

# Preventie van pneumokokkenziekte: aanbevelingen voor vaccinatie in Nederland

Prevention of pneumococcal disease: recommendations for vaccination in the Netherlands

drs. I. Schreuder<sup>1,4</sup>, dr. M.E.J. Bongers<sup>2,4</sup>, prof. dr. E.A.M. Sanders<sup>3,4</sup>

## SAMENVATTING

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken) behoren tot de commensale flora van de bovenste luchtwegen. Jonge kinderen zijn de belangrijkste dragers en daarmee een belangrijke bron van transmissie. Vanaf het 3<sup>e</sup> levensjaar nemen de duur en dichtheid van het dragerschap af. Volwassenen en ouderen worden dan ook verondersteld weinig aan de verspreiding bij te dragen. Transmissie geschiedt via druppels vanuit de bovenste luchtwegen of door direct contact. Dragerschap kan overgaan in ziekte wanneer de afweer verzwakt is of na een recente acquisitie van een nieuw serotype, dan wel tijdens een virale luchtweginfectie. Jonge kinderen, ouderen en/of personen die tot een (medische) risicogroep behoren, hebben een verhoogd risico op invasieve pneumokokkenziekte. Deze personen hebben een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie met een zo breed mogelijke dekking van pneumokokkenserotypen.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(5):194-7)

## SUMMARY

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) belongs to the commensal flora of the upper respiratory tract. Young children are the most important carriers and are therefore an important source of transmission. The duration and density of carriage decreases after the third life year. Adults and the elderly are therefore supposed to contribute little to transmission. Healthy carriers can become ill in case of suppressed immunity, after recent acquisition of a new serotype or during a viral respiratory infection. Young children, elderly and/or persons belonging to a (medical) risk group, are at increased risk of invasive pneumococcal disease. These persons have therefore an indication to be vaccinated against pneumococcal disease with the widest possible coverage of pneumococcal serotypes in the vaccine.

## INLEIDING

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken) is een grampositieve diplokok die regelmatig de bovenste luchtwegen van mensen koloniseert zonder ziekte te veroorzaken. Transmissie geschiedt via direct contact of via druppeltjes. De belangrijkste virulentiefactor van de pneumokok is het polysaccharidekapsel. Het kapsel hindert fagocytose door granulocyten

en macrofagen. Op basis van de samenstelling van het polysaccharidekapsel worden meer dan 90 verschillende serotypen onderscheiden die verschillen in pathogeniciteit, morbiditeit, mortaliteit en duur van dragerschap. Sommige serotypen zijn invasiever dan andere. Slechts een kwart van de serotypen veroorzaakt meer dan 80% van alle invasieve infecties.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>beleidsadviseur, <sup>2</sup>kinderarts, afdelingshoofd richtlijnontwikkeling & implementatie, <sup>3</sup>kinderarts-infectioloog/immunoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, Utrecht, en chief science officer, <sup>4</sup>Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. I. Schreuder, RIVM, LCI, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven, tel.: 030 274 70 00, e-mailadres: imke.schreuder@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** infectieziekten, Nederland, PCV, pneumokokken, PPV23, richtlijn, risicogroepen, vaccinatie.

**Keywords:** guideline, infectious diseases, Netherlands, PCV, pneumococcus, PPV23, risk groups, vaccination.

ONTVANGEN 29 JUNI 2020, GEACCEPTEERD 10 AUGUSTUS 2020.

**TABEL 1.** Overzicht van de *Streptococcus pneumoniae*-serotypen in de pneumokokkenvaccins.

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

\*PCV7-vaccin is niet langer geregistreerd in Nederland (tot 2011 gebruikt in het Rijksvaccinatieprogramma).

Vrijwel iedereen maakt vroeg in het leven 1 of meerdere periodes van pneumokokkenkolonisatie door.<sup>2</sup> Naarmate men ouder wordt, nemen de prevalentie en duur van dragerschap af. Met name na een recente acquisitie van een nieuw serotype, tijdens of na het doormaken van een virale luchtweg-infectie of bij een verzwakte afweer, kan de pneumokok infectie veroorzaken. Dit kan leiden tot een niet-invasieve luchtweginfectie, zoals otitis media of sinusitis, of tot een ernstiger ziektebeeld als pneumokokkenpneumonie of een invasieve pneumokokkeninfectie ('invasive pneumococcal disease': IPD) als pneumokokkensepsis, meningitis of een invasieve pneumokokkenpneumonie.<sup>3</sup>

## PNEUMOKOKKENVACCINATIES

In Nederland zijn 2 soorten pneumokokkenvaccins geregistreerd: pneumokokkenpolysacharidevaccins (PPV) en pneumokokkenconjugaatvaccins (PCV). Samengevat is het belangrijkste verschil dat PCV veel langer beschermen dan PPV23, maar tegen substantieel minder serotypen (zie Tabel 1).

