis, hiv-infectie, solide tumoren of chronische ziekte van hart of longen een verhoogde kans op (invasieve) pneumokokkenziekte (LCI-richtlijn) (17).

## 2.5 Diagnostiek

Een positieve kweek van materiaal dat normaal steriel is zoals liquor, bloed of pleuravocht, is bewijzend voor een invasieve pneumokokkeninfectie. Serotypering wordt gedaan bij het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) (zie paragraaf 3.1.1). In geval van een kweek met isolatie van de bacterie gebeurt dit met behulp van de Quellung-reactie. Zonder beschikking over een kweek-isolaat kan dit ook met serologie of moleculaire diagnostiek (PCR). Een verdenking op pneumonie kan worden bevestigd door een thoraxfoto, alhoewel dit niet altijd gedaan wordt. Op basis van kliniek, lichamelijk onderzoek al dan niet aangevuld met laboratoriumdiagnostiek, kan empirische behandeling gestart worden. In de eerste lijn wordt zelfs afgeraden om bij verdenking van pneumonie een thoraxfoto te maken, omdat dit in het algemeen niet zinvol is (18). De keuze van het antibioticum is gebaseerd op het nastreven van optimale therapie, de epidemiologische kenmerken van de verschillende ziekteverwekkers in Nederland en een inschatting van de waarschijnlijke verwekker(s), mede op basis van aanwezige comorbiditeit. Vanwege de hoge incidentie moet de empirische therapie van pneumonie primair tegen *S. pneumoniae* gericht zijn (19).

In de praktijk wordt meestal alleen bij een ziekenhuisopname bij verdenking van pneumonie uitgebreidere diagnostiek ingezet naar de verwekker (bloedkweek, sputumkweek, sputum- en urineserologie en PCR-testen). In urine kan door middel van een urine-antigeentest bij volwassenen *S. pneumoniae* als verwekker worden aangetoond. Serotype-bepaling in urine is ook mogelijk, maar hiervoor is nog geen commerciële test beschikbaar.

## 2.6 Behandeling

De behandeling van een (invasieve) pneumokokkeninfectie bestaat uit orale of intraveneuze toediening van antibiotica, en ondersteunende maatregelen (bijvoorbeeld zuurstof, beademing), al dan niet op de intensive care.

## 2.7 Preventie door vaccinatie

De huidige beschikbare pneumokokkenvaccins ter preventie van pneumokokkeninfecties berusten allemaal op het kapselpolysacharide als antigeen. De verschillende vaccins bevatten zeven tot 23 van de meer dan negentig verschillende kapselpolysachariden. De bescherming na vaccinatie berust op serotype-specifieke IgG-antistoffen gericht tegen het kapsel, die beschermen tegen invasieve ziekte en bij hoge IgG-concentratie ook tegen acquisitie en vervolgens dragerschap van dit serotype pneumokokken (20, 21). Bij hoge IgG-antistoffen in het bloed tegen het kapsel vindt uitscheiding plaats in de mucosale ruimte van de mond en neus en laten de antistoffen pneumokokken agglutineren. Dit bevordert vervolgens de klaring van het vaccin-serotype en voorkomt nieuwe acquisitie van het vaccin-serotype (22). Voor preventie van invasieve ziekte kan worden volstaan met een lagere concentratie aan serotype-specifieke IgG-antistoffen (21). Een IgG-antistofconcentratie van 0,35 µg/ml is bepaald als beschermingsgrens (*'correlate of protection'*) tegen invasieve pneumokokkenziekte (23). Deze beschermingsgrens wordt toegepast op alle (vaccin-)serotypen,



alhoewel er aanwijzingen zijn dat deze beschermingsgrens verschillend is voor verschillende serotypen (21).

Er bestaan twee typen vaccins op basis van het polysacharide als antigeen: polysacharide-vaccins en conjugaat-vaccins. Vanaf de jaren tachtig van de vorige eeuw is er beschikking over pneumokokken-polysacharide-vaccins (PPV's), waarin 23 typen zijn opgenomen. In Nederland zijn twee 23-valente PPV's beschikbaar: Pneumovax 23® en Pneumo 23®. Deze vaccins bieden bescherming tegen 23 veelvoorkomende serotypen (Tabel 1). Deze polysacharide-vaccins induceren een T-cel-onafhankelijke respons waardoor ze in kinderen onder de twee jaar, met een nog niet volledig uitgerijpt immuunsysteem, niet goed werken en geen immunologisch geheugen opwekken. De hoogste antistofconcentraties na een polysacharide-vaccinatie worden bereikt op jongvolwassen leeftijd. Vaccinatie met een polysacharide-vaccin induceert geen nieuwe geheugenafweercellen (geen *memory*) en daarmee geen hogere (*booster*) IgG-respons na revaccinatie. De duur van bescherming tegen invasieve ziekte en pneumonie bij volwassenen na het 23-valente polysacharide vaccin neemt af na twee jaar en wordt geschat op rond de vijf jaar (24) (zie paragraaf 4.3.2).

Om de immunogeniciteit van de polysacharide antigenen te verbeteren en zuigelingen en kinderen onder de twee jaar met de hoogste incidentie van pneumokokkenziekte te beschermen, zijn pneumokokken-conjugaat-vaccins ontwikkeld. Hierbij zijn de kapsel-polysachariden geconjugeerd aan een dragereiwit. Immunologisch wordt hierdoor een T-cel-afhankelijke antistofrespons tegen het kapselantigeen geïnduceerd. Conjugaat-vaccins zijn al immunogeen vanaf zuigelingenleeftijd. Er wordt geheugen geïnduceerd, met hogere IgG-antistofconcentraties na revaccinatie (*booster respons*) (25). In 2000 is in de Verenigde Staten een 7-valent-conjugaat-vaccin (PCV7) geïntroduceerd in het nationaal vaccinatieprogramma voor kinderen onder de vijf jaar. Het succes van het pneumokokken-conjugaat-vaccin berust op meer dan 90% bescherming na conjugaat-vaccinatie tegen invasieve pneumokokkenziekte door de vaccin-serotypen bij kinderen, maar ook door reductie van dragerschap van vaccin-serotypen bij gevaccineerde kinderen. Hierdoor zag men verminderde transmissie van vaccin-serotypen, wat vervolgens heeft geleid tot vrijwel volledige eradicatie van dragerschap van de zeven vaccin-serotypen bij kinderen. Hierdoor reduceerde ook transmissie en verspreiding van deze vaccintypen in de populatie, en werd in alle leeftijdscategorieën inclusief ouderen, een afname gezien van pneumokokkenziekte door de zeven vaccin-serotypen (26). Het vaccin werd hiermee ook kosteneffectief voor Nederland (GR-advies 2005).

In Nederland is in 2006 PCV7 (Prevenar, Wyeth) opgenomen in het RVP ter preventie van invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie bij kinderen (GR-rapport 2005). In 2009 zijn twee nieuwe pneumokokken conjugaat-vaccins geregistreerd met een uitbreiding van de dekking van de zeven typen uit PCV7. PCV10 (Synflorix®, GlaxoSmithKline) en PCV13 (Prevenar 13®, Pfizer) beschermen tegen respectievelijk tien en dertien serotypen (Tabel 1). PCV10 en PCV13 verschillen in aantallen en concentratie kapselantigenen, dragereiwitten en conjugatiemethode. Beide vaccins zijn immunogeen bij zuigelingen, reduceren pneumokokken-dragerschap en ziekte door vaccin-serotypen bij

gevaccineerde kinderen, en induceren groepsbescherming met afname van aan vaccin-serotypen gerelateerde invasieve ziekte en pneumonie bij ongevaccineerde leeftijdsgroepen inclusief ouderen (zie paragraaf 4.2.2 en 4.2.3). De beide conjugaat-vaccins hebben tien vaccin-serotypen gemeen, PCV13 heeft daarnaast drie extra serotypen (serotype 3, 6A en 19A; Tabel 1).

*Tabel 1 Serotypen gedekt door PCV7, PCV10, PCV13 en PPV23*

<b>Vaccin</b>	<b>Serotype</b>
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV10	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, <b>1, 5, 7F</b>
PCV13	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, <b>3, 6A, 19A</b>
PPV23	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 19A, <b>2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F</b>

Bij introductie in 2006 in het RVP, werd PCV7 gegeven op de leeftijd van twee, drie, vier en elf maanden (3+1 schema). In 2011 is PCV7 vervangen door PCV10. Sinds 2013 is de vaccinatie op drie maanden komen te vervallen en wordt een 2+1 schema gehanteerd (twee, vier en elf maanden).

PPV23 wordt in Nederland geadviseerd aan specifieke hoog-risicogroepen, vanaf de leeftijd van twee jaar. Het wordt momenteel niet geadviseerd aan alle ouderen, zoals in diverse ons omringende landen (zie paragraaf 4.4).

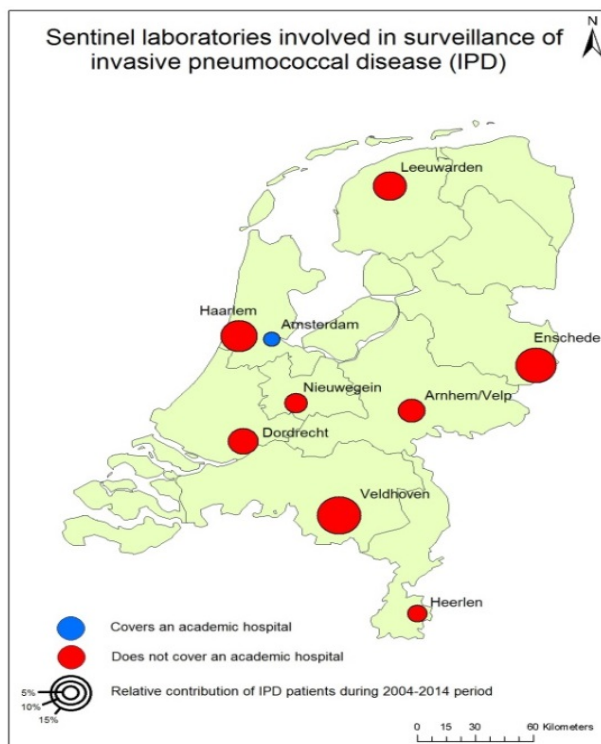
### 3 Ziektelast van pneumokokkenziekte in Nederland

In dit hoofdstuk zullen we de ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte en (pneumokokken)pneumonie in Nederland bespreken. Andere niet-invasieve ziektebeelden zoals otitis media zullen niet besproken worden, omdat dit bij ouderen nauwelijks voorkomt.

#### 3.1 Surveillance van (invasieve) pneumokokkenziekte

##### 3.1.1 *Laboratoriumsurveillance*

In Nederland is de surveillance van invasieve pneumokokkenziekte gebaseerd op een sentinel-laboratoriumsurveillancestelsel, die wordt uitgevoerd door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), een samenwerking tussen het AMC Amsterdam en het RIVM. Sinds 2004 ontvangt het NRLBM alle pneumokokken-isolaten uit bloed of liquor van negen medische microbiologielaboratoria in Nederland. Deze negen sentinel-laboratoria bedienen ongeveer 25% van de Nederlandse bevolking en liggen verspreid over het land (Figuur 1). De negen laboratoria zijn geselecteerd op basis van het stabiele hoge percentage van pneumokokken-isolaten (>90%) dat ze instuurden over de jaren. Het NRLBM voert serotypering uit op alle ingestuurde isolaten met behulp van de Quellung-reactie. Vanaf 2008 is gevraagd aan alle medische microbiologielaboratoria in Nederland alle pneumokokken-isolaten van kinderen onder de vijf jaar in te sturen naar het NRLBM. Voor kinderen geboren na invoering van pneumokokkenvaccinatie (1 april 2006), wordt de vaccinatiestatus opgevraagd bij het nationale vaccinatieregister Praeventis (RIVM), om vaccinfalen en vaccineffectiviteit te kunnen monitoren. Klinische informatie, zoals overlijden en onderliggend lijden, van de patiënten met invasieve pneumokokkenziekte gemeld bij het NRLBM wordt elke twee tot vier jaar verzameld door middel van retrospectief statusonderzoek.



Figuur 1 Negen sentinel-laboratoria die betrokken zijn bij surveillance van invasieve pneumokokkenziekte in Nederland

### 3.1.2 Meldingsplicht

Sinds 2008 is invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen tot en met vijf jaar een meldingsplichtige ziekte, groep C. Recent is dit veranderd naar kinderen geboren vanaf 2006 om alle personen die in aanmerking kwamen voor pneumokokken-conjugaat-vaccinatie in Nederland hierin te vatten. Dit betekent dat een laboratorium en/of een arts een geval van invasieve pneumokokkenziekte bij een kind geboren vanaf 2006 meldt bij de GGD. De GGD meldt dit vervolgens aan het RIVM via het meldingssysteem OSIRIS. Slechts 50-60% van de patiënten in de NRLBM-data wordt ook gemeld in OSIRIS.

