



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8813**

### **Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen pneumokokken**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of pneumococcus infections for children and adolescents.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against pneumococcus.

Versie gevalideerd op het College van  
Mei 2015

## **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

De *Streptococcus pneumoniae* ligt aan de oorsprong van meerdere pathologieën waaronder invasieve infecties zoals meningitis, sepsis, pneumonie en oorontsteking met bacteriëmie of verborgen bacteriëmie en niet-invasieve slijmvliesinfecties zoals *community acquired pneumonia* zonder bacteriëmie (CAP- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie), acute otitis media (AOM) en sinusitis.

De *S. pneumoniae* koloniseert de neus- en keelholte en wordt via de lucht overgedragen. Op basis van kapseltypering onderscheidt men 93 serotypes (ST) van *S. pneumoniae*, maar hieronder zijn er slechts een beperkt aantal verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties (IPI).

Een eerste 7-valent conjugaatvaccin tegen pneumokokken (PCV7) werd in 2004 in het vaccinatieschema geïntroduceerd. Op dit ogenblik zijn er twee conjugaatvaccins geregistreerd voor de vaccinatie van kinderen. Ze bevatten respectievelijk 10 (PCV10) en 13 serotypes (PCV13).

Voor het vaccin PCV10 zijn er 8 ST geconjugeerd met een eiwit van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* en ST 18C en 19F zijn geconjugeerd met respectievelijk tetanustoxoïd en difterietoxoïd (zie Tabel 1). Voor vaccin PCV13 zijn, zoals bij PCV7, alle ST individueel geconjugeerd met aangepast difterietoxoïd.

De vaccins PCV10 en PCV13 werden door de registratie-agentschappen goedgekeurd op basis van immunogeniciteitsstudies waarin via ELISA een non-inferioriteit van de antistoffen en via

OPA<sup>1</sup> een non-inferioriteit van de opsonofagocytair activiteit werd aangetoond tegenover PCV7.

**Tabel 1:** Samenstelling van de pneumokokkenconjugaatvaccins

Vaccin	Serotypes	Dragereiwitten		
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			CRM 197
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F		Proteïne D van niet-typeerbare <i>H. influenzae</i> (behalve 18C en 19F) Tetanustoxoïd (18C) Difterietoxoïd (19F)
<b>PCV13 (Prevenar 13™)</b>	<b>4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F</b>	<b>1, 5, 7F</b>	<b>3, 6A, 19A</b>	<b>CRM 197</b>

#### Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms<sup>2</sup>

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Vaccine	Vaccine	vaccinatie	vaccination	
Children	Child	kinderen	Enfants	
	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>1</sup> OPA: opsonophagocytic activity. Immunologische test om de functionaliteit van antistoffen te meten.

<sup>2</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

## II AANBEVELINGEN

### 1. Indicaties en vaccinatieschema van PCV10 en PCV13

Pneumokokkenvaccinatie wordt aanbevolen voor alle zuigelingen.

Voor de twee vaccins omvat het vaccinatieschema 3 dosissen van het conjugaatvaccin (2+1) op de leeftijd van 8, 16 weken en 12 maanden (volledige primovaccinatie).

Voor prematuren (< 37 weken) wordt een schema met 4 dosissen aanbevolen (3+1) op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 12 maanden.

De twee vaccins PCV10 en PCV13 zijn geregistreerd voor de actieve immunisatie van kinderen tegen invasieve ziekten, longontsteking en acute middenoorontstekingen veroorzaakt door *S. pneumoniae*.

Ongeacht de mogelijke indirecte effecten van de vaccinatie bij kinderen op de volwassen bevolking, hebben de twee vaccins een profiel dat aansluit op de huidige epidemiologie van pneumokokkeninfecties bij kinderen in België.

Een versterkt toezicht van de evolutie van deze epidemiologie en de circulerende ST in de bevolking (kinderen en volwassenen) moet echter worden voortgezet om indien nodig de aanbevelingen en de vaccinkeuze te kunnen aanpassen.

Het vaccin PCV10 is enkel aangewezen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 5 jaar. Het vaccin PCV13 kan voor dezelfde indicaties ook bij oudere kinderen (tot 17 jaar) worden gebruikt. Bij volwassenen is het vaccin PCV13 aangewezen voor de preventie van invasieve infecties en longontstekingen door pneumokokken (indicatie longontsteking toegevoegd in 2015).

Boven de 2 jaar wordt een dosis van PCV13 aanbevolen voor kinderen die een sterk verhoogd risico lopen op een invasieve pneumokokkeninfectie (zie fiche 10) (voornamelijk kinderen besmet met HIV of kinderen met sikkelcelziekte).

### 2. Ongewenste effecten

De conjugaatvaccins worden doorgaans goed verdragen.