### PPV

PPV bevatten kapselpolysachariden van 23 pneumokokkenserotypen als antigeen (PPV23). De immunorespons hierop is T-celafhankelijk. Na vaccinatie met polysacharidevaccin wordt geen immunologisch geheugen opgebouwd. Polysacharidevaccins zijn onvoldoende immunogeen bij kinderen jonger dan 2 jaar, vanwege een nog onvoldoende rijpt immuunsysteem. De beschermingsduur varieert tussen 2-5 jaar, maar kan sterk verschillen op individuele basis en per pneumokokkenserotype in het vaccin. Voor kinderen die zijn gevaccineerd op een leeftijd jonger dan 5 jaar wordt revaccinatie aangeraden na 3 jaar; bij personen ouder dan 5 jaar elke 5 jaar. Bij een te kort interval en nog hoge titers circulerende anti-pneumokokken-antistoffen, kan bij te snelle revaccinatie hyporesponsiviteit optreden, wat resulteert in minder stijging van pneumokokkenantistofproductie na vaccinatie. Dit effect neemt af

na intervallen van meer dan 2-3 jaar.<sup>4,5</sup> De reden voor hyporesponsiviteit is mogelijk ook dat geheugen-B-cellen na herhaaldelijke PPV23-revaccinatie in aantal afnemen en niet worden aangevuld, met een minder hoge concentratie IgG-antilichamen tot gevolg.<sup>6,7</sup>

De vaccineffectiviteit van PPV23 neemt af bij oudere volwassenen, mogelijk vanwege immunologische veranderingen in het antilichaamrepertoire en/of een vermindering in IgM-antilichaamproductie bij veroudering van de B- en T-celsubpopulaties.<sup>8</sup> De vaccineffectiviteit verschilt daarnaast per pneumokokkenserotype en varieert naar schatting tussen 40-75%.<sup>9</sup> Naar de vaccineffectiviteit van PPV23 bij kinderen zijn minder studies gedaan, maar vaccinatie bij kinderen ouder dan 2 jaar leidt over het algemeen tot hoge antistoftiters met minimaal 2 jaar bescherming.<sup>8</sup>

In Nederland zijn Pneumovax23<sup>®</sup> en Pneumo23<sup>®</sup> als PPV23 geregistreerd voor een leeftijd vanaf 2 jaar en bieden bescherming tegen 23 serotypen.

### PCV

Bij PCV zijn de kapselpolysachariden geconjugeerd aan een dragereiwit (eiwit D, tetanustoxoïd en difterietoxoïd). De immunorespons is T-celafhankelijk met inductie van immunologisch geheugen, wat leidt tot een boosterrespons met hogere IgG-antistofconcentraties na revaccinatie.<sup>10</sup> Conjugaatvaccins zijn immunogeen vanaf jonge zuigelingenleeftijd en induceren beschermende antistoffen na herhaalde vaccinaties. Na de leeftijd van 2 jaar kan meestal met 1 conjugaatvaccin worden volstaan.

De vaccineffectiviteit van PCV13 bij ouderen in het tegengaan van pneumokokkenpneumonie en IPD veroorzaakt door de vaccinserotypen, is berekend op respectievelijk 37,5% en 75%.<sup>11</sup> Tegen elke pneumokokkenpneumonie, ongeacht het serotype, was dit 22,4%. De beschermingsduur is minimaal 6 jaar, mogelijk langer.<sup>11</sup> Sinds de invoering van PCV in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is het aandeel van de 10 vaccinserotypen die ook in PCV13 zijn opgenomen zeer sterk gedaald (zie Tabel 1). Bij kinderen van