### 3.1.3 Ontslagdiagnoses ziekenhuis

Via de Landelijke Medische Registratie (LMR) van ziekenhuisopnames (t/m 2012) en de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ; vanaf 2013) hebben we inzicht in de ontslagdiagnosen van patiënten die in ziekenhuizen in Nederland zijn opgenomen. Deze ontslagdiagnosen zijn gecodeerd volgens de *International Classification of Diseases* versie 9 of 10 (ICD-9 of ICD-10). Er is een algemene code voor 'pneumonie, ongespecificeerd pathogeen' (ICD-9: 486, ICD-10: J18). Hieronder vallen dus pneumonieën waarvan de verwekker niet bekend is of niet geregistreerd werd. Er zijn ook pathogeen-specifieke pneumoniecodes zoals 'pneumonie door *Streptococcus pneumoniae*' (ICD-9: 481, ICD-10: J13). Met behulp van de LMR en LBZ kan de incidentie van ziekenhuisopnames door pneumonie geschat worden. Echter, in een groot deel van alle pneumonie-opnames in het ziekenhuis is de verwekker onbekend, omdat diagnostiek niet altijd ingezet wordt en behandeling

empirisch kan en daarnaast omdat diagnostiek niet altijd uitsluitend geeft over de verwekker. Hierdoor, en mogelijk ook door verschillen in codering tussen ziekenhuizen, zal het aantal ontslagdiagnoses met codering 'pneumonie door *Streptococcus pneumoniae*' (ICD-9: 481, ICD-10: J13) een sterke onderschatting zijn van het werkelijke aantal ziekenhuisopnames door pneumokokken-pneumonieën. Zie paragraaf 3.3.2 voor aandeel van pneumokok bij pneumonie.

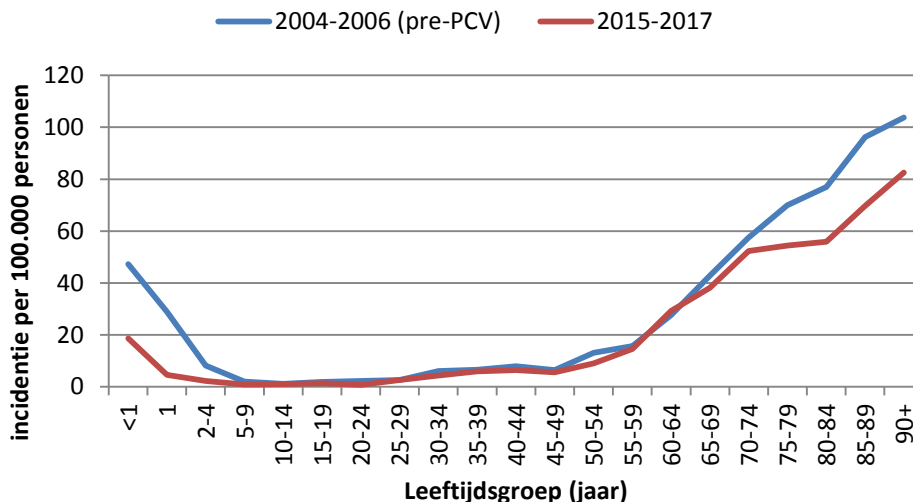
### 3.1.4 Huisartsregistraties

Er zijn verschillende huisartsregistraties, waaronder de Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. Binnen deze registratie wordt gebruikgemaakt van de *International Classification of Primary Care* (ICPC) voor het coderen van klachten, symptomen en aandoeningen in de huisartspraktijk. De ICPC-code voor pneumonie is R81. In de huisartspraktijk wordt weinig tot geen diagnostiek gedaan naar de verwekker van pneumonie en er is ook geen specifieke code voor pneumokokken-pneumonie. In het algemeen wordt aangenomen dat het aandeel pneumokokken-pneumonie zonder verwijzing naar het ziekenhuis bij volwassenen bij de huisarts laag is. Zie paragraaf 3.3.4 voor het aandeel van de pneumokok bij pneumonie.

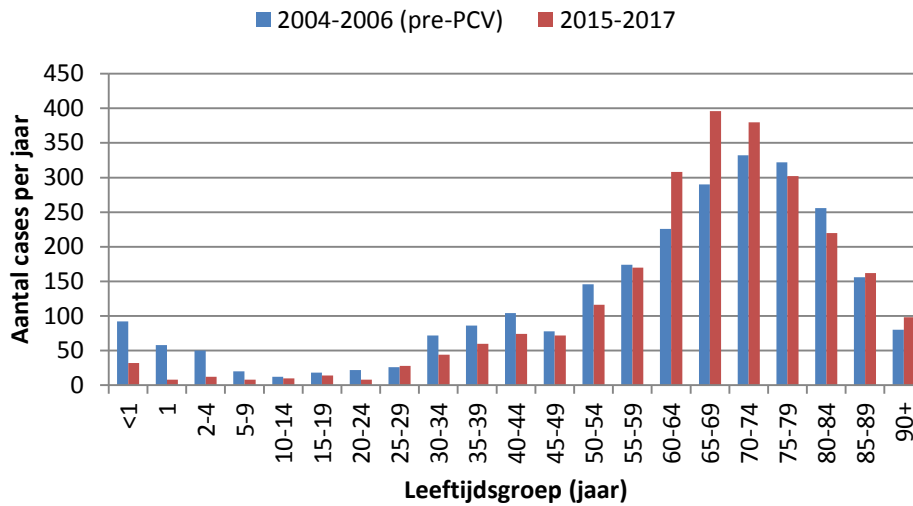
## 3.2 Invasieve pneumokokkenziekte in Nederland

### 3.2.1 Incidentie

In 2015-2017 was de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte in Nederland vijftien per 100.000 personen, wat neerkomt op ~2500 patiënten per jaar. De incidentie varieert met de leeftijd met een relatief hoge incidentie bij kinderen onder de vijf jaar, en in het bijzonder kinderen onder één jaar (Figuur 2). Vanaf de leeftijd van vijftig jaar stijgt de incidentie sterk met de leeftijd. Het absoluut aantal patiënten met invasieve pneumokokkenziekte is het hoogst tussen vijftenzestig en tachtig jaar (Figuur 3).

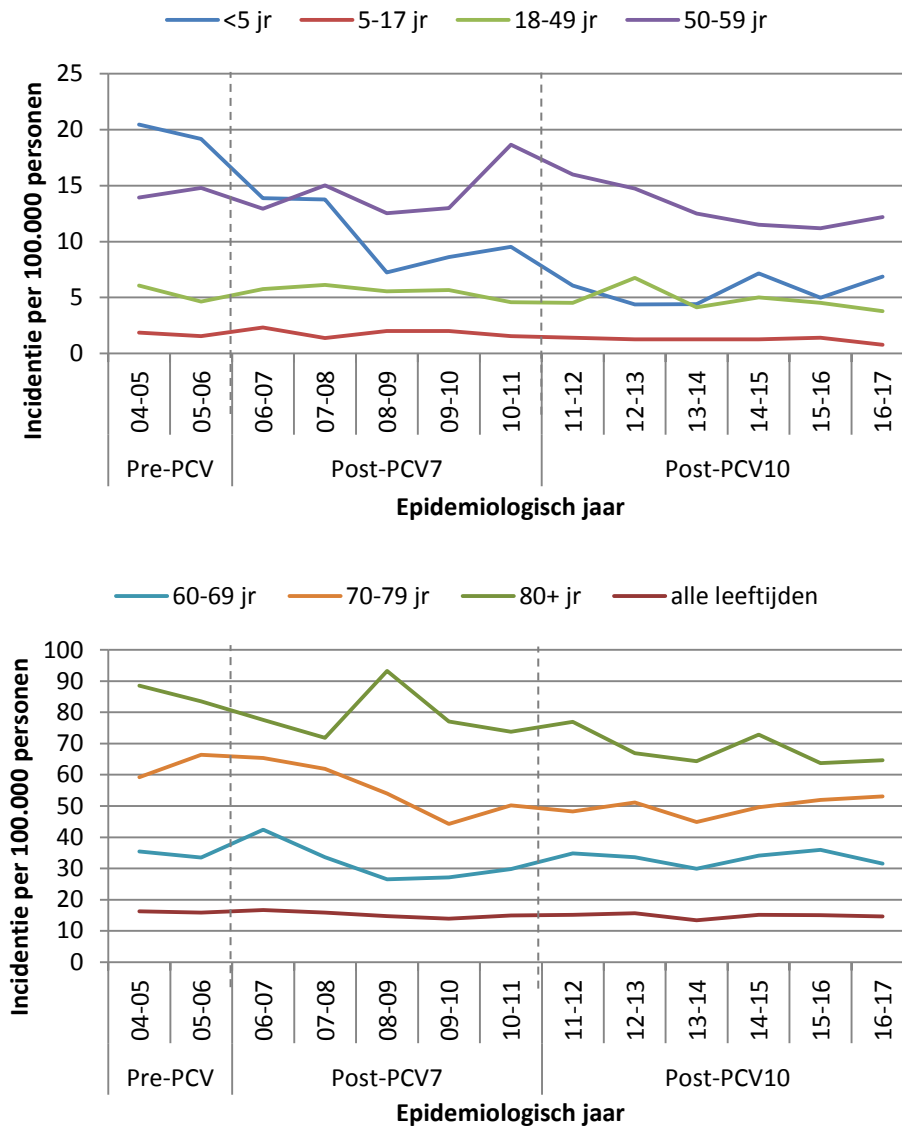


Figuur 2 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte naar leeftijdsgroep in de periode 2004-2006 en 2015-2017



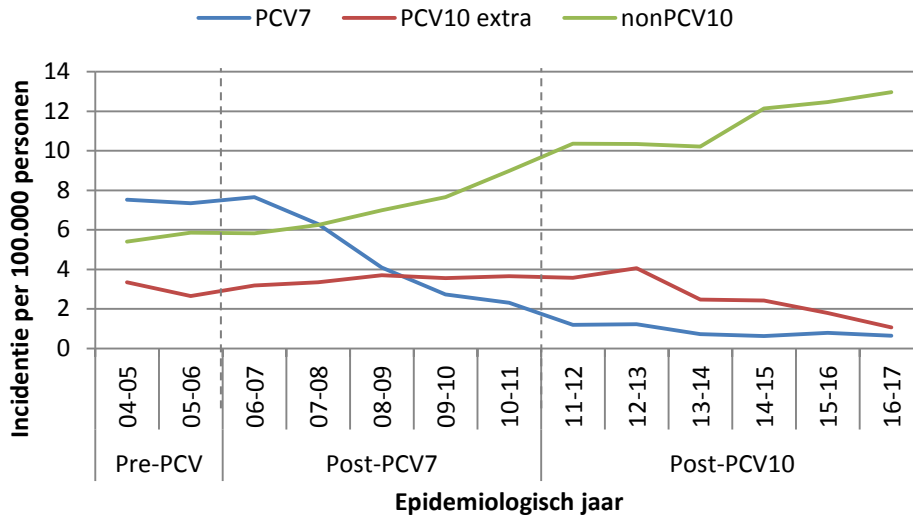
*Figuur 3 Aantal patiënten per jaar met invasieve pneumokokkenziekte naar leeftijdsgroep in de periode 2004-2006 en 2015-2017*

Door invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen in 2006 is de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte aanzienlijk afgenomen, zowel bij gevaccineerde als ongevaccineerde leeftijdsgroepen (Figuur 2). Met name de incidentie in kinderen onder vijf jaar is sterk gedaald van twintig per 100.000 personen voor invoering van vaccinatie naar zes per 100.000 personen in de afgelopen twee jaar (Figuur 4). Ook in oudere leeftijdsgroepen boven de zeventig jaar (70-79 jaar en 80+ jaar) is de incidentie gedaald over de jaren (Figuur 4). In de andere leeftijdsgroepen is de incidentie vrij constant gebleven over de tijd. Ook de incidentie in de hele populatie is niet veel veranderd, met een incidentie van zestien per 100.000 personen voor invoering van vaccinatie en een incidentie van vijftien per 100.000 personen in de afgelopen twee jaar (Figuur 4). Ondanks de daling van de incidentie in de oudere leeftijdsgroepen is het absoluut aantal patiënten per jaar in mensen van zestig jaar of ouder gestegen van ruim 1600 naar ruim 1800 patiënten per jaar (Figuur 3). Dit is toe te schrijven aan het toegenomen aantal ouderen in Nederland.



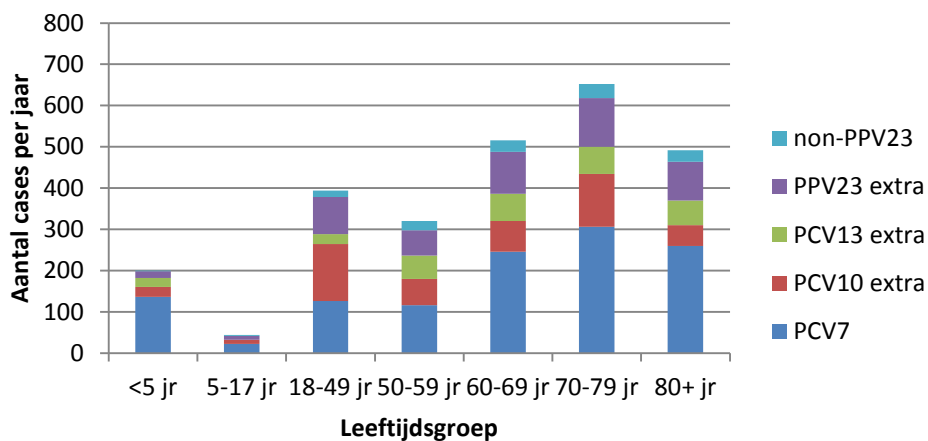
Figuur 4 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte van 2004-2005 tot 2016-2017 naar leeftijdsgroep

Hoewel de *overall* incidentie vrij gelijk is gebleven, is de serotypenverdeling wel sterk veranderd bij alle leeftijdsgroepen sinds invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen. Ziekte door de zeven serotypen in PCV7 is sterk gedaald en zit sinds 2013 op een laag plateau van 0,7 per 100.000 personen (alle leeftijden). Ziekte door de drie extra serotypen 1, 5 en 7F in PCV10 is gedaald na invoering van PCV10 in 2011 (Figuur 5). Echter, ziekte door de typen die niet in het vaccin zitten is sterk gestegen, waardoor de *overall* incidentie vrijwel gelijk is gebleven in de populatie. Een snel opkomend serotype is serotype 8, dat niet in de huidige conjugaat-vaccins zit (wel in PPV23). In paragraaf 4.2.2 wordt uitgebreid ingegaan op de effectiviteit en impact van PCV7- en PCV10-vaccinatie bij kinderen in de verschillende leeftijdsgroepen en voor specifieke serotypen.