De meest gemelde ongewenste effecten zijn: koorts; prikkelbaarheid; roodheid, verharding/zwelling of pijn/gevoeligheid op de injectieplaats; slaperigheid; slechte slaapkwaliteit.

Roodheid of verharding/zwelling op de injectieplaats van 2,5 cm - 7,0 cm komt vaker voor na de booster dosis en bij oudere kinderen [van 2 tot 5 jaar].

Voor een volledige beschrijving, verwijzen we naar de bijsluiter voor het publiek van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en naar de algemene gegevens van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) over de vaccins Prevenar 13® en Synflorix®:

<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

[http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?qgrWelk=/GGR/MPG/MPG\\_L.cfm](http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?qgrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm)

**Tabel 2:**

Vaccineffectiviteit van pneumokokkenconjugaatvaccins tegen IPI

	<b>Serotype</b>	<b>VE IPI %</b>	<b>95% BI</b>	<b>REF</b>
<b>PCV 13</b>				
≥ 2 doses < 1 jaar of 1 dosis na 1 jaar	ST in PCV7	90	34-98	Andrews
≥ 1 dosis	ST in PCV7	83	35-96	Andrews
2+1 doses	6 aanvullende serotypes in PCV13 (plus 6C)	79,0	25-94	Andrews
2 doses < 1 jaar	6 aanvullende serotypes in PCV13 (plus 6C)	80,0	43-93	Andrews
1 dosis > 1 jaar	6 aanvullende serotypes in PCV13 (plus 6C)	73,0	50-85	Andrews
≥ 2 doses < 1 jaar of 1 dosis na 1 jaar	schatting voor alle ST in PCV13	75,0	58-84	Andrews
≥ 2 doses < 1 jaar of 1 dosis na 1 jaar	ST 6A	98,0	64-99,8	Andrews
	ST 7F	91,0	70-98	Andrews
	ST 19A	67,0	33-84	Andrews
	ST 3	26,0	69- 68	Andrews
2+1 doses	ST aanwezig in PCV13	87,0	57-96	Deceuninck
<b>PCV10</b>				
2+1 doses	alle ST PCV10	92,0	58-100	Palmu
3+1 doses	alle ST PCV10	100,0	74,3-100	Tregnaghi
	alle ST	65,0	11,1-86,2	Tregnaghi
3+1 doses	alle ST PCV10	83,8	65,9-92,3	Domingues
	ST 19A	82,2	10,7-96,4	Domingues
	ST 6A	14,7	-311-82,3	Domingues
2+1 doses	alle ST PCV10	99,0	89-100	Deceuninck
	ST 6A	67,0	8-88	Deceuninck
	alle ST aanwezig in PCV13	85,0	67-93	Deceuninck

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en, in voorkomend geval, de voorzitter van het domein vaccinatie de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad-hoc* werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: kindergeneeskunde, volksgezondheid en epidemiologie. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc*verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de permanente werkgroep vaccinatie werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

### IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst van afkortingen

AOM:	Acute otitis media
CAP:	<i>Community Acquired Pneumonia</i>
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
HIB:	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
IPI:	Invasieve pneumokokkeninfecties
OPA:	<i>Opsonophagocytic activity</i>
PCV-x:	X-valent conjugaatvaccin
RCT:	Gerandomiseerde controlestudies
ST:	Serotype
VE:	Vaccineffectiviteit

#### Epidemiologie

##### a. Invasieve infecties

De IPI worden bepaald door het vaststellen van *S. pneumoniae* in lichaamsvocht dat normaal gezien steriel is (bloed, cerebrospinale vloeistof, pleuravocht, peritoneaal vocht, gewrichtsvocht). Ten gevolge van een veralgemeende vaccinatie in de industrielanden tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en de daling van de incidentie<sup>3</sup> van invasieve Hib-infecties, zijn de IPI vandaag de belangrijkste oorzaak van een invasieve bacteriële infectie bij kinderen.

In België is de epidemiologie van IPI sterk gewijzigd onder invloed van de vaccinatie geïntroduceerd in 2004, die vanaf 2007 veralgemeend werd met PCV7 en daarna met PCV13 vanaf 2011. De incidentie van IPI bij kinderen jonger dan twee jaar is tussen 2002 en 2013 gedaald van 156/100.000 naar 56/100.000. Dit is een vermindering van 64% door een duidelijke afname van de vaccinale serotypes. De daling van 22% bij de leeftijdsgroep tussen 2 en 4 jaar was minder spectaculair, de incidentie daalde er van 43/100.000 in 2002 naar 33/100.000 in 2013 (Sabbe et al. 2014).

<sup>3</sup> Het Nationaal referentiecentrum rapporteert een gemiddelde van 7,4 (4-14) gevallen/jaar tussen 2008 en 2012.