**TABEL 2.** Doelgroepen aan wie pneumokokkenvaccinatie wordt aangeboden in Nederland.<sup>9</sup>

Vaccin	Kinderen tot 18 jaar (RVP) <sup>a</sup>	NPPV <sup>b</sup>	Medische risicogroepen	Op individuele indicatie van de behandelend arts
PCV10	2+1-schema op leeftijd 3, 5 en 11 maanden		-	-
PCV13	-		kinderen: via RVP volwassenen: eenmalig indien nooit gevaccineerd	kinderen: via RVP volwassenen: eenmalig, indien nooit gevaccineerd met PCV13
PPV23	-	elke 5 jaar in leeftijdscategorie 73-79 jaar	vanaf leeftijd 2 jaar minimaal 2 maanden na PCV13, daarna elke 5 jaar <sup>b</sup>	vanaf leeftijd 2 jaar minimaal 2 maanden na PCV13, daarna elke 5 jaar <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Zie ook: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/>. <sup>b</sup>Indien PPV23 al eerder toegediend is, dan PCV13 na een interval van minimaal 1 jaar na PPV23 toedienen. Zie ook: <https://www.rivm.nl/pneumokokken/pneumokokkenprik-ouderen-najaar-2020>.  
NPPV=Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen, PCV=pneumokokkenconjugaatvaccins, PPV=pneumokokkenpolysaccharidevaccins, RVP=Rijksvaccinatieprogramma.

0-2 jaar heeft vaccinatie met PCV10 geleid tot een afname van meer dan 90% van IPD door vaccinerotypen. Bij volwassenen is de afname van de 10 vaccinerotypen voor het grootste deel tenietgedaan door de opkomst van niet-vaccinerotypen ('replacement'), waardoor PCV13-vaccinatie beperkte extra dekking geeft tegen de 3 overblijvende serotypen en PPV23 in een veel bredere dekking voorziet.<sup>12</sup>

In Nederland zijn 2 pneumokokkenconjugaatvaccins beschikbaar: PCV10 (Synflorix<sup>®</sup>) voor kinderen en PCV13 (Prevenar13<sup>®</sup>) voor kinderen en volwassenen. Deze bieden bescherming tegen respectievelijk 10 en 13 serotypen.

### NEDERLANDS PNEUMOKOKKEN-VACCINATIEBELEID

In Nederland wordt pneumokokkenvaccinatie aangeboden aan verschillende doelgroepen (zie Tabel 2).

#### RVP

Kinderen worden op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden gevaccineerd met PCV10.

#### VACCINATIEPROGRAMMA VOOR VOLWASSENEN

De Gezondheidsraad (GR) adviseerde in 2018 om volwassenen van 60-75 jaar elke 5 jaar uit te nodigen voor PPV23-vaccinatie.<sup>13</sup> Ook werd geadviseerd om in het najaar van dit jaar te starten met het cohort met de leeftijd 60, 65, 70 en 75 jaar (Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen; NPPV). In het licht van de COVID-19-pandemie adviseerde de GR in april om dit najaar de mensen van 70-80 jaar voorrang te geven bij de pneumokokkenvaccinatie, vanwege een hogere kans op een ernstiger ziektebeloop.<sup>14</sup> De staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft op 30 april besloten, op basis van het GR-advies in combinatie met de PPV23-beschikbaarheid, dat het

mogelijk is om de mensen in de leeftijdscategorie 73-79 jaar op te roepen voor pneumokokkenvaccinatie in dit najaar. Door PPV-vaccinatie wordt de totale ziektelast door pneumokokkenziekte lager, wat ook leidt tot minder belasting van de zorg en de IC's. Hoe het NPPV er naderhand uit zal zien is nu nog niet bekend. Hier wordt later een advies over gegeven.

#### VACCINATIE VAN (MEDISCHE) RISICOGROEPEN

Vanwege de verhoogde kans op IPD en/of een ernstiger beloop van de ziekte met een verhoogde 'case fatality rate' (CFR) wordt geadviseerd om (medische) risicogroepen van alle leeftijden te vaccineren. Deze risicogroepen wordt geadviseerd zich eerst te laten vaccineren met het hoogstvalente conjugaatvaccin (tot op heden PCV13), gevolgd door PPV23, na een interval van minstens 2 maanden.