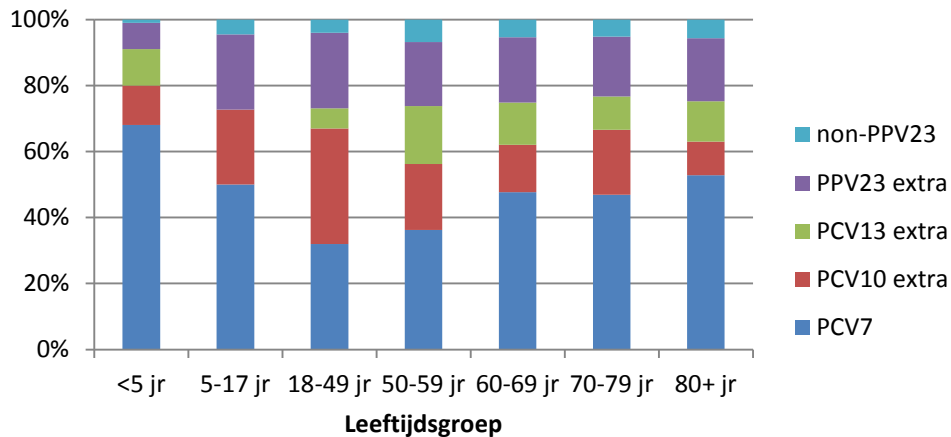
Figuur 5 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte van 2004-2005 tot 2016-2017 naar vaccintype

De ziektelast in aantal patiënten per jaar vóór invoering van PCV7 (juni 2004 – mei 2006) naar leeftijd en serotype is weergegeven in Figuur 6 (aantal cases per jaar) en Figuur 7 (serotypen-verdeling). In kinderen onder de vijf jaar waren er ~200 patiënten per jaar, waarvan ongeveer 70% ziek werden van serotypen in PCV7 en 80% van serotypen in PCV10. De ziektelast was het hoogst in ouderen met vijfhonderd patiënten per jaar in 60-69-jarigen en 650 patiënten per jaar in 70-79-jarigen. In ouderen werd ongeveer 50% van de ziektegevallen veroorzaakt door serotypen in PCV7 en 60% door serotypen in PCV10.



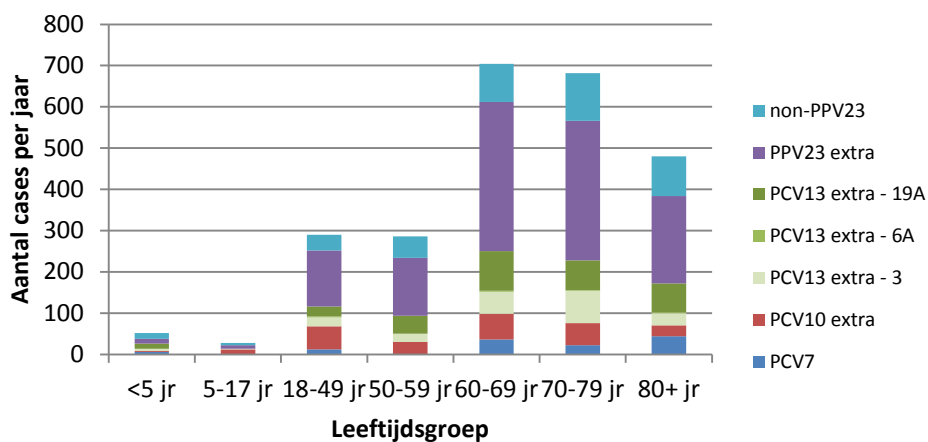
Figuur 6 Aantal cases van invasieve pneumokokkenziekte per jaar naar leeftijdsgroep en serotype in de periode 2004-2005 tot 2005-2006



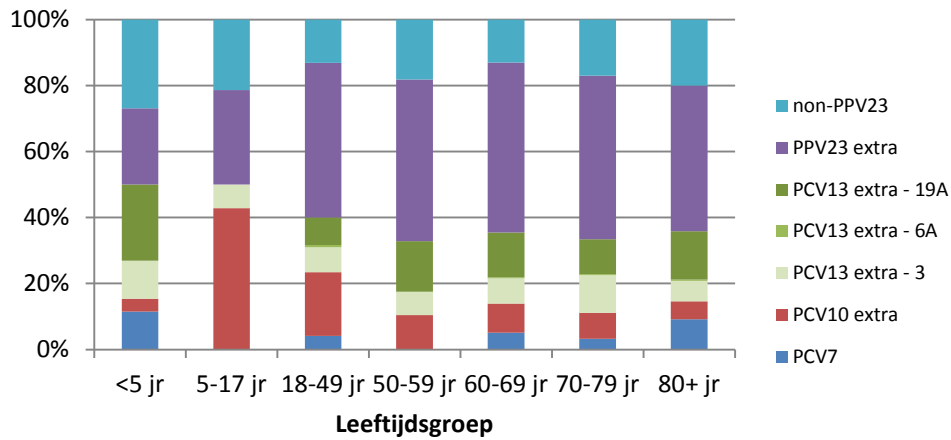


Figuur 7 Serotypen-verdeling van invasieve pneumokokkenziekte per jaar naar leeftijdsgroep in de periode 2004-2005 tot 2005-2006

De huidige ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte (juni 2015 – mei 2017) naar leeftijd en serotype is weergegeven in Figuur 8 (aantal cases per jaar) en Figuur 9 (serotypen-verdeling). In kinderen onder de vijf jaar is de huidige ziektelast laag met ~50 patiënten per jaar. Hiervan wordt ~15% veroorzaakt door de typen in PCV10. Er zijn jaarlijks 15-20 kinderen met invasieve pneumokokkenziekte door de extra serotypen in PCV13, waarvan 10-15 kinderen door serotype 19A. De ziektelast in aantal cases is het hoogst bij ouderen van 60-69 en 70-79 jaar met elk ongeveer zevenhonderd cases per jaar (dit is hoger dan vóór invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen in verband met de toename van het aantal ouderen in Nederland). In volwassenen vanaf vijftig jaar wordt 10-15% van de ziekte veroorzaakt door PCV10-serotypen, 20% door de 3 extra PCV13-serotypen, vooral serotype 3 en 19A en vrijwel geen 6A, en 45-50% door de extra serotypen in PPV23.



Figuur 8 Aantal cases van invasieve pneumokokkenziekte per jaar naar leeftijdsgroep en serotype in de periode 2015-2016 tot 2016-2017

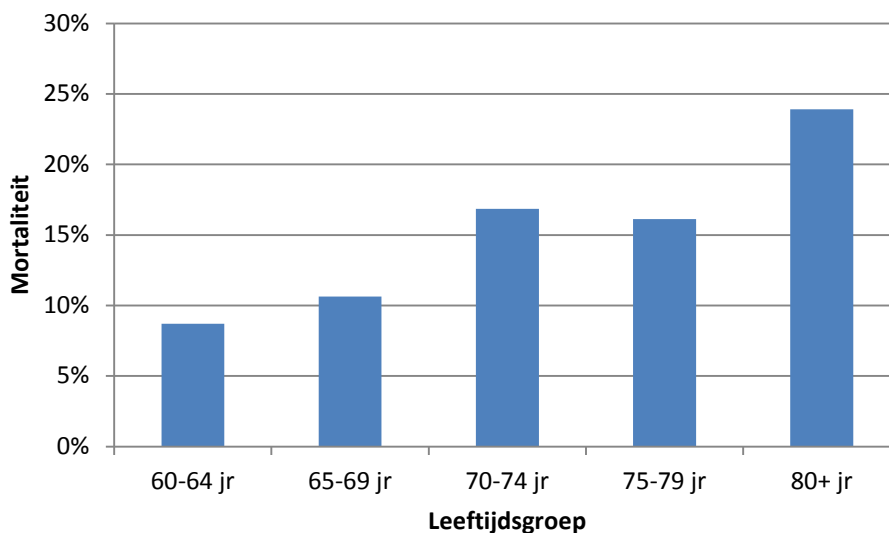


Figuur 9 Serotypen-verdeling van invasieve pneumokokkenziekte per jaar naar leeftijdsgroep in de periode 2015-2016 tot 2016-2017

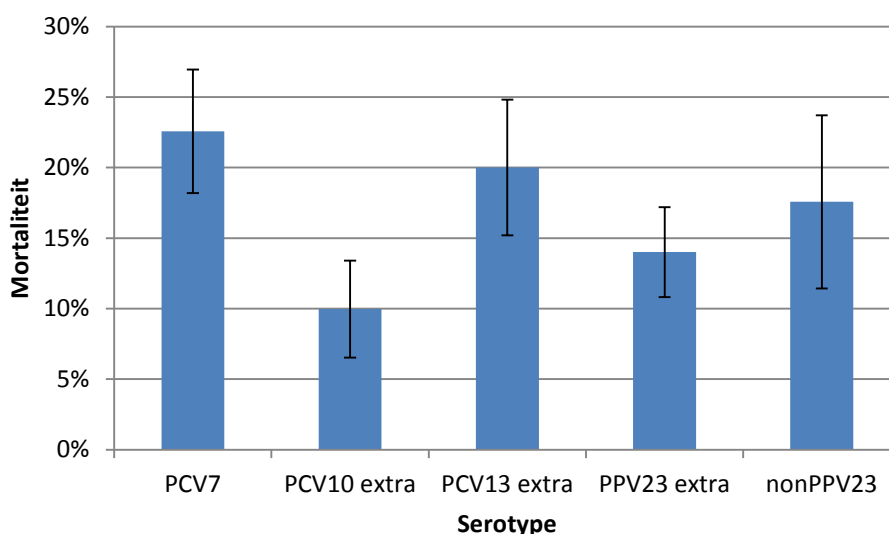
### 3.2.2

#### Mortaliteit

In de periode 2008-2009 tot 2011-2012 was de dertig-dagen-mortaliteit van invasieve pneumokokkenziekte in Nederland 12% (11), wat neerkomt op ~300 overlijdens per jaar. De mortaliteit is het laagst bij kinderen jonger dan vijf jaar (~5%, <5 kinderen per jaar) en het hoogst bij 65-plussers (17%, 250 ouderen per jaar) (11). Onder ouderen stijgt de mortaliteit met de leeftijd (Figuur 10). Ook is de mortaliteit afhankelijk van het serotype met de hoogste mortaliteit bij PCV7 serotypen (Figuur 11).



Figuur 10 Dertig-dagen-mortaliteit van invasieve pneumokokkenziekte naar leeftijdsgroep in de periode 2008-2009 tot 2011-2012



*Figuur 11 Dertig-dagen-mortaliteit van invasieve pneumokokkenziekte bij mensen van zestig jaar of ouder naar serotype in de periode 2008-2009 tot 2011-2012*

Uit een studie onder volwassenen met invasieve pneumonie in een Nederlands ziekenhuis bleek dat de mortaliteit na een jaar 16% was en na vijf jaar 39% (27). Dit is veel hoger dan in de algemene populatie met dezelfde leeftijds- en geslachtsverdeling (3% en 15%). Ook in een studie uit de VS werd een hoge lange-termijn-mortaliteit gevonden na pneumokokken-pneumonie van 32% na tien jaar (28). Meer onderzoek is nodig om vast te stellen of deze hogere sterfte veroorzaakt wordt door comorbiditeit of door pneumokokkenziekte zelf.

### 3.2.3 IC-opname

Van de patiënten met invasieve pneumokokkenziekte wordt 20-25% opgenomen op de intensive care (11). Dit percentage is lager bij kinderen jonger dan vijf jaar (10%).

### 3.2.4 Gevolgen van meningitis

Bij patiënten met meningitis worden vaak restverschijnselen gezien, die levenslange consequenties hebben. In Nederlandse data van 2004-2005 tot 2005-2006 had 21% van de patiënten met meningitis door pneumokokken ernstige restverschijnselen zoals doofheid, epilepsie of verlamming (29).

### 3.2.5 Comorbiditeit

Veel patiënten met invasieve pneumokokkenziekte hebben comorbiditeit. In Nederlandse data van 2008-2009 tot 2011-2012 had 84% van de patiënten van 65 jaar en ouder comorbiditeit (17). Van deze patiënten met comorbiditeit had 16% een immuungecompromitteerde aandoening zoals hiv/aids of een chronische nierziekte. De overige patiënten hadden onder andere een chronische longziekte, hart- en vaatziekte of diabetes.