In 2013 werd in 95 op de 110 gerapporteerde gevallen van IPI het serotype (ST) geïdentificeerd bij kinderen jonger dan 2 jaar. In 14% van deze serotypes ging het om een ST dat in het PCV13 - PCV10 is opgenomen, waaronder 2 ST die zich enkel in PCV13 bevinden (5 ST 19A en 2 ST 3) en 2 ST die gemeenschappelijk zijn aan PCV10 en 13 (5 ST 7F en 1 ST 1). De niet-vaccinale ST stegen significant met 39% tegenover de periode waarin PCV7 gebruikt werd en de meest frequente ST waren 10 A, 12F, 24F en 33F (42% van de gevallen).

In de leeftijdsgroep 2 - 4 jaar werd het serotype in 86 op de 101 gevallen geïdentificeerd. In 66% (57/86) van de gevallen betrof het de aanvullende ST van PCV13 – PCV10, waaronder 2 ST die enkel aanwezig zijn in PCV13 (8 ST 19A en 3 ST 3) en 3 ST gemeenschappelijk aan beide vaccins (37 ST 1, 4 ST 5 en 4 ST 7F). Over het totale aantal IPI bij kinderen jonger dan 5 jaar waren de meest voorkomende ST: 1, 12F, 19A, 24F en 33F (54%).

Voor alle IPI samen, zijn vooral de gevallen van bacteriëmie en meningitis gedaald. In België daalde tussen 2002 en 2013 het aantal gevallen van bacteriëmie bij kinderen jonger dan twee jaar met 66% (incidentie van 71/100.000 naar 24/100.000) en het aantal gevallen van meningitis met 77% (incidentie van 19/100.000 naar 4/100.000). De daling van invasieve pneumonieën was tussen 2007 en 2011 niet significant, omdat het aantal gevallen veroorzaakt door ST die niet in PCV7 zijn opgenomen, steeg (Sabbe et al. 2014).

De penicillineresistentie werd bij alle stammen getest die naar het laboratorium werden verstuurd, ongeacht leeftijd of plaats. Het aantal *S. pneumoniae*-stammen die penicillineresistent waren (CMI > 0,06mg/l) daalde van 15,1% in 2002 tot 10,8% in 2013. De penicillineresistentie ligt echter hoger bij de geïsoleerde otitisstammen (24,5%) dan bij de cellen uit bloedkweken (10%) (Verhaegen, 2014).

Sommige kinderen lopen een verhoogd risico op IPI, meer bepaald kinderen besmet met HIV, met sikkelcelziekte, dragers van cochleaire implantaten, kinderen met functionele asplenie of immunosuppressie, enz. (voor meer informatie zie advies 8757 fiche 10 in deze gids).

Hiernaast bevorderen socio-economische factoren die de dichte samenleving en dus de *S. pneumoniae*-kolonisatie in de hand werken (aantal kinderen per gezin, opvang in kinderdagverblijf, enz.) deze infecties.

## **b. Niet-invasieve slijmvliesinfecties**

Naast de invasieve infecties is de pneumokok verantwoordelijk voor een groot aantal bacteriële hogere en lagere luchtwegeninfecties. Zo heeft een studie naar gehospitaliseerde CAP in België tussen 2008 en 2009 bij kinderen jonger dan 15 jaar aangetoond dat 73,9% het gevolg was van een *S. pneumoniae*-infectie (De Schutter et al., 2014).

Eveneens worden 80% van de middenoorontstekingen (AOM) veroorzaakt door *S. pneumoniae* en/of *Haemophilus influenzae*. De jaarlijkse incidentie van AOM in België bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt op 136/1000 geraamd (Beutels, 2006). Deze lokale infecties zijn verantwoordelijk voor een hoge medische en maatschappelijke kost.

## **Pneumokokkenconjugaatvaccins**

Het heptavalente vaccin (PCV7) werd in oktober 2004 op de markt gebracht, in 2007 in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen opgenomen en in 2011 vervangen door het 13-valente vaccin (PCV13) zonder een systematische inhaalvaccinatie voor de met PCV7 gevaccineerde personen. Het 10-valente vaccin (PCV10) is ook in België geregistreerd, maar werd in ons land weinig gebruikt.

Voor het vaccin PCV10 zijn er 8 ST geconjugerd met een eiwit van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* en ST 18C en 19F zijn geconjugerd met respectievelijk

tetanustoxoïd en difterietoxoïd (zie Tabel 1). Voor vaccin PCV13 zijn, zoals bij PCV7, alle ST individueel geconjugerd met aangepast difterietoxoïd.

De vaccins PCV10 en PCV13 werden door de registratie-agentschappen goedgekeurd op basis van immunogeniciteitsstudies waarin via ELISA een non-inferioriteit van de antistoffen en via OPA<sup>4</sup> een non-inferioriteit van de opsonofagocytair activiteit werd aangetoond tegenover PCV7.