De volgende personen hebben een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie:<sup>15</sup>

- Personen met een (functionele) asplenie;<sup>16</sup>
- Personen met een cochleair implantaat – een richtlijn hiervoor is in ontwikkeling;
- Personen met (traumatische) liquorlekkage/fistel;
- Personen die longschade hebben opgelopen door COVID-19, op basis van het GR-advies en volgens de definitie opgesteld in overleg met de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose;<sup>17</sup>
- Immuungecompromitteerden (personen met aangeboren en/of verworven immunodeficiënties, personen die een orgaan- en/of stamceltransplantatie hebben ondergaan, personen met hematologische aandoeningen) voor wie het risico op IPD sterk toeneemt: 4,5-maal voor personen met een chronisch inflammatoire aandoening, 30-maal voor hiv-positieve personen, 40-maal na orgaantransplantatie en na stamceltransplantatie minstens 60-maal.<sup>15,18</sup>

De CFR van IPD en de kans op restverschijnselen verschillen per invasief ziektebeeld, per pneumokokkensero-type en per leeftijdsgroep, met een totale CFR van ongeveer 15%, wat kan oplopen tot wel 70% bij bepaalde (risico)groepen en ouderen.<sup>19</sup> De incidentie van IPD door PCV10-serotypen is in Nederland na de invoering van PCV10 in het RVP in 2011 met 90% afgenomen, zowel bij gevaccineerde als ongevaccineerde leeftijdsgroepen. Dit komt doordat PCV het dragerschap van PCV-serotypen bij kinderen in de loop der jaren vrijwel elimineert, waardoor de transmissie naar andere leeftijdsgroepen verdwijnt. Met het wegvallen van PCV-serotypen zijn echter niet-vaccin-serotypen opgekomen ('replacement'). Daardoor is ziekte door de serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen drastisch gestegen. 'Replacement'-ziekte is zeer beperkt bij kinderen, maar meer uitgesproken bij ouderen. Dit resulteert in Nederland in een netto-daling van de incidentie van 70-80% van IPD bij kinderen jonger dan 5 jaar, na invoering van PCV in het RVP. Bij ouderen betreft het echter slechts een daling van 15-20%, met een verschuiving naar niet-PCV10-serotypen. In 2015-2016 werd nog slechts 35% van IPD veroorzaakt door de extra serotypen die wel in PCV13 zijn opgenomen en niet in PCV10 (vooral serotype 3 en 19A), terwijl 82% werd veroorzaakt door niet-PCV13-serotypen die wel in PPV23 zijn opgenomen.<sup>20</sup>

## CONCLUSIE

Bepaalde groepen hebben vanwege een verhoogd risico op IPD een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie. In Nederland wordt pneumokokkenvaccinatie derhalve aangeboden aan verschillende doelgroepen zoals kinderen, ouderen van 73 tot 79 jaar en (medische) risicogroepen. Voor jonge kinderen is om deze reden PCV10 opgenomen in het RVP; bij ouderen wordt PPV23 geïntroduceerd in het najaar van 2020. Bij medische risicogroepen is zowel PCV13 als PPV23 geïndiceerd, ongeacht de leeftijd.

## REFERENTIES

- Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:288-301.
- Abdullahi O, Karani A, Tigo CC, et al. Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynx of children in Kilifi District, Kenya. *J Infect Dis* 2012;206:1020-9.
- LCI-richtlijn Pneumokokkenziekte. Te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenziekte>.
- Suzuki M, Dhoubadel BG, Ishifuji T, 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. *Lancet Infect Dis* 2017;17:313-21.
- Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011;7:919-28.
- Papadatou I, Orthopoulos G, Theodoridou M, et al. Long-lasting hyporesponsiveness induced by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in asplenic patients with beta-thalassemia major. *Vaccine* 2015;33:3779-83.
- O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
- Wang Y, Li J, Wang Y, et al. Effectiveness and practical uses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy and special populations. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1003-12.
- Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:71-8.
- Rappuoli R, De Gregorio E. A sweet T cell response. *Nat Med* 2011;17:1551-2.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2016;4:399-406.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken. Beschikbaar via: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/02/28/vaccinatie-van-ouderen-tegen-pneumokokken>.
- Gezondheidsraad. COVID-19 en vaccinatie tegen pneumokokken. Beschikbaar via: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2020/04/20/covid-19-en-vaccinatie-tegen-pneumokokken>.
- Van Aalst M, Löttsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2018;24:89-100.
- LCI-richtlijn Asplenie. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>.
- Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pneumokokkenvaccinatie voor ex-COVID-19-patiënten. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/07/08/pakketadvies-pneumokokkenvaccinatie-voor-ex-covid-19-patienten>.
- LCI-richtlijn Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen>.
- Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlamincx BJ, 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;34:1077-85.
- Netherlands Reference Laboratory for bacterial meningitis. Jaarverslag NRBM 2017. Beschikbaar via: <https://www.amc.nl/web/specialismen/medische-microbiologie/medische-microbiologie/mmi-nederlands-referentielaboratorium-voor-bacteriele-meningitis-nrlbm.htm>.