### 3.2.6 Ziektebelasting in DALYs

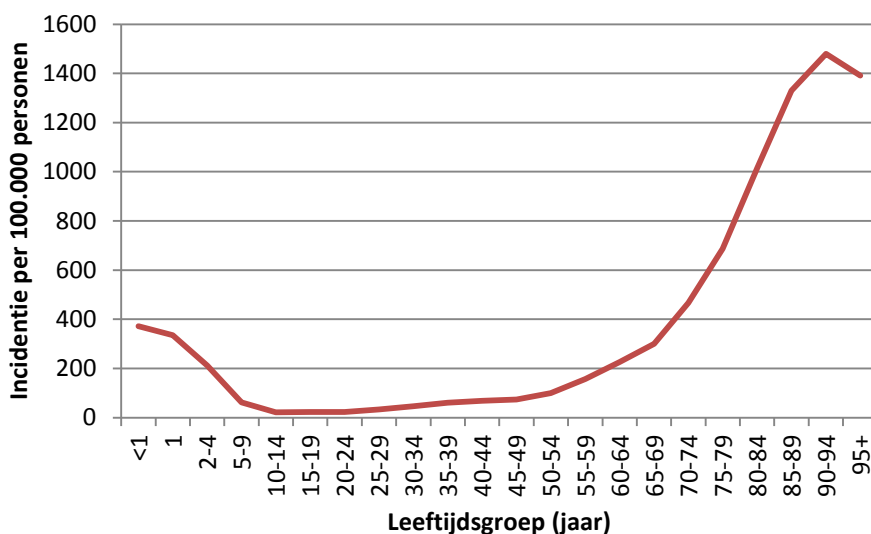
In 2015 werd de ziektebelasting van invasieve pneumokokkenziekte in Nederland geschat op 9292 (8757-9850) DALYs (30). Invasieve ziekte is

slechts het topje van de ijsberg van alle ziekte veroorzaakt door pneumokokken. Desondanks is alleen al voor invasieve pneumokokkenziekte de geschatte ziektelast het hoogst voor ziekten die door vaccinatie kunnen worden voorkomen, op HPV na. Het aantal DALYs/100 infecties, een maat voor de ernst van de ziekte, was 313 (296-332) in 2015. Dit is vergelijkbaar met invasieve *Haemophilus influenzae*-ziekte (301 DALYs/100 infecties), maar lager dan invasieve meningokokkenziekte (558 DALYs/100 infecties).

### 3.3 Pneumonie (door pneumokokken) in Nederland

#### 3.3.1 Incidentie pneumonie in het ziekenhuis

Op basis van ziekenhuisopnamedata van LMR en LBZ (paragraaf 3.1.3) kan de incidentie van pneumonie in het ziekenhuis geschat worden. In de periode 2012-2014 was de incidentie van pneumonie door alle verwekkers (ICD-10: J9-J18) 188 per 100.000 personen per jaar, wat neerkomt op ongeveer 31.000 patiënten per jaar, waarvan bijna twee derde (19.000) bij 65-plussers. De incidentie van pneumonie is relatief hoog bij kinderen onder vijf jaar en stijgt met de leeftijd vanaf vijftig jaar (Figuur 12).



Figuur 12 Incidentie van ziekenhuisopname door pneumonie (J9-J18) naar leeftijdsgroep in de periode 2012-2014

Mangen *et al.* (31) schatte de incidentie van pneumonie in volwassenen in Nederland op basis van de CAP-START-studie (32). In deze schatting is gewerkt met een strikte klinische diagnose, waaronder radiologische bevestiging van de pneumonie. De incidentie geschat op basis van de CAP-START-studie is met name in de oudste leeftijdsgroepen lager dan op basis van de LMR- en LBZ-registratie (Tabel 2). Het geschatte aantal pneumoniepatiënten bij 65-plussers in 2016 zou 13.000 zijn op basis van Mangen *et al.* Dit is een conservatieve schatting, omdat vanwege de strikte klinische diagnose een onderschatting verwacht mag worden.

Tabel 2 Incidentie van pneumonie naar leeftijd en risicogroep geschat op basis van de CAP-START-studie (32)

Leeftijd	Incidentie per 100.000 personen				Geschat aantal patiënten in 2016 <sup>b</sup>
	Laag-risico-groep	Medium-risico-groep	Hoog-risico-groep	Totaal <sup>a</sup>	
18-49	26,0	201,8	1176,3	38,1	2507
50-64	42,3	294,7	1630,2	114,8	4025
65-74	71,2	450,2	2450,3	308,3	5476
75-84	147,0	844,7	1191,1	537,5	5135
>84	229,4	1035,6	486,9	625,0	2211

<sup>a</sup> Incidentie in de totale groep berekend op basis van percentage personen in de verschillende risicogroepen zoals gegeven door Mangen et al. (31) <sup>b</sup> Geschat op basis van incidentie en populatie-aantallen in 2016.

Zoals blijkt uit bovenstaande gegevens hangt de incidentie van pneumonie sterk samen met de populatie, leeftijd en comorbiditeit. Men kan concluderen dat het aantal 65-plussers dat jaarlijks opgenomen wordt vanwege pneumonie aanzienlijk is, met schattingen variërend van 13.000 tot 19.000 patiënten per jaar. De incidentie van pneumonie opgenomen in het ziekenhuis is daarmee ongeveer tien keer hoger dan de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte.

### 3.3.2

#### *Aandeel pneumokok in het ziekenhuis*

De incidentie van pneumonie die daadwerkelijk veroorzaakt is door een pneumokok is lastig te schatten. Er is een ICD-10-code (J13) voor pneumokokken-pneumonie. De incidentie hiervan in 2012-2014 was 12,4 per 100.000 personen, wat neerkomt op ruim tweeduizend patiënten per jaar, waarvan twaalfhonderd 65-plussers (6,6% van de incidentie van ziekenhuisopname door pneumonie). We weten echter dat dit een onderschatting is van het werkelijke aantal patiënten met pneumokokkenpneumonie, omdat diagnostiek naar de verwekker vaak niet gedaan wordt (zie paragraaf 2.5) en vanwege verschillen in codering tussen ziekenhuizen.

De etiologie van pneumonie is in studies onderzocht. In een meta-analyse uit 2013 op basis van 77 studies uit Europa bleek 19,3% van de pneumonie-episodes toe te schrijven aan pneumokokken (16), hoewel er grote verschillen waren tussen de studies. In de zes Nederlandse studies van deze meta-analyse, verricht tussen 1987 en 2002 en van volwassen patiënten opgenomen in het ziekenhuis waarvan soms op de intensive care, varieerde het aandeel van pneumokokken als verwekker van 23% tot 39%. Verder was het aandeel pneumokokken hoger in een ziekenhuis-setting dan in een eerstelijns-setting en nog weer hoger in een IC-setting. Ook laat de inzet van moleculaire diagnostiek (PCR) het aandeel van pneumokokken bij pneumonie substantieel stijgen. Een studie uit 2013 van het RIVM en het Jeroen Bosch ziekenhuis vond dat 22% van de pneumonie werd veroorzaakt door pneumokokken (33). In de CAPiTA-studie, een gerandomiseerde studie naar het effect van PCV13 bij ouderen, werden 309 van de 1534 pneumonieën (20%) veroorzaakt door pneumokokken (13). De CAPiTA-studie vond plaats bij relatief gezonde, zelfstandig wonende ouderen zonder ernstige afweerproblemen. Een onderzoek dat data van vier Nederlandse

prospectieve studies combineerde, vond dat 29% (282/980) van de pneumonie werd veroorzaakt door pneumokokken (34).

Concluderend kunnen we zeggen dat 20-30% van pneumonie in het ziekenhuis veroorzaakt wordt door pneumokokken. Afhankelijk van welke schatting gebruikt wordt (LMR/LBZ of Mangen *et al.*), varieert het aantal ziekenhuisopnames per jaar door pneumokokken-pneumonie tussen 4300 en 9300 in de hele populatie en tussen 2600 en 5600 in 65-plussers (Tabel 3).

Tabel 3 Schatting van het aantal ziekenhuisopnames door pneumokokken-pneumonie in de hele populatie en in 65-plussers

Populatie	Schatting	# pneumonie per jaar	# pneumokokken-pneumonie per jaar
Hele populatie	LMR/LBZ	31.000	6200-9300
	Mangen <i>et al.</i>	22.000	4300-6500
65-plussers	LMR/LBZ	19.000	3800-5600
	Mangen <i>et al.</i>	13.000	2600-3800

### 3.3.3 Incidentie bij de huisarts

De incidentie van pneumonie bij de huisarts op basis van de Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn was 1750 per 100.000 personen in 2015/2016 (35), wat neerkomt op 290.000 patiënten per jaar. De incidentie is het hoogst bij 65-plussers (4100/100.000 personen in 2015/2016; 123.000 patiënten), gevolgd door kinderen jonger dan vijf jaar (2200/100.000 personen in 2015/2016). De incidentie van pneumonie in de huisartspraktijk is daarmee zes tot tien keer hoger dan de incidentie van pneumonie in het ziekenhuis. Overigens is pneumonie in de eerste lijn een klinische diagnose zonder bevestiging met een thoraxfoto. De veronderstelde pneumonie kan in werkelijkheid ook een andere lage luchtweginfectie zijn; onderscheid hiertussen is vaak lastig te maken op basis van kliniek.

### 3.3.4 Aandeel pneumokok bij de huisarts

Er is weinig data over het aandeel pneumokokken in verwekkers van pneumonieën in de huisartspraktijk. De verwachting is dat dit aandeel laag is. Een Nederlandse studie vond dat 6% van de lage luchtweginfecties bij volwassenen veroorzaakt werd door pneumokokken (36). In een pilotstudie van het RIVM werd bij vijftig patiënten van zestig jaar of ouder met de diagnose pneumonie een urine-antigeentest (zie paragraaf 2.5) gedaan (30). Geen van de urinemonsters was positief voor pneumokokken. Uit de review van Rozenbaum *et al.* bleek dat het aandeel pneumokokken in een eerstelijns-setting lager was dan het gemiddelde van 20%, maar er wordt geen exact percentage hiervoor genoemd (16).

### 3.3.5 Mortaliteit

Op basis van verschillende Nederlandse studies lijkt de dertig-dagen-mortaliteit van pneumonie bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis ongeveer 7% te zijn (Tabel 4), hoewel ook hogere mortaliteit van 13% werd gerapporteerd. De verwachting is dat de mortaliteit van pneumokokken-pneumonie hoger is. De studie van Wagenvoort *et al.* liet

een mortaliteit zien van 14% bij niet-invasieve pneumokokken-pneumonie (27). Ook na ontslag uit het ziekenhuis is de kans op mortaliteit nog verhoogd na pneumonie. Een recente Nederlandse studie bij zelfstandig wonende senioren van 65 jaar en ouder vond een zes keer verhoogde mortaliteit in het jaar na ziekenhuisopname voor pneumonie (8,4% in pneumoniepatiënten vs. 1,2% in vergelijkbare groep ouderen zonder pneumonie) (37). Mortaliteit van pneumonie in de eerste lijn is naar verwachting veel lager; Snijders *et al.* geeft een schatting van 1% na dertig dagen (38).

Tabel 4 Mortaliteit van (pneumokokken)pneumonie in Nederlandse studies

Bron	Ziektebeeld	Gemiddelde leeftijd	Mortaliteit <sup>a</sup>
Wagenvoort <i>et al.</i> (27)	Pneumokokken pneumonie	67 jr	14% (24/170)
Simonetti <i>et al.</i> (39)	Pneumonie	73 jr	7,1% (309/4338)
Vissink <i>et al.</i> (40)	Pneumonie	78 jr	13% (224/1714)
Van der Garde <i>et al.</i> (41)	Pneumonie	63 jr	6,8% (501/7323)
Raeven <i>et al.</i> (34)	Pneumonie	67 jr	6,8% (67/980)
Snijders <i>et al.</i> (38)	Pneumonie	59 jr	7,1% (43/602)
Snijders <i>et al.</i> (38)	Pneumonie bij huisarts	50 jr	0,9% (26/2933)

<sup>a</sup> dertig-dagen-mortaliteit, indien niet beschikbaar 'in-ziekenhuis'-mortaliteit

### 3.4 Samenvatting ziektelast

Tabel 5 geeft een samenvatting van de incidentie, aantal cases en mortaliteit van invasieve pneumokokkenziekte en (pneumokokken)pneumonie op basis van de hierboven genoemde cijfers.