### a. Immunrespons

Voor **PCV13** hebben twee gerandomiseerde controlestudies (RCT) volgens een 2+1 schema de immunogeniciteit vergeleken van PCV13 versus PCV7 ((Esposito et al., 2010) en (Snape et al., 2010)).

De respons voor de gemeenschappelijke ST was bij beide vaccins identiek. Na de boosterdosering van PCV13 was in beide studies de immunoglobuline G (IgG)-concentratie in 88% tot 100% van de gevallen  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  (beschouwd als de drempel voor bescherming tegen IPI) voor de 13 serotypes. Een OPA-titer  $\geq 1:8$  werd in 93% tot 100% van de gevallen bereikt. Voor ST1 was de OPA-respons lager na de primovaccinatie, maar uitstekend na de boosterdosering. Daarentegen vertoont ST 3 een hyporeactiviteit ten opzichte van de boosterdosering. Het IgG-gehalte opgewekt door ST3 is het laagste in vergelijking met de andere serotypes (Plosker, 2013). Het ST 6A in PCV13 wekt een OPA kruisreactie op tegenover ST 6C in tegenstelling tot ST 6B in PCV7 (Cooper et al., 2011).

Voor **PCV10** wees een gerandomiseerde studie in Europa volgens een 2+1 schema, vanaf de primovaccinatie op een IgG ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) en OPA-respons (titers  $\geq 1:8$ ) bij meer dan 92% van de personen voor 8 ST, met uitzondering van ST 6B en 23F. Na de boosterdosering werd een sterke stijging aan IgG-titers ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) geregistreerd voor alle ST: in 88,5% voor ST 6B en tussen 95% en 100% voor de 9 andere ST. De OPA-respons (titers  $\geq 8$ ) lag tussen 92,5% en 100% voor 7 ST en bedroeg 80,9% voor ST 1, 87,2% voor ST 5 en 81,1% voor ST 6B (Silfverdal et al., 2009).

De immunogeniciteitsgegevens suggereren een kruisimmunitet tussen ST 6B en 6A, alsook tussen ST 19F en 19A. De OPA-respons opgewekt door het vaccin PCV10 voor ST 19A ligt hoger dan bij PCV7. Deze superioriteit wordt vooral na de boosterdosering gemeten. De verschillende methodes om de vaccins te conjugeren zouden het verschil in deze resultaten kunnen verklaren (Poolman et al., 2011).

Er bestaan geen immunologische gegevens voor PCV10 en PCV13 die rechtstreeks met elkaar kunnen vergeleken worden, in het bijzonder tegen ST 19A.

### b. Vaccinwerkzaamheid tegen IPI

#### PCV13

De vaccineffectiviteit (VE) voor de aanvullende serotypes van PCV13 werd vooral in Groot-Brittannië onderzocht en werd geraamd op 79% bij kinderen die 2+1 dosissen hadden gekregen, 80% bij diegenen die 2 dosissen van het vaccin hadden gekregen vóór de leeftijd van 1 jaar en 73% bij diegene die één dosis hadden gekregen nadat ze 1 jaar waren geworden. De werkzaamheid van  $\geq 2$  dosissen vóór de leeftijd van één jaar of een dosis na de leeftijd van 1 jaar was meer dan 90% tegen ST 6A en 7F, 67% voor ST 19A, 84% voor ST 1, maar slechts 26% (niet significant) voor ST 3 (Andrews et al., 2014).

Uit twee andere recente studies, een Europese multicentrische en een Amerikaanse studie, blijkt er in het algemeen eveneens een goede werkzaamheid te zijn tegen de vaccinale serotypes, maar niet tegen ST 3 (Savulescu en Hanquet, 2014), (Moore et al., 2014).

<sup>4</sup> OPA: opsonophagocytic activity. Immunologische test om de functionaliteit van antistoffen te meten.

## PCV10

In twee RCT's (FinIP en COMPAS) was het mogelijk om de vaccineffectiviteit (VE) van PCV10 in te schatten. De FinIP-studie rapporteert een VE van 92% voor een 2+1 schema ten aanzien van de vaccinale ST (Palmu et al., 2013). In de COMPAS-studie is de VE 100% tegen IPI veroorzaakt door vaccinale ST en 65% tegen alle IPI (Tregnaghi et al., 2014). Uit een case-controlstudie in Brazilië bleek een VE van 83,8% tegen de vaccinale ST en ook een kruisbescherming tegen ST 19A (significante VE van 82,2%) (Domingues et al., 2014). Een andere case-controlstudie in Quebec wees ook op een significante VE voor minstens één dosis PCV10, van 99% tegen vaccinale serotypes en van 67% tegen 19A. Deze laatste VE is vergelijkbaar met die van PCV13 en steeg met het aantal dosissen (Deceuninck en De Wals, 2014). De gegevens over 19A moeten met enig voorbehoud geïnterpreteerd worden, gezien het lage aantal gevallen. In de Quebeciaanse studie was de VE van PCV10 tegen de serotypes van PCV13 zelfs gelijkaardig aan die van PCV13 (respectievelijk 85% en 87%).