Tabel 5 Samenvatting ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte en (pneumokokken)pneumonie

Ziektebeeld	Leeftijd	Jaren	Incidentie per 100.000 personen	Aantal cases per jaar	Mortaliteit
Invasieve pneumokokken- ziekte (alle serotypen)	Alle	2004-2006	16	2600	16%
		2015-2017	15	2500	12%
	60+	2004-2006	53	1600	22%
		2015-2017	45	1800	17%
					('08-'12)
Invasieve pneumokokken- ziekte (PCV13- serotypen)	Alle	2004-2006	12	2000	
		2015-2017	5	900	
	60+	2004-2006	40	1250	
		2015-2017	16	650	
Invasieve pneumokokken- ziekte (PPV23- serotypen)	Alle	2004-2006	15	2500	
		2015-2017	12	2100	
	60+	2004-2006	51	1550	
		2015-2017	38	1550	
Pneumonie	Alle	2012-2014		22.000-31.000	
	65+	2012-2014		13.000-19.000	7-13%
Pneumokokken- pneumonie	Alle	2012-2014		~7000	
	65+	2012-2014		~4000	14%



## 4 Pneumokokkenvaccinatie

Zoals beschreven in paragraaf 2.7 zijn er zowel pneumokokken-polysacharide-vaccins als conjugaat-vaccins beschikbaar. In dit hoofdstuk gaan we in op de effectiviteit, impact en veiligheid van deze vaccins bij kinderen en ouderen. Immunogeniciteit van de vaccins is hierbij grotendeels buiten beschouwing gelaten; we hebben ons gericht op dragerschap en ziekte.

### 4.1 Vaccineffectiviteit vs. impact

In dit hoofdstuk beschrijven we zowel vaccineffectiviteit als vaccinimpact. Schattingen van vaccineffectiviteit worden verkregen door binnen de (leeftijds)cohorten die in aanmerking komen voor vaccinatie de gevaccineerden en ongevaccineerden met elkaar te vergelijken, zogenaemde directe vaccineffectiviteit (42). Om dit te kunnen schatten, is de individuele vaccinatiestatus nodig van de mensen in de studiepopulatie. Verschillende studiedesigns kunnen gebruikt worden om de vaccineffectiviteit te schatten, zoals een cohortstudie of patiënt-controle-onderzoek. Een veel gebruikte methode om de vaccineffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie te schatten, is de 'indirecte-cohort-methode' of 'Broome-methode' (43). Hierbij wordt de vaccinatiestatus van patiënten met vaccintype ziekte vergeleken met die van patiënten met non-vaccintype ziekte.

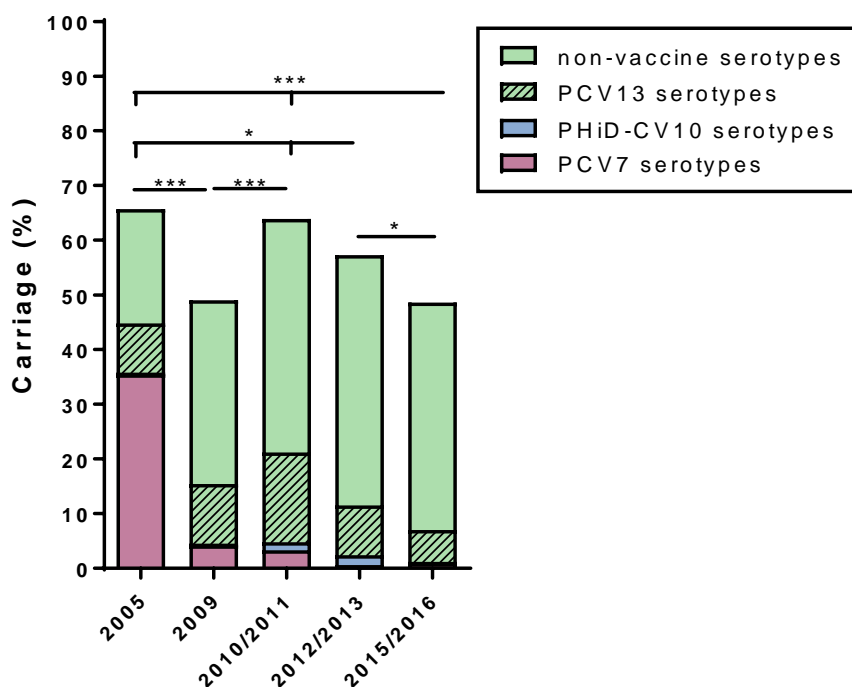
Impact van vaccinatie(programma's) wordt geschat door de ziektelast na invoering van vaccinatie te vergelijken met die van voor invoering van vaccinatie, al dan niet gecorrigeerd voor trends in de pre-vaccinatieperiode (42). Hierbij is niet de individuele vaccinatiestatus nodig van de mensen in de studiepopulatie. Naast de effectiviteit van de vaccinatie bepaalt ook de vaccinatiegraad in de populatie de impact van een vaccinatieprogramma. Daarnaast kun je met de impact van een vaccinatieprogramma ook effecten van het programma in ongevaccineerde leeftijdsgroepen laten zien.

### 4.2 Pneumokokken-conjugaat-vaccins

#### 4.2.1 *Dragerschap*

Na invoering van pneumokokken-conjugaat-vaccinatie bij kinderen in het RVP in Nederland in 2006 is het pneumokokken-dragerschap vrij constant gebleven. Na eradicatie van de zeven vaccin-serotypen die frequent aanwezig waren bij dragerschap, kregen niet-vaccin-serotypen meer kans en hebben de niche ingevuld. Hierdoor is de serotypen-verdeling sterk veranderd. Data van de Minoes-studie (2005) (5) en OKIDOKI1-4 studies (4, 44, 45) (Vissers *et al.*, submitted data) laten een totaal pneumokokken-dragerschap van 50-60% zien bij kinderen van twee jaar na conventionele kweek van een nasopharynx-uitstrijkje (Figuur 13). Na invoering van PCV7 in 2006 daalde het dragerschap van PCV7-serotypen naar bijna 0%. Na invoering van PCV10 daalde het (al lage) dragerschap van de extra serotypen in PCV10 ook sterk. Met de daling van de vaccintypen steeg het dragerschap van niet-vaccintypen, met als gevolg een vrij constante *overall* dragerschap. Oftewel, vaccin-serotypen werden vervangen door niet-vaccin-serotypen. Dragerschap

van serotype 19A steeg duidelijk na invoering van PCV7 tot wel 15% bij kinderen onder de twee jaar in 2009, en daalde na invoering van PCV10. Deze daling is mogelijk toe te schrijven aan kruisbescherming door PCV10. Andere dragerschapstudies laten echter geen significante daling van 19A zien onder PCV10 (46). Het is dus waarschijnlijker dat de daling van 19A-dragerschap in Nederland samenhangt met fluctuaties over de tijd of een nieuw ontstaan evenwicht na invoering van PCV-vaccinatie voor kinderen. Ook bij ouders van de gevaccineerde kinderen in de OKIDOKI-studies nam dragerschap van de vaccintypen af en nam dragerschap door de niet-vaccintypen toe met een vrij stabiel *overall* dragerschap van 10-20% (4).



Figuur 13 Pneumokokken-dragerschap in kinderen van 24 maanden voor en na invoering van PCV7 in 2006 en PCV10 in 2011

In Engeland werd een vergelijkbaar effect van invoering van PCV7 en PCV13 op dragerschap gevonden met een sterke afname van vaccintype-dragerschap en een toename van niet-vaccintype-dragerschap (47). *Overall* dragerschap bleef constant op ~50% bij kinderen jonger dan vijf jaar.

In een gerandomiseerde studie naar de invloed van PCV7 op andere commensalen van de nasopharynx werd niet alleen een effect gezien op pneumokokken, maar ook op andere bacteriën, zoals *Staphylococcus aureus* en *Haemophilus influenzae* (48-50). Bij het volgen van het dragerschap van deze bacteriën over de tijd blijkt deze niet sterk veranderd te zijn na invoering van PCV7/10-vaccinatie (4).

## 4.2.2 *Invasieve pneumokokkenziekte*

### 4.2.2.1 Effectiviteit PCV7 bij kinderen

De effectiviteit van PCV7 bij kinderen in Nederland tegen vaccintype invasieve pneumokokkenziekte is 93% (95% BI: 81-98%) voor ten minste twee doses (30). De effectiviteit voor serotype 19F is lager (71%). Ook in Engeland en Wales werd een hoge effectiviteit gevonden van PCV7 (93% (70-98) na twee doses en *booster*), met een wat lagere effectiviteit voor serotype 6B en 19F (51). PCV7 geeft via serotype 6B kruisbescherming tegen serotype 6A (52).

### 4.2.2.2 Effectiviteit PCV10 bij kinderen

De effectiviteit van PCV10 bij kinderen in Nederland tegen vaccintype invasieve pneumokokkenziekte is hoog met 85% (41-96) voor ten minste twee doses (53). De serotype-specifieke effectiviteit is 91% voor zowel serotype 1 als 7F. Serotype 5 veroorzaakt vrijwel geen invasieve ziekte in Nederland, dus effectiviteit tegen dit serotype kon niet geschat worden. Ook in andere landen werd een hoge effectiviteit van PCV10 gevonden: 84% (66-92%) in Brazilië (54) en 97% (84-99) in Quebec in Canada (55). In het SpIDnet-project, een door ECDC gefinancierd project, wordt effectiviteit en impact van PCV10 en PCV13 bij kinderen geschat door het poolen van individuele data van tien Europese landen. Voor het schatten van de effectiviteit van PCV10 was data van drie landen beschikbaar (Nederland, Finland, en Spanje). De effectiviteit van PCV10 was 82% tegen vaccintype invasieve pneumokokkenziekte [Persoonlijke communicatie met C. Savulescu, Epiconcept, juni 2017, Lissabon].

Er is discussie of PCV10 kruisbescherming zou geven tegen serotype 19A. PCV10 induceert antistoffen tegen 19A, maar wel minder dan PCV13 (46, 56). In Nederland is de directe effectiviteit van PCV10 bij kinderen tegen serotype 19A geschat op 60% (-8 tot 91%), maar de aantallen zijn laag en de onzekerheid is hoog (53). In Brazilië en Quebec werd een effectiviteit van 82% (11-96) respectievelijk 71% (24-89) gevonden tegen serotype 19A (54, 55). In de SpIDnet-analyse werd een niet-significante effectiviteit van 38% gevonden [Persoonlijke communicatie met C. Savulescu, Epiconcept, juni 2017, Lissabon].

### 4.2.2.3 Effectiviteit PCV13 bij kinderen en ouderen

De effectiviteit van PCV13 bij kinderen in Engeland tegen vaccintype invasieve ziekte is geschat op 75% (58-84) (21). Serotype specifieke effectiviteit was 67% (33-84) voor serotype 19A; voor serotype 3 was de effectiviteit niet significant (26%). In de SpIDnet-analyse was de effectiviteit van PCV13 tegen vaccintype invasieve ziekte bij kinderen 86% op basis van data van tien sites (57). Serotype-specifieke effectiviteit was 94% voor serotype 19A en 57% voor serotype 3. PCV13 geeft via serotype 6A kruisbescherming tegen serotype 6C (52).

De effectiviteit van PCV13 bij ouderen is onderzocht in de CAPiTA-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial bij 85.000 relatief gezonde Nederlandse volwassenen van 65 jaar of ouder (13). De effectiviteit tegen vaccintype invasieve pneumokokkenziekte was 76% (47-90) in de *intention-to-treat*-analyse.

#### 4.2.2.4 Impact invoering PCV7/10 in kindervaccinatieprogramma

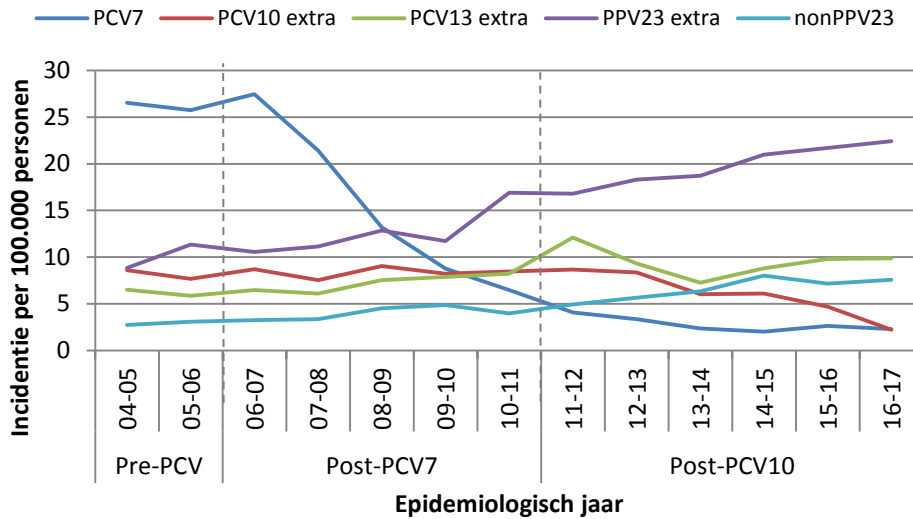
Zoals beschreven in paragraaf 3.2.1 is de serotypen-verdeling van invasieve pneumokokkenziekte sterk veranderd na invoering van PCV7 en PCV10 in Nederland met een daling van invasieve ziekte door vaccintypen en een stijging van invasieve ziekte door niet-vaccintypen in zowel gevaccineerde als ongevaccineerde leeftijdsgroepen. De daling van invasieve ziekte door de vaccintypen na invoering van PCV7 is evident in alle leeftijdsgroepen, met 90-100% afname van de PCV7-serotypen (Tabel 6). In kinderen onder vijf jaar is invasieve ziekte door de extra PCV10-typen met 91% afgenomen vier tot zes jaar na invoering van PCV10. In de andere leeftijdsgroepen nam invasieve ziekte door de extra PCV10-typen af met 49-66% en de verwachting is dat deze afname nog verder zal doorzetten met de tijd. Invasieve ziekte door niet-vaccin-serotypen is niet significant toegenomen in kinderen. In volwassenen (18-59 jaar) en ouderen (60+ jaar) is invasieve ziekte door de extra PCV13-typen toegenomen na invoering van PCV7, maar gestabiliseerd na invoering van PCV10 (Tabel 6, Figuur 14). Dit geldt zowel voor invasieve ziekte door serotype 3 als serotype 19A; serotype 6A was al laag na invoering van PCV7 (Figuur 15). De incidentie van serotype 6C (kruisbescherming door PCV13) is erg laag en stijgt niet sterk, ondanks het feit dat dragerschap met serotype 6C wel is toegenomen [Vissers *et al.*, gesubmit]. Dit is in overeenstemming met het feit dat 6C een laag invasief serotype is. De incidentie van invasieve ziekte door de extra typen in PPV23 en door non-PPV23-typen laat een continue stijging zien bij volwassenen en ouderen (Tabel 6, Figuur 14). Met name serotype 8 (gedekt door PPV23, maar niet door de conjugaat-vaccins) laat een sterke stijging zien en geeft momenteel de hoogste incidentie van niet-PCV13-serotypen in Nederland bij ouderen (Figuur 16).

Incidentie van invasieve ziekte door alle serotypen is met 70% gedaald na invoering van PCV7 in kinderen jonger dan vijf jaar (Tabel 6). Ook na invoering van PCV10 is invasieve ziekte door alle typen verder gedaald in kinderen jonger dan vijf jaar. Bij mensen van zestig jaar of ouder is de incidentie van invasieve ziekte door alle serotypen met 16% gedaald ten opzichte van voor invoering van PCV7 (Tabel 6). Echter, na invoering van PCV10 is de incidentie gelijk gebleven en niet verder gedaald.

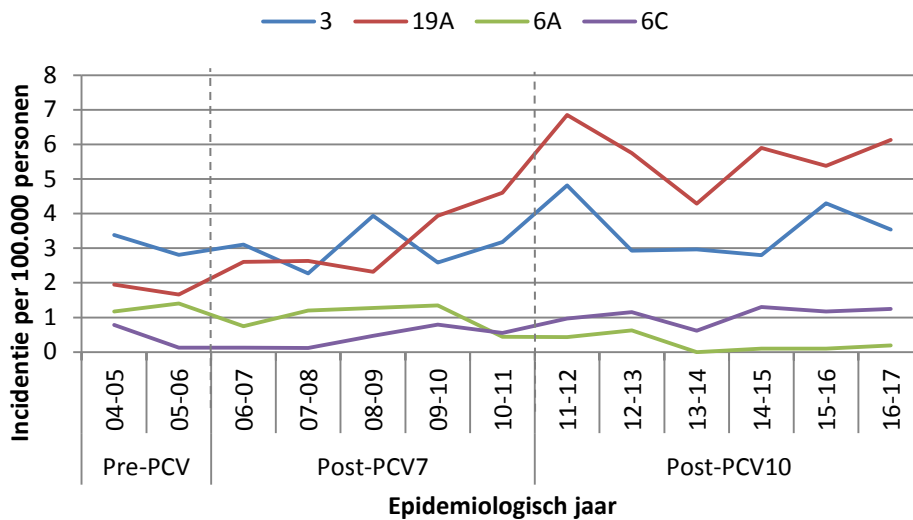
Tabel 6 Incidence rate ratio (IRR) met 95% betrouwbaarheidsinterval van invasieve pneumokokkenziekte voor 2015-2017 ten opzichte van pre-PCV7 (2004-06) en pre-PCV10 (2009-2011) naar vaccintype en leeftijd.

Leeftijd	Vaccintype	2015-17 vs pre-PCV7 (2004-06)		2015-17 vs pre-PCV10 (2009-11)	
		IRR	95% BI	IRR	95% BI
< 5 jaar	PCV7	<b>0,05</b>	<b>(0,02-0,16)</b>	1,05	(0,21-5,22)
	PCV10 extra	<b>0,10</b>	<b>(0,01-0,74)</b>	<b>0,09</b>	<b>(0,01-0,68)</b>
	PCV13 extra	0,94	(0,39-2,27)	1,19	(0,46-3,07)
	PPV23 extra	0,86	(0,30-2,48)	0,53	(0,20-1,40)
	nonPPV23	8,03	(0,99-65,29)	1,05	(0,37-3,00)
	<b>totaal</b>	<b>0,30</b>	<b>(0,19-0,46)</b>	0,65	(0,40-1,06)
5-17 jaar	PCV7	<b>0,00</b>	<b>NA</b>	<b>0,00</b>	<b>NA</b>
	PCV10 extra	1,22	(0,37-4,01)	0,51	(0,19-1,36)
	PCV13 extra	NA	NA	0,34	(0,04-3,27)
	PPV23 extra	0,82	(0,22-3,04)	4,08	(0,46-36,51)
	nonPPV23	3,06	(0,32-29,39)	3,06	(0,32-29,42)
	<b>totaal</b>	0,65	(0,33-1,27)	0,62	(0,32-1,21)
18-59 jaar	PCV7	<b>0,05</b>	<b>(0,02-0,11)</b>	<b>0,10</b>	<b>(0,04-0,22)</b>
	PCV10 extra	<b>0,43</b>	<b>(0,30-0,62)</b>	<b>0,34</b>	<b>(0,24-0,49)</b>
	PCV13 extra	1,43	(0,95-2,14)	1,15	(0,78-1,68)
	PPV23 extra	<b>1,85</b>	<b>(1,40-2,45)</b>	<b>1,36</b>	<b>(1,05-1,75)</b>
	nonPPV23	<b>2,41</b>	<b>(1,41-4,12)</b>	<b>1,88</b>	<b>(1,15-3,08)</b>
	<b>totaal</b>	<b>0,82</b>	<b>(0,70-0,96)</b>	<b>0,80</b>	<b>(0,68-0,93)</b>
60+	PCV7	<b>0,09</b>	<b>(0,07-0,13)</b>	<b>0,32</b>	<b>(0,24-0,45)</b>
	PCV10 extra	<b>0,42</b>	<b>(0,32-0,57)</b>	<b>0,41</b>	<b>(0,31-0,55)</b>
	PCV13 extra	<b>1,59</b>	<b>(1,25-2,03)</b>	1,22	(0,99-1,51)
	PPV23 extra	<b>2,18</b>	<b>(1,82-2,62)</b>	<b>1,54</b>	<b>(1,32-1,79)</b>
	nonPPV23	<b>2,54</b>	<b>(1,82-3,54)</b>	<b>1,68</b>	<b>(1,28-2,20)</b>
	<b>totaal</b>	<b>0,84</b>	<b>(0,77-0,93)</b>	1,06	(0,96-1,16)
Totaal	PCV7	<b>0,10</b>	<b>(0,07-0,12)</b>	<b>0,28</b>	<b>(0,21-0,37)</b>
	PCV10 extra	<b>0,48</b>	<b>(0,38-0,59)</b>	<b>0,39</b>	<b>(0,32-0,49)</b>
	PCV13 extra	<b>1,76</b>	<b>(1,44-2,15)</b>	<b>1,28</b>	<b>(1,07-1,54)</b>
	PPV23 extra	<b>2,36</b>	<b>(2,03-2,73)</b>	<b>1,58</b>	<b>(1,39-1,80)</b>
	nonPPV23	<b>3,01</b>	<b>(2,28-3,97)</b>	<b>1,82</b>	<b>(1,44-2,29)</b>
	<b>totaal</b>	<b>0,92</b>	<b>(0,86-1,00)</b>	1,03	(0,95-1,11)

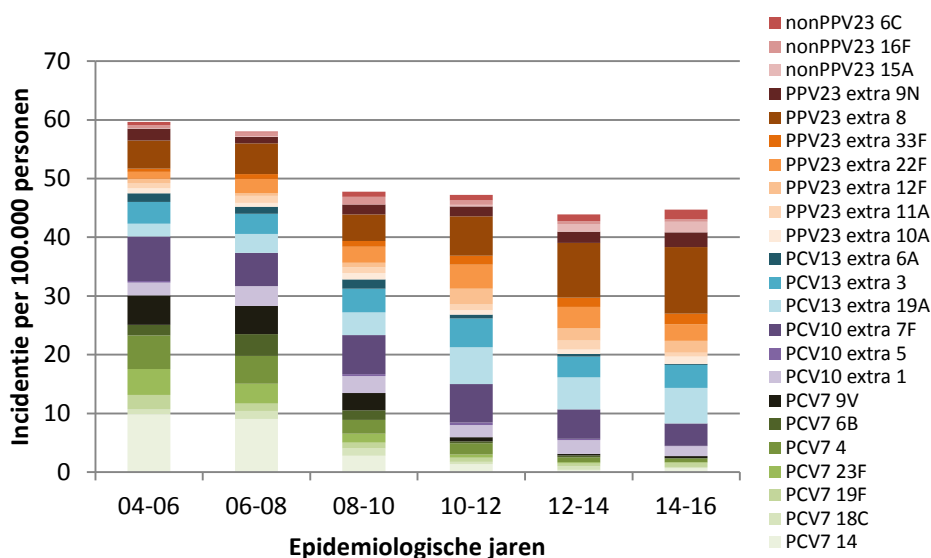
Vet gedrukt betekent  $P < 0,05$ .



Figuur 14 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte van 2004-2005 tot 2016-2017 naar vaccintype in mensen van zestig jaar en ouder



Figuur 15 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte van 2004-2005 tot 2016-2017 door serotype 3, 19A, 6A en 6C in mensen van zestig jaar en ouder



Figuur 16 Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte van 2004-2006 tot 2014-2016 door individuele serotypen in mensen van 65 jaar en ouder

Ook in andere Europese landen heeft invoering van PCV7 geleid tot afname van invasieve pneumokokkenziekte door PCV7-typen en toename van ziekte door niet-PCV7-typen in gevaccineerde en ongevaccineerde leeftijdsgroepen (58-62).

Er zijn weinig Europese landen die PCV10 hebben ingevoerd, dus de data over impact van PCV10 in andere landen is beperkt. Finland heeft in 2010 PCV10 ingevoerd zonder voorafgaand PCV7 te hebben gebruikt en vond een afname van ziekte door vaccintypen in gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen (63). In het Europese IMOVE+ project wordt de impact van invoering van PCV10 en PCV13 bij kinderen onderzocht in mensen van 65 jaar en ouder door data van verschillende Europese landen samen te nemen. Bij mensen van 65 jaar en ouder werd vijf jaar na invoering van PCV10 een reductie van 53% gezien in ziekte door de extra serotypen in PCV10 en een 50% toename van ziekte door de extra serotypen in PCV13, die met name veroorzaakt werd door een grote toename in serotype 19A (64). Dus de mogelijke directe kruisbescherming van PCV10 tegen serotype 19A in gevaccineerde kinderen wordt niet gezien in indirecte bescherming bij ouderen. Ziekte door non-PCV13-typen nam toe met 83%. Incidentie van ziekte door alle typen was vijf jaar na invoering van PCV10 gelijk aan de incidentie voor invoering van PCV10, dus er was geen netto effect.

#### 4.2.2.5 Impact invoering PCV13 in kindervaccinatieprogramma

Vier jaar na invoering van PCV13 in Engeland werd een afname van ziekte door de extra serotypen in PCV13 (ten opzichte van PCV7) gezien van 90% in kinderen jonger dan vijf jaar en 64-70% in andere leeftijdsgroepen (65). De afname was minder groot voor serotype 3 (<5 jaar: 68%; 65+ jaar: 44%). Er was tegelijkertijd een toename van ziekte door niet-vaccintypen van 25%.

In het SpIDnet-project en IMOVE+ project wordt de impact van invoering van PCV13 onderzocht bij kinderen jonger dan vijf jaar

(SpIDnet) en mensen van 65 jaar en ouder (IMOVE+). De SpIDnet-analyse liet vijf jaar na introductie van PCV13 een afname zien van 96% in ziekte door serotype 1, 5 en 7F, 64% door serotype 3 en 80% door serotype 19A bij kinderen jonger dan vijf jaar (extra serotypen in PCV13 ten opzichte van PCV7) (57). Ziekte door niet-vaccintypen steeg met 97%. Ziekte door alle serotypen daalde met 44%. De IMOVE+ analyse liet vijf jaar na introductie van PCV13 een afname zien van 77% in ziekte door serotypen 1, 5 en 7F en 40% door serotype 19A in mensen van 65 jaar en ouder. In de eerste vier jaar na introductie was er een dalende trend in serotype 19A, maar deze daling stopte in 2015 (64) en 2016 [Persoonlijke communicatie met G. Hanquet, Epiconcept, juni 2017, Lissabon]. Er was geen significante afname van ziekte door serotype 3. Ziekte door niet-vaccin-serotypen steeg met 50%. Ziekte door alle serotypen daalde niet significant.