### c. Vaccinwerkzaamheid tegen "*community-acquired*" pneumonie (CAP)

Voor **PCV10** werd de vaccineffectiviteit tegen "*community-acquired*" pneumonie (ongeacht de oorzaken) in gerandomiseerde controlestudies geraamd (Compas en FinIP), alsook in observatiestudies (in ziekenhuizen) in Quebec, Brazilië en IJsland. De VE tegen CAP wordt in de klinische proeven geraamd tussen 22% (95% BI 7,7% - 34,2%) en 27% (95% BI 5,5 - 44,6%) bij kinderen jonger dan 2 jaar (Tregnaghi et al., 2014), (Kilpi et al., 2013). De ecologische studie in Zweden heeft daarentegen bij kinderen jonger dan 2 jaar geen bijkomend effect van PCV10 aangetoond op de incidentie van ziekenhuisopnames voor een longontsteking (ongeacht de oorzaken) ten opzichte van PCV7, maar deze studie werd gebaseerd op administratieve gegevens (ICD-codes van ontslagstatistieken zonder klinische validatie) en niet op klinische gegevens (Berglund et al., 2014).<sup>5</sup>

Voor **PCV13** zijn er enkel observatiestudies van voor en na de introductie van PCV13. De daling van het aantal geregistreerde CAP bij kinderen jonger dan 2 jaar bedroeg 31,8% in Frankrijk (Angoulvant et al., 2014) en 27% in de VS (Griffin et al., 2014). In Frankrijk daalde het aantal CAP veroorzaakt door pneumokokken voor kinderen tussen 0 en 15 jaar met 63% (Angoulvant et al., 2014). De ecologische studie uit Zweden wijst op een verdere, weliswaar niet significante daling van 18% in de incidentie van ziekenhuisopnames voor pneumonie (ICD-codes ongeacht de oorzaken) bij kinderen onder de 2 jaar in de districten die PCV13 gebruikten, tegenover het vorig effect van PCV7. De hierboven beschreven kenmerken van de studie beperken echter de validiteit van deze resultaten (Berglund et al., 2014).

### d. Werkzaamheid tegen AOM en nasofaryngeaal dragerschap

AOM is de meest voorkomende bacteriële infectie bij jonge kinderen en leidt tot talrijke medische raadplegingen en antibioticavoorschriften. De kolonisatie van de neus- en keelholte is de eerste fase bij een AOM en bij deze pathologie zijn de vaakst voorkomende ziektekiemen *S. pneumoniae* en de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* (NTHI) (Aguilar et al., 2009).

Voor **PCV10** werd in de COMPAS-studie een werkzaamheid van 16 % gemeten (95% BI : - 1,1 tot 30,4) voor de klinisch bevestigde AOM, maar het resultaat was statistisch niet significant ((Tregnaghi et al., 2014), (Hau et al., 2014)). De significante VE bedraagt 67,1% (95% BI: 17,0 tot 86,9%) voor AOM gerelateerd aan vaccinale ST. Wat betreft het nasofaryngeaal dragerschap blijkt uit een gerandomiseerde proef (RCT) in Nederland dat de nasofaryngeale kolonisatie bij kinderen jonger dan 2 jaar identiek was bij kinderen gevaccineerd met PCV7 of PCV10 (van den Bergh et al., 2013).

Voor **PCV13** beschreef een actieve surveillance in Israël een beduidend minder aantal AOM en het bijna volledig verdwijnen van oorontstekingen ten gevolge van ST PCV13. (Ben-

<sup>5</sup> Studie gevoerd door Pfizer



Shimol et al., 2014). Verder bleek uit een RCT-studie een zwakkere nasofaryngeale kolonisatie dan die geregistreerd bij PCV7 voor de aanvullende serotypes, alsook voor serotypes 6C en 19F (Dagan et al., 2013).

#### e. Impact van de vaccinatieprogramma's tegen pneumokokken

In België werd voor kinderen jonger dan 2 jaar, de impact van het vaccinatieprogramma met PCV7 op IPI in het algemeen en op IPI veroorzaakt door vaccinale ST geraamd op respectievelijk 46% (95% BI 34-56%) en 96% (BI 95% 93-98%). De incidentie van ST 1 en 19A was al gestegen voordat de vaccinatie geïntroduceerd werd (Hanquet et al., 2011).

Zoals in de andere landen wijzen de gegevens van de epidemiologische surveillance op een omkering van de situatie na het vervangen van PCV7 door PCV13.

Sinds de introductie van de vaccins PCV13 en PCV10 in de vaccinatieprogramma's wijzen de studies op dezelfde tendensen als de werkzaamheidsgegevens, met een impact op de IPI die verband houden met de aanvullende ST, behalve voor ST3 en een daling van de incidentie van ST 19A, ook in de met PCV10 gevaccineerde cohorten.