#### 4.2.2.6 PCV10 versus PCV13

Wat kunnen we concluderen over de verschillen tussen PCV10 en PCV13? Beide vaccins laten goede effectiviteit en impact zien op invasieve pneumokokkenziekte door de PCV7-serotypen en de extra serotypen 1, 5 en 7F in PCV10/13 bij zowel kinderen als ouderen. Beide vaccins zijn immunogeen tegen vaccin-serotypen en laten antistoffen zien tegen 6A en 19A, hoewel minder bij PCV10 dan bij PCV13 (56). PCV13 reduceert dragerschap van 19A, maar PCV10-studies laten tegenstrijdige en niet significante effecten zien op 19A. Beide vaccins lijken dragerschap van 6A te reduceren. Impact op dragerschap van serotype 3 door PCV13 is afwezig en wordt niet verwacht van PCV10. Of PCV10 kruisbescherming geeft tegen invasieve ziekte met serotype 19A staat nog steeds ter discussie. Er lijkt wel enige directe bescherming te zijn van PCV10 in Nederland en andere landen in gevaccineerden, maar mogelijk is deze maar kortdurend. Er wordt geen indirecte bescherming van PCV10 op 19A verwacht, vanwege het onduidelijke effect op dragerschap. In Finland is 19A bij volwassenen toegenomen na introductie van PCV10 bij kinderen [Persoonlijke communicatie met P. Nuorti, THL Finland, juni 2016, Lissabon]. Zowel bij volwassenen als bij ouderen is de incidentie van ziekte door serotype 19A in Nederland gestegen onder PCV7, maar vrij stabiel zonder een sterke stijging, maar ook geen daling na invoering van PCV10 in 2011.

PCV13 geeft een goede effectiviteit en impact op ziekte door serotype 19A bij kinderen. Bij ouderen werd in eerste instantie een afname gezien van PCV13 op ziekte door serotype 19A, maar in het vijfde en zesde jaar na invoering stopte de afname. Het is niet bekend wat de reden hiervoor is. Ziekte door serotype 6A komt nauwelijks meer voor door kruisbescherming van PCV7. De effectiviteit en impact van PCV13 op ziekte door serotype 3 is laag bij kinderen; bij ouderen wordt geen impact gezien van PCV13 op serotype 3. Zowel bij PCV10 als PCV13 is er een toename van ziekte door niet-vaccintypen. Er is momenteel geen bewijs dat deze toename verschillend is voor PCV10 of PCV13. Ook voor de totale impact op invasieve ziekte in de populatie is momenteel onvoldoende goede data om de vaccins onderling te vergelijken op de netto impact. Hoewel intuïtief drie extra serotypen in een vaccin beter lijken, maakt eradicatie van extra typen meer ruimte voor vervanging door ander typen.



### 4.2.3 *Pneumonie*

#### 4.2.3.1 Effectiviteit PCV13 bij ouderen

De effectiviteit van PCV13 bij ouderen is onderzocht in de CAPiTA-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial bij 85.000 Nederlandse volwassenen van 65 jaar of ouder (13). De effectiviteit tegen vaccintype pneumokokken-pneumonie was 38% (14-55) in de *intention-to-treat*-analyse. De effectiviteit tegen *overall* pneumonie was 5,1% (-5,1 tot 14). De duur van de bescherming lijkt niet af te nemen over de tijd van de studie van vier jaar. De totale beschermingsduur is onbekend.

#### 4.2.3.2 Impact invoering PCV7/10/13 in kindervaccinatieprogramma

In Nederland is de impact van invoering van PCV7 en PCV10 op ziekenhuisopnames door pneumonie onderzocht in een *time series*-analyse (66). In verschillende leeftijdsgroepen is de proportie van ziekenhuisopnames door pneumonie in de post-PCV-periode met de voorspelde proportie in de post-PCV-periode als vaccinatie niet was ingevoerd. Hieruit bleek dat pneumonie significant was afgenomen in kinderen jonger dan vijf jaar. In andere leeftijdsgroepen nam pneumonie af met 5-20%, maar dit was niet significant. Een Nederlandse studie liet op basis van data van de CAPiTA-studie zien dat de proportie van pneumokokken-pneumonie veroorzaakt door PCV7-serotypen daalde van 28% in 2008-2009 naar 7% in 2012-2013 (67). Ook liet deze studie zien dat de *herd*-effecten gezien voor pneumokokken-pneumonie overeenkwamen met die voor invasieve pneumokokkenziekte, suggererend dat de serotype-verdeling van pneumokokken-pneumonie vergelijkbaar is met die van invasieve pneumokokkenziekte. Ook in andere landen wordt in het algemeen een effect op pneumonie gezien bij kinderen (68-72); bij ouderen laten sommige studies wel een effect zien en andere niet, met grote variatie tussen de studies (73). Een studie uit Engeland bij volwassenen liet een daling zien van pneumokokken-pneumonie door PCV7-serotypen van 88% en door de extra typen in PCV13 van 30% (74). Ook werd een significante daling voor *overall* pneumonie en pneumokokken-pneumonie gevonden.

#### 4.2.4 *Veiligheid*

Onderzoek laat geen veiligheidsproblemen zien voor pneumokokken-conjugaat-vaccins. PCV10 en PCV13 worden in kinderen goed getolereerd, ook bij gelijktijdige toediening met andere vaccins (75-82). Verschillende studies hebben goede veiligheid en toelaatbaarheid laten zien van PCV13 bij volwassenen en ouderen (83-87), ook bij mensen met comorbiditeit (88-90).

## 4.3 **Pneumokokken-polysacharide-vaccins**

#### 4.3.1 *Vaccineffectiviteit*

Een recente systematische review van Falkenhorst *et al.* heeft de effectiviteit van PPV23 tegen invasieve pneumokokkenziekte en pneumokokken-pneumonie onderzocht op basis van zowel gerandomiseerde als observationele studies (91). De vaccineffectiviteit tegen *overall* invasieve pneumokokkenziekte was 73% (10-92) op basis van vier RCT's, 45% (15-65) op basis van drie cohortstudies met laag risico op bias, en 59% (35-74) op basis van drie patiënt-controlestudies. De vaccineffectiviteit tegen *vaccintype* invasieve pneumokokkenziekte

was 73% (56-84) op basis van twee patiënt-controlestudies en 37% (27-45) op basis van vier patiënt-patiënt-studies (indirecte cohortmethode). De vaccineffectiviteit tegen *pneumokokken-pneumonie* was 25% (-62 tot 65) op basis van vier RCT's, en 64% (35-80) op basis van twee RCT's met laag risico op bias. Op basis van observationele studies varieerde de effectiviteit tegen pneumokokken-pneumonie tussen 37% en 53%. De studie van Falkenhorst *et al.* heeft niet de effectiviteit tegen pneumonie door alle oorzaken bekeken. Andere recente meta-analyses deden dit wel en vonden een effectiviteit die varieerde tussen -10% en 28% op basis van zowel RCT's als observationele studies (92-95).

Een recente analyse binnen het IMOVE+ project schatte de effectiviteit van PPV23 tegen *vaccintype* invasieve pneumokokkenziekte door het poolen van data van vijf Europese landen. PPV23 effectiviteit was 24% (4-41%) en varieerde tussen -2% tegen serotype 3 en 55% tegen serotype 9N [Persoonlijke communicatie met C. Savulescu, Epiconcept, juni 2017, Lissabon]. Een recente studie uit Japan liet een effectiviteit van PPV23 zien van 27% (3-46) tegen pneumokokken-pneumonie (24). De effectiviteit tegen pneumonie door PPV23-serotypen was 34% (6-53).

#### 4.3.2 *Duur van bescherming*

PPV23 heeft een relatief korte duur van bescherming. De duur van bescherming tegen invasieve ziekte en pneumonie bij volwassenen na het 23-valente-polysacharide vaccin neemt af na twee jaar en wordt geschat op rond de vijf jaar (24). In een patiënt-controle-onderzoek uit het VK (ook opgenomen in de review van Falkenhorst *et al.*) nam de effectiviteit van PPV23 tegen *vaccintype* invasieve pneumokokkenziekte snel af na vaccinatie (96). Deze was 48% (32-60) binnen twee jaar na vaccinatie, 21% (3-36) in de twee tot vijf jaar na vaccinatie en 15% (-3 tot 30) vijf jaar of meer na vaccinatie. In de IMOVE+ analyse was PPV23-effectiviteit 43% (3-66) binnen twee jaar na vaccinatie en 15% (-25 tot 43) tien jaar of meer na vaccinatie [Persoonlijke communicatie met C. Savulescu, Epiconcept, juni 2017, Lissabon]. Het beschermend effect van revaccinatie met PPV23 na vijf jaar is onbekend. Ook het beschermende effect van PCV13-vaccinatie gecombineerd met PPV23 is onbekend, evenals de duur van bescherming.

#### 4.3.3 *Revaccinatie en hyporesponsiviteit*

Hyporesponsiviteit is het fenomeen dat een individu minder goed reageert op een tweede vaccinatie dan op een eerste vaccinatie met hetzelfde vaccin. Met name bij polysacharide-vaccins kan hyporesponsiviteit optreden, zeker indien na een kort interval wordt gerevaccineerd. Een review uit 2011 geeft aan dat de meeste studies in gezonde volwassenen en kinderen een verlaagde respons lieten zien na revaccinatie met pneumokokken-polysacharide vaccins, waaronder PPV23 (97). In de studies die in deze review genoemd worden, was de tijd tussen de vaccinaties vijf jaar of meer. Een studie bij volwassenen tussen 55 en 74 jaar in Alaska liet echter geen hyporesponsiviteit zien met PPV23, als de hervaccinatie zes jaar of meer na de eerste vaccinatie werd gegeven (98). Ook een studie in Japanse ouderen liet geen hyporesponsiviteit zien met PPV23 als de hervaccinatie ten minste vijf jaar na de eerste vaccinatie werd gegeven (99).

#### 4.3.4 *Veiligheid*

PPV23 is in het algemeen veilig en wordt goed getolereerd; studies waarin de leeftijd van de deelnemers varieerde van twee tot meer dan tachtig jaar hebben dit laten zien (100-105). Revaccinatie met PPV23 kan echter resulteren in een hoger risico op lokale en systemische bijwerkingen in vergelijking met primaire vaccinatie (99, 106), hoewel deze bijwerkingen meestal mild zijn en vanzelf weer overgaan. Het risico en de ernst van deze bijwerkingen zijn lager als het interval tussen de eerste en tweede vaccinatie langer is (85, 106).

#### 4.4 **Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen in Europa**

Binnen het IMOVE+ project werd informatie verzameld over de richtlijnen van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen in tien Europese landen, inclusief Nederland. Zeven landen (Denemarken, Engeland, Duitsland, Spanje (Navarra), Noorwegen, Portugal en Schotland) hebben een aanbeveling voor PPV23-vaccinatie voor mensen van 65 jaar of ouder. Naast Nederland hebben Frankrijk en Finland geen aanbeveling voor PPV23-vaccinatie voor mensen van 65 jaar of ouder. Alle tien landen hebben een aanbeveling voor PPV23-vaccinatie voor specifieke risicogroepen. Geen van de landen heeft een aanbeveling voor PCV13-vaccinatie bij ouderen. Zes landen hebben een aanbeveling voor PCV13-vaccinatie voor specifieke risicogroepen.

Daarnaast hebben ook Cyprus, Hongarije, IJsland, Ierland en Slovenië een algemene aanbeveling voor vaccinatie met PPV23 bij ouderen (107). Tsjechië, Oostenrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Malta en Polen bevelen PCV13, of een combinatie van PCV13 en PPV23, aan bij ouderen (107).

#### 4.5 **Dynamiek van pneumokokken**

Uit bovenstaande blijkt dat onder invloed van invoering van pneumokokkenvaccinatie bij kinderen de serotypen-verdeling in zowel dragerschap als (invasieve) pneumokokkenziekte sterk is veranderd in gevaccineerde en ongevaccineerde leeftijdsgroepen. Vaccin-serotypen verdwijnen uit dragerschap, maar het totale dragerschap vermindert niet of nauwelijks, omdat de plaats wordt ingenomen door niet-vaccin-serotypen (zie paragraaf 4.2.1). Als gevolg hiervan neemt ziekte door de vaccin-serotypen af bij alle leeftijden, maar neemt ziekte door niet-vaccin-serotypen toe. De consequenties van ziekte door niet-vaccin-serotypen is leeftijdsafhankelijk: bij kinderen geven niet-vaccin-serotypen minder vaak ziekte, wat blijkt uit een reductie van invasieve ziekte en van pneumonie. Bij ouderen lijkt initieel een daling van invasieve ziekte met het verdwijnen van de vaccin-serotypen, maar nemen niet-vaccintypen geleidelijk de leeggevallen plaats in en is het netto effect heel beperkt op invasieve ziekte en pneumonie (zie paragraaf 4.2.2 en 4.2.3). Na introductie van PCV bij kinderen is aanvankelijk sprake van een grote diversiteit in opkomende niet-vaccin-serotypen in dragerschap en ziekte; later lijkt een nieuwe ranking op te treden (4, 108, 109). Gezien de nog dalende trend van vaccintype invasieve ziekte en de stijgende trend van niet-vaccintype ziekte (*replacement*) in Nederland en andere landen lijken we (nog) niet in een stabiele situatie te zitten. In een recente meta-analyse lijkt 90% reductie van invasieve ziekte door PCV7-typen te worden bereikt na 8,9

jaar (7,8-10,3); de reductie van invasieve ziekte door de aanvullende zes serotypen in PCV13 is meer variabel en de duur van 90% reductie wordt geschat op 9,5 (6,1-16,6) jaar (108). De relatie tussen dragerschap en invasiviteit (*case-carrier-ratio*) van een serotype lijkt stabiel in de tijd en samen te hangen met het kapsel (110). Wel zou invasieve ziekte door niet-vaccin-serotypen mogelijk minder ernstig zijn met een lagere mortaliteit (11).

Ondanks dat dragerschap een goede voorspeller lijkt voor invasieve pneumokokkenziekte (111, 112), blijft het lastig om de totale precieze impact van (nieuwe) pneumokokkenvaccins op serotype-*replacement* te voorspellen. Dit komt ook door het opkomen en verdwijnen van serotypen in de tijd, los van vaccinatiedruk. Een voorbeeld hiervan was de opkomst van serotype 1 na introductie van PCV7, die daarvoor al was gestart en de huidige opkomst van invasieve ziekte door serotype 8 bij volwassenen, zowel in Engeland als in Nederland. Het WHO-advies is dan ook om de serotypen-verdeling van invasieve pneumokokkenziekte en dragerschap blijvend te monitoren na introductie van een conjugaat-vaccin.

## 5 Referenties

1. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014; 2(2): 141-53.
2. 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): 165-79.
3. Bogaert D, Sluijter M, Toom NL, Mitchell TJ, Goessens WH, Clarke SC, et al. Dynamics of pneumococcal colonization in healthy Dutch children. *Microbiology (Reading, England)*. 2006; 152(Pt 2): 377-85.
4. Bosch AA, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzcinski K, Bogaert D, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2016; 34(4): 531-9.
5. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Bogaert D, Ijzerman EP, et al. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302(2): 159-67.
6. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90974.
7. Palmu AA, Kaijalainen T, Saukkoriipi A, Leinonen M, Kilpi TM. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal urine antigen test in healthy elderly subjects. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2012; 44(6): 433-8.
8. 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.
9. Wyllie AL, Chu ML, Schellens MH, van Engelsdorp Gastelaars J, Jansen MD, van der Ende A, et al. *Streptococcus pneumoniae* in saliva of Dutch primary school children. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102045.
10. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006; 25(7): 602-7.
11. Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlaminckx 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): 1077-85.
12. Fedson DS. Pneumococcal vaccination for older adults: the first 20 years. *Drugs & aging*. 1999; 15 Suppl 1: 21-30.

13. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
14. van Mens SP, van Deursen AMM, de Greeff SC, de Melker HE, Schouls LM, van der Ende A, et al. Bacteraemic and non-bacteraemic/urinary antigen-positive pneumococcal community-acquired pneumonia compared. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(1):115-22.
15. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):415-27.
16. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2013;32(3):305-16.
17. Wagenvoort GH, Knol MJ, de Melker HE, Vlamincx BJ, van der Ende A, Rozenbaum MH, et al. Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands. *Vaccine*. 2016;34(3):334-40.
18. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG standaard: Acut hoesten. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acut-hoesten>. Accessed at September 2017.
19. Aleva RM, Boersma WG. [Guideline 'Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia' from the Dutch Thoracic Society]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2005;149(45):2501-7.
20. Millar EV, O'Brien KL, Bronsdon MA, Madore D, Hackell JG, Reid R, et al. Anticapsular serum antibody concentration and protection against pneumococcal colonization among children vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(9):1173-9.
21. 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. *The Lancet infectious diseases*. 2014;14(9):839-46.
22. Mitsi E, Roche AM, Reine J, Zangari T, Owugha JT, Pennington SH, et al. Agglutination by anti-capsular polysaccharide antibody is associated with protection against experimental human pneumococcal carriage. *Mucosal immunology*. 2017;10(2):385-94.
23. 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):3816-26.
24. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *The Lancet infectious diseases*. 2017;17(3):313-21.
25. Rappuoli R, De Gregorio E. A sweet T cell response. *Nature medicine*. 2011;17(12):1551-2.

26. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(1):32-41.
27. Wagenvoort GH, Sanders EA, de Melker HE, van der Ende A, Vlamincx BJ, Knol MJ. Long-term mortality after IPD and bacteremic versus non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017;35(14):1749-57.
28. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(8):1145-6.
29. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009;27(17):2394-401.
30. The National Immunisation Programme in the Netherlands - Surveillance and developments in 2015-2016 (RIVM report 2016-0141). Bilthoven; 2016.
31. 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. *The European respiratory journal*. 2015;46(5):1407-16.
32. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1312-23.
33. 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. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(8):418-25.
34. 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 infectious diseases*. 2016;16:299.
35. Teirlinck AC, Van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker GA, Van Gageldonk-Lafeber AB, et al. Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2016/2017 (RIVM report number: 2017-0096). National Institute for Public Health and the Environment; 2017.
36. Graffelman AW, Knuistingh Neven A, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP, van den Broek PJ. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2004;54(498):15-9.
37. Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):208.

38. Snijders B, van der Hoek W, Stirbu I, van der Sande MA, van Gageldonk-Lafeber AB. General practitioners' contribution to the management of community-acquired pneumonia in the Netherlands: a retrospective analysis of primary care, hospital, and national mortality databases with individual data linkage. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(4):400-5.
39. Simonetti AF, van Werkhoven CH, Schweitzer VA, Viasus D, Carratala J, Postma DF, et al. Predictors for individual patient antibiotic treatment effect in hospitalized community-acquired pneumonia patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017.
40. Vissink CE, Huijts SM, de Wit GA, Bonten MJ, Mangen MJ. Hospitalization costs for community-acquired pneumonia in Dutch elderly: an observational study. *BMC infectious diseases*. 2016;16:466.
41. van de Garde EM, Natsch S, Prins JM, van der Linden PD. Antibiotic prescribing on admission to patients with pneumonia and prior outpatient antibiotic treatment: a cohort study on clinical outcome. *BMJ open*. 2015;5(2):e006892.
42. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634-42.
43. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *The New England journal of medicine*. 1980;303(10):549-52.
44. Spijkerman J, Prevaes SM, van Gils EJ, Veenhoven RH, Bruin JP, Bogaert D, et al. Long-term effects of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. *PLoS One*. 2012;7(6):e39730.
45. Spijkerman J, van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman EP, van der Ende A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 3 years after start of vaccination program, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(4):584-91.
46. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert review of vaccines*. 2017;16(10):1007-27.
47. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32(34):4349-55.
48. Biesbroek G, Wang X, Keijser BJ, Eijkemans RM, Trzcinski K, Rots NY, et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(2):201-10.
49. van Gils EJ, Hak E, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Bogaert D, Bruin JP, et al. Effect of Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on *Staphylococcus aureus* Colonisation in a Randomised Controlled Trial. *PLoSOne*. 2011;6(6):e20229.
50. van Gils EJ, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Hak E, Sanders EA. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2011.



51. Andrews N, Waight PA, Borrow R, Ladhani S, George RC, Slack MP, et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One*. 2011;6(12):e28435.
52. Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, Haston M, Zancolli M, Cowell L, et al. Comparative immunogenicity of 7 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and the development of functional antibodies to cross-reactive serotypes. *PLoS One*. 2013;8(9):e74906.
53. The National Immunisation Programme in the Netherlands - Surveillance and developments in 2016-2017 (RIVM report 2017-0143). Bilthoven; 2017.
54. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014.
55. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684-9.
56. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancolli M, Goldblatt D, et al. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144739.
57. Savulescu C. PCV13 effectiveness and overall effect of higher valency pneumococcal conjugate vaccination programmes in children under five years from nine European countries: results of SpIDnet multicentre studies. ESCAIDE; 2016; Stockholm.
58. Ingels H, Rasmussen J, Andersen PH, Harboe ZB, Glismann S, Konradsen H, et al. Impact of pneumococcal vaccination in Denmark during the first 3 years after PCV introduction in the childhood immunization programme. *Vaccine*. 2012;30(26):3944-50.
59. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008;26(26):3277-81.
60. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011.
61. Liesenborghs L, Verhaegen J, Peetermans WE, Vandeven J, Flamaing J. Trends in serotype prevalence in invasive pneumococcal disease before and after infant pneumococcal vaccination in Belgium, 2002-2010. *Vaccine*. 2013;31(11):1529-34.
62. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS medicine*. 2013;10(9):e1001517.
63. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290.

64. Hanquet G. Indirect effects of five years of infant PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease among the elderly: pooled analysis from 10 European countries. ESCAIDE; 2016; Stockholm.
65. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2015; 15(6):629.
66. van Deursen AMM, Schurink-Van't Klooster TM, Man WH, van de Kasstelee J, van Gageldonk-Lafeber AB, Bruijning-Verhagen P, et al. Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine*. 2017.
67. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016; 34(28):3275-82.
68. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0172690.
69. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014; 58(7):918-24.
70. Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One*. 2014; 9(11):e112211.
71. Elemraid MA, Rushton SP, Shirley MD, Thomas MF, Spencer DA, Eastham KM, et al. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood pneumonia. *Epidemiology and infection*. 2013; 141(8):1697-704.
72. Magnus MC, Vestheim DF, Nystad W, Haberg SE, Stigum H, London SJ, et al. Decline in early childhood respiratory tract infections in the Norwegian mother and child cohort study after introduction of pneumococcal conjugate vaccination. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012; 31(9):951-5.
73. Principi N, Esposito S. Prevention of Community-Acquired Pneumonia with Available Pneumococcal Vaccines. *International journal of molecular sciences*. 2016; 18(1).
74. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *The European respiratory journal*. 2015; 45(6):1632-41.
75. Silfverdal SA, Coremans V, Francois N, Borys D, Cleerbout J. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Expert review of vaccines*. 2017; 16(2):109-21.

76. Vesikari T, Forsten A, Seppa I, Kaijalainen T, Puumalainen T, Soininen A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;5(3):237-48.
77. Dicko A, Dicko Y, Barry A, Sidibe Y, Mahamar A, Santara G, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of 2-dose catch-up vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Malian children in the second year of life: Results from an open study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(9):2207-14.
78. Iwata S, Kawamura N, Kuroki H, Tokoeda Y, Miyazu M, Iwai A, et al. Immunogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa vaccine in Japanese children: A randomized, controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(4):826-37.
79. Littlejohn ES, Clothier HJ, Perrett KP, Danchin M. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(7):1828-35.
80. Zhu F, Hu Y, Liang Q, Young M, Jr., Zhou X, Chen Z, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy Chinese adults, children and infants. *Therapeutic advances in drug safety*. 2015;6(6):206-11.
81. Agier MS, Marchand S, Paret N, Gautier S, Jonville-Bera AP. [Post-licensure safety surveillance for Prevenar 13(R) in France]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2017;24(5):439-44.
82. van den Bergh MR, Spijkerman J, Francois N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, et al. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable H. influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPa-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(7):e206-19.
83. Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(1):172-7.
84. Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(7):1825-7.
85. 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):3454-62.

86. Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. *Vaccine*. 2016;34(50):6330-4.
87. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, Shoji Y, Yoshida M, Ballan B, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(9):2198-206.
88. Bryant KA, Frenck R, Gurtman A, Rubino J, Treanor J, Thompson A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naive to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2015;33(43):5854-60.
89. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Greenberg RN, Lalezari JP, Skiest D, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(1):18-27.
90. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, Csomor P, Pusztai A, Szamosi S, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(6):675-9.
91. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368.
92. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:Cd000422.
93. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(13):1540-50.
94. Diao WQ, Shen N, Yu PX, Liu BB, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 2016;34(13):1496-503.
95. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146338.
96. 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):6802-8.
97. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert review of vaccines*. 2011;10(3):307-22.

98. 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):2287-95.
99. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine*. 2016; 34(33):3875-81.
100. Ciprero K, Zykov KA, Briko NI, Shekar T, Sterling TM, Bitieva E, et al. Safety and immunogenicity of a single dose 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Russian subjects. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016; 12(8):2142-7.
101. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis research & therapy*. 2015; 17: 151.
102. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Geneviev M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine*. 2016; 34(25): 2841-6.
103. Li G, Liang Q, Shi J, Hu Y, Li H, Wei W, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in 2 to 70 year old healthy people in China: A phase III double blind, randomized clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015; 11(3): 699-703.
104. Trinh L, Macartney K, McIntyre P, Chiu C, Dey A, Menzies R. Investigating adverse events following immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine using electronic General Practice data. *Vaccine*. 2017; 35(11): 1524-9.
105. Yang TU, Kim E, Park YJ, Kim D, Kwon YH, Shin JK, et al. Successful introduction of an underutilized elderly pneumococcal vaccine in a national immunization program by integrating the pre-existing public health infrastructure. *Vaccine*. 2016; 34(13): 1623-9.
106. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2016; 16(1): 711.
107. ECDC. Vaccine schedule. Available from: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Accessed at September 2017.
108. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2017; 5(1): e51-e9.
109. Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, Blaschke AJ, Mason EO, Presson AP, et al. Clinical and Epidemiological Evidence of the Red Queen Hypothesis in Pneumococcal Serotype Dynamics. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016; 63(5): 619-26.
110. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis*. 2004; 190(7): 1203-11.

111. Weinberger DM, Grant LR, Weatherholtz RC, Warren JL, O'Brien KL, Hammitt LL. Relating Pneumococcal Carriage Among Children to Disease Rates Among Adults Before and After the Introduction of Conjugate Vaccines. *American journal of epidemiology*. 2016;183(11):1055-62.

112. Nurhonen M, Auranen K. Optimal serotype compositions for Pneumococcal conjugate vaccination under serotype replacement. *PLoS computational biology*. 2014;10(2):e1003477.



**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*