Er is ook een daling van niet-invasieve ziekten zoals CAP en AOM geregistreerd.

Voor verdere informatie over de studies naar de impact, met inbegrip van 19A, zie de referenties voor de VS (Kaplan et al., 2013), Finland (Jokinen THL 2013)<sup>6</sup>, Nederland (Knol et al., 2014) en Quebec (De Wals et al., 2014).

#### f. Indirect effect van de vaccinatie

Twee tot drie jaar na de introductie van de vaccinatie met **PCV13** bij kinderen werd een indirect effect op de incidentie van IPI geregistreerd bij 65-plussers in 4 Europese studies: in Noorwegen (Steens et al., 2013), Denemarken (Harboe et al., 2014), Frankrijk (Lepoutre et al., 2015) en Navarra (Spanje) (Guevara et al., 2014). De globale incidentie van IPI in deze leeftijdsgroep daalt significant met ongeveer 20% (tussen 15 en 23%) in vergelijking met de situatie tijdens de vaccinatieperiode met PCV7. Uit de studies die 3 jaar omspannen ((Guevara et al., 2014) en (Harboe et al., 2014)) blijkt er echter ook een stelselmatige toename van de niet-vaccinale serotypes in deze leeftijdsgroep te zijn. Deze graduele tendens wordt bevestigd door de Engelse gegevens na meer dan 4 jaar gebruik van PCV13;<sup>7</sup> deze gegevens tonen ook aan dat de globale incidentie in deze groep opnieuw hoger ligt dan op het ogenblik van de introductie van PCV13. Een Europese multicentrische studie wijst ook op een stelselmatige toename van de niet-vaccinale serotypes en een tendens naar een toenemende globale incidentie na 4 jaar van vaccinatie (rapport Spidnet-ECDC, nog niet gepubliceerd).

De beschikbare gegevens uit Nederland (Knol et al., 2014) en Finland<sup>8</sup>, tonen geen indirect effect aan bij 65-plussers in de periode na de vaccinatie met PCV10. De globale incidentie van IPI in deze leeftijdsgroep is niet gewijzigd, ten gevolge van het verschijnen van niet-vaccinale ST in de plaats.

Er kan dus besloten worden dat het nog te vroeg is om het indirecte effect van PCV13 te beoordelen bij niet-gevaccineerde volwassenen.

<sup>6</sup> 95% BI 41-93, <http://www.slideshare.net/fullscreen/THLfi/ip-ddirect-nvpwspid2013finland/11>.

Manuscript ingediend voor publicatie.

<sup>7</sup> <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-not-covered-by-prevenar-13-vaccine/pneumococcal-disease-infections-caused-by-serotypes-not-in-prevenar-13-vaccine>

<sup>8</sup> <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/topics/information-packages/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>

## V REFERENTIES

Aguilar L, Alvarado O, Soley C, Abdelnour A, Dagan R, Arguedas A. Microbiology of the middle ear fluid in Costa Rican children between 2002 and 2007. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(10):1407-11.

Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):839-46.

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. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918-24.

van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, Francois NA, Pascal TG, Borys D, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):e30-9.

Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):1724-32.

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.

Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine* 2011;29(41):7207-11.

Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):952-62.

Deceuninck G, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease (IPD) in Quebec, Canada 2014 [Abstract ISPPD-0333. *Pneumonia* 3:163.

De Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, Raes M, Smet J, Smeesters PR et al. (2014). Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. *PloS One* 2014;9:e89013..

De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2014;32(13):1501-6.

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. *Lancet Respir Med* 2014;2(6):464-71.

Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(6):1017-26.

Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(44):995-8.

Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32(22):2553-62.

Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. *Vaccine* 2011;29(16):2856-64.

Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066-73.

Hau I, Levy C, Caeymaex L, Cohen R. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on microbial epidemiology and clinical outcomes of acute otitis media. *Paediatr Drugs* 2014;16(1):1-12.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(3):203-7.

Kilpi T, Palmu AA, Puumalainen T, Nieminen H. Effectiveness of the 10-Valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants (FINIP TRIAL) [abstract 134]. *Eur. Soc. Paediatr. Infect. Dis*; 2013.

Knol MJ, Sanders EAM, Vlamincx B, De Melker HE, Van der Ende E. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Netherlands after introduction of 7-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccination. [abstract ISPPD-0261]. *Pneumonia* 2014;3:175.

Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorleans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2015;33(2):359-66.

Moore M, Taylor T, Pondo T, Barnes M, Petit S, Holtzman C. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) against invasive pneumococcal disease (IPD) among children <5 years old in the U.S. [Abstract ISPPD-0467]. *Pneumonia* 2014; 3:149.

Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381(9862):214-22.

Plosker GL. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in infants, children, and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15(5):403-23.

Poolman J, Frasch C, Nurkka A, Kayhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(2):327-36.

Savulescu C, Hanquet, G. Effectiveness of higher valency conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Europe: preliminary results of spidnet multicentre project. [Abstract ISPPD-0562]. *Pneumonia* 2014;3:141.

Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(10):e276-82.

Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):e80-90.

Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013;31(52):6232-8.

Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(6):e1001657.

Verhaegen, J. Surveillance des infections à pneumocoques en Belgique. 2013. Centre National de Référence - *Streptococcus Pneumoniae*; 2014.

## VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website: [samenstelling en werking](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Béatrice SWENNEN** en het wetenschappelijk secretariaat door Eric JADOUL.

<b>DE SCHUTTER Iris</b>	Kindergeneeskunde	UZBrussels
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	ISP
<b>MALFROOT Anne</b>	Kindergeneeskunde	UZBrussels
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Volksgezondheid	ULB
<b>TUERLINCKX David</b>	Kindergeneeskunde	UCL
<b>VANDERLINEN Dimitri</b>	Kindergeneeskunde	ULB
<b>VERGISSON Anne</b>	Kindergeneeskunde	ULB

De permanente werkgroep vaccinatie heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door **Eric JADOUL**.

<b>BEUTELS Philippe</b>	Gezondheidseconomie	UA
<b>DE SCHUTTER Iris</b>	Kindergeneeskunde	UZBrussels
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	ISP
<b>MALFROOT Anne</b>	Kindergeneeskunde	UZBrussels
<b>MICHIELS Barbara</b>	Huisarts	UA
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	ISP
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Volksgezondheid	ULB
<b>THEETEN Heidi</b>	Vaccinologie	UA
<b>THIRY Nancy</b>	Epidemiologie	KCE
<b>TUERLINCKX David</b>	Kindergeneeskunde	UCL
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Vaccinologie	UA
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Kindergeneeskunde	UCL
<b>VAN GOMPEL Fons</b>	Tropische Geneeskunde	ITG
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie	ULB
<b>VAN HERCK Koen</b>	Epidemiologie et vaccinologie	UGent
<b>VERGISSON Anne</b>	Kindergeneeskunde	ULB
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Epidemiologie	ISP

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

<b>BERTHELS Nele</b>	FAGG
<b>BRASSEUR Daniel</b>	FAGG
<b>CHEVALIER Pierre</b>	RIZIV
<b>GOETGHEBUER Tessa</b>	ONE
<b>TOP Geert</b>	VAZG

## VII BIJLAGEN

Bijlagen 1: Fiche 8. Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen pneumokokken<sup>9</sup>

### Inleiding

De *Streptococcus pneumoniae* ligt aan de oorsprong van meerdere pathologieën waaronder invasieve infecties zoals meningitis, sepsis, pneumonie en oorontsteking met bacteriëmie of verborgen bacteriëmie en niet-invasieve slijmvliesinfecties zoals community acquired pneumonia zonder bacteriëmie (CAP- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie), acute otitis media (AOM) en sinusitis.

De *S. pneumoniae* koloniseert de neus- en keelholte en wordt via de lucht overgedragen.

Op basis van kapseltypering onderscheidt men 93 serotypes van *S. pneumoniae*, maar hieronder zijn er slechts een beperkt aantal verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties (IPI).

### De Vaccins

Een eerste 7-valent conjugaatvaccin tegen pneumokokken (PCV7) werd in 2004 in het vaccinatieschema geïntroduceerd. Op dit ogenblik zijn er twee conjugaatvaccins geregistreerd voor de vaccinatie van kinderen. Ze bevatten respectievelijk 10 (PCV10) en 13 serotypes (PCV13).

Voor het vaccin PCV10 zijn er 8 ST geconjugeerd met een eiwit van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* en ST 18C en 19F zijn geconjugeerd met respectievelijk tetanustoxoïd en difterietoxoïd (zie Tabel 1). Voor vaccin PCV13 zijn, zoals bij PCV7, alle ST individueel geconjugeerd met aangepast difterietoxoïd.

De vaccins PCV10 en PCV13 werden door de registratie-agentschappen goedgekeurd op basis van immunogeniciteitsstudies waarin via ELISA een non-inferioriteit van de antistoffen en via OPA<sup>10</sup> een non-inferioriteit van de opsonofagocytair activiteit werd aangetoond tegenover PCV7.

**Tabel 1:** Samenstelling van de pneumokokkenconjugaatvaccins

Vaccin	Serotypes	Dragereiwitten			
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F				CRM 197
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F			Proteïne D van niet-typeerbare <i>H. influenzae</i> (behalve 18C en 19F) Tetanustoxoïd (18C) Difterietoxoïd (19F)
PCV13 (Prevenar 13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	3, 19A	6A,	CRM 197

<sup>9</sup> Voor meer informatie en fundamentele wetenschappelijke referenties, zie advies 8813 (2015) CSS

<sup>10</sup> OPA: opsonophagocytic activity. Immunologische test om de functionaliteit van antistoffen te meten.

## Epidemiologie

In België is de epidemiologie van IPI sterk gewijzigd onder de invloed van de vaccinatie geïntroduceerd in 2004, die vanaf 2007 veralgemeend werd met PCV7 en daarna met PCV13 vanaf 2011. De incidentie van IPI bij kinderen jonger dan twee jaar is tussen 2002 en 2013 gedaald van 156/100.000 naar 56/100.000. Dit is een vermindering van 64% door een duidelijke afname van de vaccinale serotypes. De daling van 22% bij de leeftijdsgroep tussen 2 en 4 jaar was minder spectaculair, de incidentie daalde er van 43/100.000 in 2002 naar 33/100.000 in 2013. Voor alle IPI samen, zijn vooral de gevallen van bacteriëmie en meningitis gedaald. In België daalde tussen 2002 en 2013 het aantal gevallen van bacteriëmie bij kinderen jonger dan twee jaar met 66% (incidentie van 71/100.000 naar 24/100.000) en het aantal gevallen van meningitis met 77% (incidentie van 19/100.000 naar 4/100.000). De daling van invasieve pneumonieën was tussen 2007 en 2011 niet significant, omdat het aantal gevallen veroorzaakt door ST die niet in PCV7 zijn opgenomen, steeg.

Naast de invasieve infecties is de pneumokok verantwoordelijk voor een groot aantal bacteriële hogere en lagere luchtwegeninfecties. Zo heeft een studie naar gehospitaliseerde CAP in België tussen 2008 en 2009 bij kinderen jonger dan 15 jaar aangetoond dat 73,9% het gevolg was van een *S. pneumoniae*-infectie. Eveneens worden 80% van de middenoorontstekingen (AOM) veroorzaakt door *S. pneumoniae* en/of *Haemophilus influenzae*. De jaarlijkse incidentie van AOM in België bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt op 136/1.000 geraamd. Deze lokale infecties zijn verantwoordelijk voor een hoge medische en maatschappelijke kost.

### Indicaties en vaccinatieschema van PCV10 en PCV13

Pneumokokkenvaccinatie wordt aanbevolen voor alle zuigelingen.

Voor de twee vaccins omvat het vaccinatieschema 3 dosissen van het conjugaatvaccin (2+1) op de leeftijd van 8, 16 weken en 12 maanden (volledige primovaccinatie).

Voor prematuren (< 37 weken) wordt een schema met 4 dosissen aanbevolen (3+1) op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 12 maanden.

De twee vaccins PCV10 en PCV13 zijn geregistreerd voor de actieve immunisatie van kinderen tegen invasieve ziekten, longontsteking en acute middenoorontstekingen veroorzaakt door *S. pneumoniae*.

Ongeacht de mogelijke indirecte effecten van de vaccinatie bij kinderen op de volwassen bevolking, hebben de twee vaccins een profiel dat aansluit op de huidige epidemiologie van pneumokokkeninfecties bij kinderen in België.

Een versterkt toezicht van de evolutie van deze epidemiologie en de circulerende ST in de bevolking (kinderen en volwassenen) moet echter worden voortgezet om indien nodig de aanbevelingen en de vaccinkeuze te kunnen aanpassen.

Het vaccin PCV10 is enkel aangewezen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 5 jaar. Het vaccin PCV13 kan voor dezelfde indicaties ook bij oudere kinderen (tot 17 jaar) worden gebruikt. Bij volwassenen is het vaccin PCV13 aangewezen voor de preventie van invasieve infecties en longontstekingen door pneumokokken (indicatie longontsteking toegevoegd in 2015).

Boven de 2 jaar wordt een dosis van PCV13 aanbevolen voor kinderen die een sterk verhoogd risico lopen op een invasieve pneumokokkeninfectie (zie fiche 10) (voornamelijk kinderen besmet met HIV of kinderen met sikkelcelziekte).

## Ongewenste effecten

De conjugaatvaccins worden doorgaans goed verdragen.

De meest gemelde ongewenste effecten zijn: koorts; prikkelbaarheid; roodheid, verharding/zwelling of pijn/gevoeligheid op de injectieplaats; slaperigheid; slechte slaapkwaliteit.

Roodheid of verharding/zwelling op de injectieplaats van 2,5 cm - 7,0 cm komt vaker voor na de booster dosis en bij oudere kinderen [van 2 tot 5 jaar].

Voor een volledige beschrijving, verwijzen we naar de bijsluiters voor het publiek van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en naar de algemene gegevens van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) over de vaccins Prevenar 13® en Synflorix®:

<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

[http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?qgrWelk=/GGR/MPG/MPG\\_L.cfm](http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?qgrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm)