



**Hoge
Gezondheidsraad**

VACCINATIE TEGEN PNEUMOKOKKEN (VOLWASSENEN)

**AUGUSTUS 2022
HGR NR. 9674**



.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken (volwassenen). Brussel: HGR; 2022. Advies nr. 9674.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9674

Vaccinatie tegen pneumokokken (volwassenen)

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on vaccination against pneumococcal disease for adults.

Versie gevalideerd op het College van
6 juli 2022.¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De pneumokok is een belangrijke verwekker van pneumonie, sepsis, meningitis, sinusitis, otitis media en acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden. Op basis van kapseltypering onderscheidt men minstens 100 serotypes.

In 2021 bevatten PCV13, PCV15, PCV20, PPV23 respectievelijk 34,4 %, 40,3 %, 66.6 % en 72.1 % van de serotypes uit isolaten van invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen $\geq$ 16 jaar. Er bestaan 4 geregistreerde vaccins voor volwassenen: het 23-valent polysacharide vaccin (PPV23), het 13-valent conjugaat vaccin (PCV13), het 15-valent conjugaat vaccin (PCV15) en het 20-valent conjugaat vaccin (PCV20).

De vaccinatiegraad tegen pneumokokkenziekte van de volwassen doelgroep bedraagt 18 à 32 % in België.

Deze aanbeveling is een update van het advies HGR 9562 en werd afgestemd op de aanbevelingen van HGR 9158 "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen".

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

II AANBEVELINGEN

Doelgroepen en vaccinatieschema

De HGR beveelt aan om op regelmatige tijdstippen (vb. ter gelegenheid van de jaarlijkse griepvaccinatie) de vaccinatiestatus van de patiënt na te kijken en de indicatie voor pneumokokkenvaccinatie te bespreken. Ook voor patiënten die opgenomen worden of verblijven in een verzorgingsinstelling, moet de vaccinatiestatus regelmatig geverifieerd worden.

Bij het vaststellen van een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie kan de patiënt gevaccineerd worden volgens de onderstaande aanbevelingen.

1 Doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen

a) Volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie (van Aalst et al., 2018)

- Volwassenen met een stoornis van de immuniteit.
 - Voor de oplijsting van personen met een verhoogd risico door een stoornis van de immuniteit verwijzen we naar HGR 9158 “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen”.
- Volwassenen met anatomische en/of functionele asplenie, sickle-cell disease of een hemoglobinopathie.
- Volwassenen met lek van cerebrospinaal vocht of een cochleair implantaat.

b) Volwassenen met comorbiditeit (Curcio et al., 2015; Campling et al. 2019; Gil-Prieto et al., 2016)

- Chronisch hartlijden
- Chronisch longlijden of rokers
- Chronisch leverlijden of ethylabusus
- Chronisch nierlijden
- Chronisch neurologische of neuromusculaire aandoeningen met aspiratierisico
- Diabetes mellitus

c) Gezonde personen van 65 jaar of ouder

2 Vaccinatieschema's

a) Volwassenen van 16 tot 85 jaar met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- *Primovaccinatie:*
 - Voorkeursschema: eenmalige vaccinatie met de PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- *Revaccinatie:* PPV23 om de 5 jaren na de primovaccinatie
- Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren na de vaccinatie met PCV20
- Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eerste revaccinatie met PPV23 na minstens 8 weken en daarna PPV23 om de 5 jaren

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158 "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen"

b) Volwassenen van 50 tot 85 jaar met comorbiditeit

- *Primovaccinatie:*
 - Voorkeursschema: PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- *Revaccinatie:* eenmalig PPV23 5 jaar na de primovaccinatie. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).
- Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Revaccinatie: eenmalig PPV23 5 jaar na de vaccinatie met PCV20. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).
- Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eerste revaccinatie met PPV23 na minstens 8 weken en daarna eenmalig PPV23 na 5 jaar. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158 "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen"

c) Gezonde personen tussen 65 en 85 jaar

- Vaccinatie met conjugaat vaccins is de **eerste keuze** bij primovaccinatie
 - Voorkeursschema: eenmalig PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 1 jaar
 - Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eenmalig PPV23 minstens 1 jaar na PCV13.
- Vaccinatie met PPV23 is **tweede keuze** bij primovaccinatie
 - Eenmalig PPV23
- Revaccinatie:
 - Momenteel niet aanbevolen noch bij gebruik van PCV20, PCV15 of PPV23.

d) Volwassenen ouder dan 85 jaar

Momenteel zijn er weinig gegevens over het effect van pneumokokkenvaccinatie boven de leeftijd van 85 jaar. Op individuele basis, waarbij het risico op een pneumokokkeninfectie en de inschatting van het immuun-antwoord op het vaccin in overweging genomen worden, kan de behandelende arts een persoon ouder dan 85 jaar vaccineren volgens het schema voorgesteld onder c.

De evolutie van de wetenschappelijke evidentie over preventie van pneumokokkeninfecties, de epidemiologie van pneumokokkeninfecties, die geanalyseerd wordt op basis van de surveillantiegegevens van het nationaal referentiecentrum voor invasieve pneumokokkeninfecties en de beschikbaarheid van nieuwe vaccins in de toekomst zullen de aanleiding zijn tot een update van de huidige aanbeveling.

De kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie met PCV15 en PCV20 in België werd voorlopig niet bestudeerd.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms²

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Adult	Volwassenen	Adulte	Erwachsene
Pneumococcal vaccine	Pneumokokkenvaccin	Vaccin antipneumococcique	Pneumokkoken-Impfstoff
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Immunization schedule	Immunisatieschema	Calendrier d'immunisation	Impfkalender

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² 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.

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-hocwerkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: infectiologie, microbiologie, geriatrie, huisartsgeneeskunde, vaccinologie en bacteriologie. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring 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.

Hierbij werd de kosteneffectiviteit van de vaccins niet meegenomen in het opstellen van de aanbeveling. De kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie met PCV13 en/of PPV23 bij volwassenen in België werd bestudeerd in de volgende kosteneffectiviteitsstudies:

- Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H, Beutels P. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine*. 2016;34(18):2106-2112. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.003
- Willem L, Blommaert A, Hanquet G, et al. Economic evaluation of pneumococcal vaccines for adults aged over 50 years in Belgium. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1218-1229. doi:10.1080/21645515.2018.1428507
- KCE rapport 274A (2016): Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen: een economische analyse
- Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. *PLoS One*. 2018;13:e0199427

De kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie met PCV15 en PCV20 in België werd voorlopig niet bestudeerd.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de permanente werkgroep Vaccinatie (NITAG) werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

HGR	Hoge Gezondheidsraad
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group</i>
PCV	<i>Pneumococcal conjugate vaccine</i>
PI	<i>Principal Investigator</i>
PPV	<i>Pneumococcal polysaccharide vaccine</i>

1 Pneumokokken

De pneumokok is een belangrijke verwekker van pneumonie, sepsis, meningitis, sinusitis, otitis media en acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden. Op basis van kapseltypering onderscheidt men minstens 100 serotypes. Er bestaan 4 geregistreerde vaccins voor volwassenen: het 23-valent polysaccharide vaccin (PPV23), het 13-valent conjugaat vaccin (PCV13), het 15-valent conjugaat vaccin (PCV15) en het 20-valent conjugaat vaccin (PCV20).

1.1 pneumokokkenepidemiologie

1.1.1 Incidentie

De incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (vooral pneumonie met bacteriëmie) neemt toe vanaf de leeftijd van 50 jaar en is beduidend hoger bij personen ouder dan 65 jaar (40 per 100.000 per jaar), bij patiënten met chronische aandoeningen en bij patiënten met verminderde immuniteit (tot 812 per 100.000 per jaar bij allogene stamceltransplanten) (Desmet et al., 2021; van Aalst et al., 2018). Zeventig procent van alle pneumokokkenbacteriëmieën komt voor bij personen ouder dan 50 jaar (Desmet et al., 2021). De mortaliteit van pneumokokkenbacteriëmie bedraagt 12 % bij 65-jarigen en is dubbel zo hoog bij 85-plussers (Circuela et al., 2019).

PCV13, PCV15, PCV20 en PPV23 bevatten de serotypes van de isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte in de verschillende volwassen leeftijdsgroepen zoals weergegeven in de onderstaande figuur.



Figuur: Percentage van serotypes vervat in PCV10, PCV13, PCV20 en PPV23 bij isolaten van invasieve pneumokokkenziekte in België, 2021 (Desmet et al., 2021).

Het verschil in percentage van serotypes uit isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte vervat in PCV15 versus PCV13 bedroeg 4 % voor de leeftijdsgroep 16-49 jaar, 5,5 % voor de leeftijdsgroep 50-64 jaar en 6,8 % voor de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar (Desmet et al., 2021).

Het verschil in percentage van serotypes uit isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte vervat in PCV20 versus PCV13 bedroeg 36 % voor de leeftijdsgroep 16-49 jaar, 29,4 % voor de leeftijdsgroep 50-64 jaar en 32 % voor de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar (Desmet et al., 2021).

PPV23 bevatte in vergelijking met PCV20 bijkomend 6,7 % voor de leeftijdsgroep 16-49 jaar, 4,9 % voor de leeftijdsgroep 50-64 jaar en 5,4 % voor de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar van serotypes uit isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte (Desmet et al., 2021).

Het verschil in percentage van serotypes uit isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte vervat in PCV20 versus PCV15 bedroeg 32 % voor de leeftijdsgroep 16-49 jaar, 23,9 % voor de leeftijdsgroep 50-64 jaar en 25,2 % voor de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar (Desmet et al., 2021).

In de periode na introductie van PCV13 bij kinderen (2011) nam de prevalentie van de PCV13 serotypes 1, 7F en 19A bij personen ouder dan 50 jaar duidelijk af, maar werd een stijging van niet-PCV13 serotypes zoals serotype 8 (serotype in PCV20) en serotype 12F (serotype in PCV20) genoteerd.

In de periode na de introductie van PCV10 bij kinderen in 2015-2016 is er bij personen ouder dan 50 jaar een verdere stijging van serotype 8, een stijging van (niet-vaccin) serotype 24 en zoals in andere landen ook een stijging van serotype 3 (serotype in PCV13, 15 en 20). Net als bij de kinderen wordt bij personen ouder dan 50 jaar ook een stijging gezien in PCV13 serotype 19A.

Vanaf 2017 worden kinderen terug gevaccineerd met het PCV13 omwille van de toename van invasieve pneumokokkenziekte door serotype 19A dat wel in PCV13 maar niet in PCV10 vervat is (HGR 9519: Vaccinatie tegen pneumokokken - kinderen en adolescenten).

In 2018 waren serotype 8 (16,5%), serotype 3 (14,4%), serotype 19A (8,5%) en 12F (8,0%) de belangrijkste serotypes die invasieve pneumokokken infectie veroorzaakten bij personen ouder dan 50 jaar (Desmet et al., 2021).

De beheersmaatregelen tijdens de Coronaviruspandemie veroorzaakten een forse daling van het aantal invasieve pneumokokkenisolaten bij volwassenen (- 47 %) en bij ouderen (- 52 %) tussen 2019 en 2020-2021.

In 2021 waren serotype 8, 19A , 3, 4 en 6C de belangrijkste serotypes die invasieve pneumokokkeninfectie veroorzaakten bij volwassenen. In vergelijking met voorgaande jaren werd er een belangrijke daling van serotype 12F als oorzaak van invasieve pneumokokkeninfectie vastgesteld. (zie onderstaande tabel voor details over serotypes die invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakten in 2021) (Desmet et al., 2021).

Tabel: Aandeel van serotypes in invasieve pneumokokkenziekte bij volwassen leeftijdsgroepen in 2021 (serotypes die bij >1% van de isolaten werden teruggevonden). NVT: serotype niet geïncubeerd in huidig beschikbare vaccins.

Serotype	Serotype geïncubeerd in vaccin	16-49 jaar (n=150)	50-64 jaar (n=184)	>= 65 jaar (n=366)
8	PCV20/PPV23	24.7%	17.4%	14.2%
19A	PCV13/PCV15/PCV20/PPV23	8.0%	12.5%	14.2%
3	PCV13/PCV15/PCV20/PPV23	10.7%	15.2%	9.8%
4	PCV13/PCV15/PCV20/PPV23	11.3%	8.2%	1.4%
6C	NVT	1.3%	3.3%	7.7%
9N	PPV23	4.0%	3.8%	4.4%
23B	NVT	4.0%	5.4%	3.0%
22F	PCV15/PCV20/PPV23	1.3%	2.7%	4.4%
15A	NVT	2.7%	3.3%	3.3%
11A	PCV20/PPV23	2.7%	2.2%	3.3%
16F	NVT	2.7%	4.3%	2.2%
10A	PCV20/PPV23	0.0%	2.2%	4.1%
33F	PCV15/PCV20/PPV23	2.7%	2.7%	2.5%
23A	NVT	4.0%	2.2%	2.2%
14	PCV13/PCV15/PCV20/PPV23	1.3%	1.6%	2.5%
12F	PCV20/PPV23	3.3%	1.6%	3.3%
35B	NVT	0.7%	0.5%	2.7%
31	NVT	0.7%	1.1%	1.9%
19F	PCV13/PCV15/PCV20/PPV23	2.0%	0.0%	1.4%
7B	NVT	0.7%	0.5%	1.6%
15B	PCV20/PPV23	1.3%	0.5%	1.1%
Andere serotypes		10.0%	8.7%	9.0%

1.2 Resistentie

De resistentie van de pneumokok tegen antibiotica lijkt de afgelopen jaren stabiel te blijven. Enkel voor de beta-lactam antibiotica worden hogere resistentie cijfers gerapporteerd, welke grotendeels te verklaren zijn door een verandering van de methode voor bepaling van de antibiotica-gevoeligheid (broth microdilution i.p.v. E-test, EUCAST). In 2021 vertoonden 18,4 % van de invasieve pneumokokken een verminderde gevoeligheid voor penicilline (MIC > 0,06 mg/l) en 3,6 % hadden een MIC voor penicilline van meer dan 2 mg/l. In 2021 waren 0,7% van de invasieve isolaten resistent aan de derde-generatie cefalosporines (MIC > 2 mg/l). De resistentie tegen tetracycline en erythromycine bedroeg 15,1 % en 16,5 %, respectievelijk. De resistentie tegen het fluorochinolone levofloxacin bedroeg 0,1 % (Desmet et al., 2021).

1.3 Vaccinatiegraad bij volwassenen

De vaccinatiegraad in de risicogroepen (ouderen > 65 jaar en volwassenen >45 jaar met verhoogd risico op pneumokokkeninfecties) varieerde in België tussen 8,5-12,6% in de periode 2004-2018 (Finaba et al., 2018). Twee andere studies onderzochten de vaccinatiegraad in Vlaanderen. In een studie werd een vaccinatiegraad van 32 % gevonden bij risicogroepen (2014-2018) (Boey et al., 2020). In een andere studie gebaseerd op een analyse van medische dossiers van huisartsen werd een vaccinatiegraad van 18,7 % voor de volwassen doelpopulatie vastgesteld met de hoogste vaccinatiegraad in de groep met het hoogste risico (de Burghgraeve et al., 2020).

2 Vaccinatie tegen pneumokokken (volwassenen)

2.1 Het 23-valent polysacharidevaccin (PPV23)

2.1.1 *Het vaccin*

Het PPV23 is een mengsel van kapselpolysachariden van 23 frequent voorkomende serotypes bij invasieve pneumokokkeninfecties, elk in een dosis van 25 µg. PPV23 is een vaccin voor diepe subcutane of intramusculaire injectie.

Serotypes geïncloseerd in PPV23: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F,8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

2.1.2 *Registratie*

Het PPV23 is geregistreerd voor actieve immunisatie tegen ziekten veroorzaakt door pneumokokken bij kinderen vanaf 2 jaar, adolescenten en volwassenen.

2.1.3 *Immunogeniciteit*

Alhoewel niet alle componenten van het PPV23 even immunogeen zijn, worden bij gezonde volwassenen en ouderen (functionele) antistofconcentraties bereikt die 5 tot 10 jaar na toediening hoger blijven dan voor vaccinatie (Grabenstein et al., 2012). Bij kwetsbare ouderen en hoogbejaarden (> 80 jaar) en bij patiënten met een immuunstoornis is de antistofrespons na vaccinatie met PPV23 geringer (Hamza et al., 2012). Bij personen tussen 60 en 65 jaar die nog nooit met PPV23 gevaccineerd werden werd bij revaccinatie na 4 jaar met PPV23 een verminderde immuunrespons vastgesteld (hyporesponsiveness) (Jackson et al., 2013). Bij revaccinatie na vijf jaren is de functionele immuunrespons weer vergelijkbaar met de primaire immuunrespons (Remschmidt et al., 2016).

2.1.4 Effectiviteit

Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte

Er is consistente evidentie in grote retrospectieve case-control of cohortstudies dat het PPV23 ongeveer 50 % protectie biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties bij gezonde ouderen tussen 65 en 80 jaar (Kraicer-Melamed et al., 2016).

De beschikbare meta-analyses bevestigen de bescherming van 45 tot 74 % tegen invasieve pneumokokkenziekte bij gezonde volwassenen, maar niet consistent bij kwetsbare ouderen en populaties met een verhoogd risico (Falkenhorst et al., 2017; Kraicer-Melamed et al., 2016; Moberley et al., 2013).

De gepubliceerde studies met een gerandomiseerd of quasi-gerandomiseerd, gecontroleerd design tonen tegenstrijdige resultaten en bevatten te weinig patiënten om tot zinvolle conclusies te komen.

Bescherming tegen niet-bacteriële pneumokokken pneumonie

Recente meta-analyses tonen aan dat PPV23 de incidentie van pneumokokken pneumonie bij de algemene en oudere populatie kan verminderen (Falkenhorst et al., 2017; Tin et al., 2017). Dit effect kan niet consistent weerhouden worden voor de patiënten met onderliggende risicofactoren en/of verminderde immuniteit.

Bescherming tegen cardiovasculaire events en overlijden

Een meta-analyse van cohortstudies suggereert een kortdurend (1 jaar) protectief effect van het PPV23 vaccin tegen cardiovasculaire events, CVA's en gerelateerde mortaliteit bij ouderen (Vlachopoulos et al., 2015).

2.1.5 Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PPV23 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, een koortsig gevoel, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn. Na een te vroege hervaccinatie (minder dan 3 jaar tussentijd) werd een forsere lokale reactie uitzonderlijk vermeld. Ze is te wijten aan immuuncomplexvorming (Arthus fenomeen). Ernstige of systemische nevenwerkingen zijn zeldzaam.

Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

2.1.6 Co-administratie met het griepvaccin

Het PPV23 kan gelijktijdig met het viervalente griepvaccin toegediend worden op een andere injectieplaats. Er werd een additioneel effect op het voorkomen van pneumonie en mortaliteit gedocumenteerd door gecombineerde influenza en pneumokokkenvaccinatie (Yin et al., 2018; Zhang et al., 2016).

2.2 Het 13-valent conjugaat vaccin (PCV13)

2.2.1 Het vaccin

Het PCV13 is een mengsel van kapselpolysachariden van 13 frequent voorkomende serotypes, elk in een dosis van 2,2 µg (4,4 µg voor kapseltype 6B), gekoppeld aan een dragereiwit waardoor een T-cel afhankelijke immuunrespons wordt bekomen. Het PCV13 is een vaccin voor intramusculaire toediening.

Serotypes geïncubeerd in PCV13: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

2.2.2 Registratie

Het PCV13 werd door de Europese autoriteiten geregistreerd voor volgende indicaties bij volwassenen van 18 jaar en ouder: actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

2.2.3 Immunogeniciteit

De functionele antistoftiters na vaccinatie met het PCV13 waren, al naargelang het kapseltype, vergelijkbaar tot significant hoger dan na vaccinatie met PPV23, en dit bij patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met chronische onderliggende aandoeningen (Greenberg et al., 2014; Jackson et al., 2013). Ook bij ouderen zonder kwetsbaarheid (frailty) was er een goede functionele antistofrespons, onafhankelijk van de leeftijd (van Deursen et al., 2017). Bij ouderen met kwetsbaarheid was de antistofrespons geringer (Ridda et al., 2009). De immunogeniciteit van de conjugaat vaccins werd aangetoond bij patiënten met onderliggende aandoeningen zoals sikkelcelanemie, beenmergtransplantatie, systeemsclerose, terminaal nierfalen, hemodialyse, lupus, HIV, M. Crohn, M. Kahler en chronische artritis. De drempelwaarde van protectieve antistofconcentraties is niet gekend.

Bij patiënten 70 jaar of ouder al dan niet met comorbiditeit, die vroeger gevaccineerd waren met het polysacharidevaccin, werd een betere antistofrespons bekomen na revaccinatie met het PCV13 dan na revaccinatie met het polysacharidevaccin.

De antistoftiters bij een volgende vaccinatie met PCV13 na 1 jaar zijn ook lager wanneer de eerste revaccinatie met PPV23 gebeurde dan wanneer dit met PCV13 gebeurde (Jackson et al., 2013). De klinische betekenis van lagere antistoftiters bij hervaccinatie na een vroegere vaccinatie met het PPV23 is niet gekend. Ook de reden van deze hyporesponsiviteit na primaire vaccinatie met PPV23 is niet gekend, maar is niet meer waarneembaar na 5 jaren (Remschmidt et al., 2016).

Revaccinatie met het PCV13 of met het PPV23 tot 5 jaren na vaccinatie met het PCV13 resulteerde in vergelijkbare tot hogere functionele antistoftiters dan deze bekomen na de primovaccinatie (Greenberg et al., 2014; Jackson et al., 2013; Frenck et al., 2016). Het minimale vaccinatie-interval om een goede antistofrespons te bekomen na primaire vaccinatie met PCV13 is 8 weken. Een nog betere functionele antistofrespons werd vastgesteld bij een vaccinatie-interval van 1 tot 4 jaren (Greenberg et al., 2014; Jackson et al., 2013).

2.2.4 Effectiviteit

De effectiviteit van PCV13 werd onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT bij 84 496 personen van 65 jaar of ouder (CAPITA trial). De studie vond plaats tussen 2008 en 2010 in Nederland waar vaccinatie met PPV23 bij volwassenen op dat ogenblik niet werd aanbevolen.

Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte

PCV13 gaf een bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door serotypes vervat in het vaccin van 75 % (Bonten et al., 2015). Verdere analyse bracht een daling van 52,6 % van alle invasieve pneumokokkenziekte aan het licht (Webber et al., 2017).

Bescherming tegen niet-bacteriële pneumokokken pneumonie

PCV13 gaf een bescherming tegen niet-invasieve, niet-bacteriële pneumonie veroorzaakt door serotypes vervat in het vaccin van 45 % (Bonten et al., 2015). Verdere analyse bracht een daling van 28,9 % van alle pneumokokken pneumonie aan het licht (Webber et al., 2017).

Het beschermend effect tegen pneumokokkenpneumonie en invasieve ziekte nam af met toenemende leeftijd boven 65 jaar en was niet meer aantoonbaar boven een leeftijd van 85 jaar (van Werkhoven et al., 2015).

2.2.5 Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PCV13 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, koortsig gevoel, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn. Bijwerkingen waren frequenter bij jongere volwassenen in vergelijking met personen ouder dan 65 jaar. Lokale bijwerkingen op de injectieplaats zijn frequenter met PCV13 dan PPV23 en bij revaccinatie na voorafgaande vaccinatie met PCV13. Systemische bijwerkingen waren niet frequenter bij volwassenen die eerder gevaccineerd waren met het conjugaat- of polysaccharidevaccin (Miernyk et al., 2009).

2.2.6 Co-administratie met het griepvaccin

Gelijktijdige vaccinatie met het griepvaccin veroorzaakt vergelijkbare systemische bijwerkingen als afzonderlijke vaccinatie met het griepvaccin of PCV13 (Seo et al., 2017; Thompson et al., 2018).

Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

2.3 Het 15-valent conjugaat vaccin (PCV15, Vaxneuvance)

2.3.1 Het vaccin

Het PCV15 is een mengsel van kapselpolysachariden van 15 frequent voorkomende serotypes, elk in een dosis van 2 µg (4 µg voor kapseltype 6B), gekoppeld aan een dragereiwit waardoor een T-cel afhankelijke immuunrespons wordt bekomen. Het PCV15 is een vaccin voor intramusculaire toediening.

Serotypes geïnccludeerd in PCV15: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F.

2.3.2 Registratie

Het PCV15 werd door de Europese autoriteiten geregistreerd voor volgende indicaties bij volwassenen van 18 jaar en ouder: actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

2.3.3 Immunogeniciteit

Vijf klinische studies evalueerden de functionele antistoftiters bij gezonde immunocompetente volwassenen al dan niet met stabiele onderliggende aandoeningen (diabetes, chronisch hart-, long-, en nierlijden) of risico's (roken en ethylisme) en voorafgaande pneumokokkenvaccinatie.

Bij vaccin-naïeve volwassenen ≥ 50 jaar bracht PCV15 een functionele antistofrespons tewegg die doorgaans lager (7/13) maar niet inferieur was t.o.v. PCV13 voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en die superieur was voor het gemeenschappelijk serotype 3 en voor de unieke serotypes 22F en 33F (Platt et al., 2022).

Bij vaccin-naïeve volwassenen tussen 18 en 49 jaar al dan niet met onderliggende aandoeningen en risico's bracht PCV15 gevolgd door PPV23 6 maanden later een functionele antistofrespons tewegg die vergelijkbaar was met PCV13 gevolgd door PPV23 6 maanden

later voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en voor de unieke serotypes 22F en 33F en dit ongeacht de aanwezigheid van multiële risicofactoren (Hammit et al. 2021).

Bij vaccin-naïeve volwassenen ≥ 50 jaar al dan niet met onderliggende aandoeningen en risico's bracht PCV15 gevolgd door PPV23 1 jaar later een functionele antistofrespons teweeg die vergelijkbaar was met PCV13 gevolgd door PPV23 1 jaar later voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en voor de unieke serotypes 22F en 33F. De antistoftiters daalden in de beide groepen tussen 30 dagen en 1 jaar maar bleven boven de baseline prevaccinatie-titers. Een maand na vaccinatie met PPV23 waren de antistoftiters vergelijkbaar met die na vaccinatie met PCV13 of PCV15 na 30 dagen (Song et al., 2021).

Bij personen ≥ 65 jaar, die ≥ 1 jaar geleden gevaccineerd werden met PPV23, induceerde PCV15 een vergelijkbare functionele antistofrespons voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en een hogere antistofrespons voor de unieke serotypes 22F en 33F in vergelijking met PCV13 (Peterson et al., 2018).

Bij personen met HIV (CD4+ T-cell count ≥ 50 cells/ μ L en plasma HIV ribonucleic acid (RNA) $< 50,000$ copies/mL) induceerde PCV15 en PCV13 een vergelijkbare functionele antistofrespons hoewel lager dan bij gezonde deelnemers, behalve voor serotype 4. De functionele antistoffen tegen serotype 4 waren lager bij PCV15. Na secundaire toediening van PPV23 waren de functionele antistoffen vergelijkbaar voor alle 15 serotypes in de beide vaccinatiegroepen (Mohapi et al., 2022).

2.3.4 Effectiviteit

De effectiviteit van PCV15 werd niet onderzocht. De effectiviteit van dit vaccin zal moeten vastgesteld worden aan de hand van de evoluties van de pneumokokkenepidemiologie bij gebruik van het vaccin.

2.3.5 Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PCV15 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, koortsig gevoel, hoofdpijn, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn, zijn mild en van korte duur (≤ 3 dagen). Bijwerkingen waren frequenter bij jongere volwassenen in vergelijking met personen ouder dan 65 jaar. Ernstige reacties (leidend tot een lokale reactie > 10 cm diameter of onderbreking van de dagelijkse activiteiten) werd bij minder dan 1,5 % van de volwassen populatie vastgesteld.

2.3.6 Co-administratie met het griepvaccin

Gelijktijdige vaccinatie met het quadrivalent griepvaccin is mogelijk (op een andere injectieplaats). Gelijktijdige toediening met andere vaccins werd niet onderzocht (Severance et al., 2021).

Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

2.4. Het 20-valent conjugaat vaccin (PCV20, Apexxnar)

2.3.7 Het vaccin

Het PCV20 is een mengsel van kapselpolysachariden van 20 frequent voorkomende serotypes, elk in een dosis van 2,2 μ g (4,4 μ g voor kapseltype 6B), gekoppeld aan een dragereiwit waardoor een T-cel afhankelijke immuunrespons wordt bekomen. Het PCV20 is een vaccin voor intramusculaire toediening.

Serotypes geïnccludeerd in PCV20: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F,8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F.

2.3.8 Registratie

Het PCV20 werd door de Europese autoriteiten geregistreerd voor volgende indicaties bij volwassenen van 18 jaar en ouder: actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

2.3.9 Immunogeniciteit

In vergelijking met PCV13 induceert PCV20 niet-inferieure maar numeriek lagere functionele antistoffen voor de gemeenschappelijke serotypes.

Drie Fase-III trials evalueerden de functionele antistoftiters bij gezonde immunocompetente volwassenen al dan niet met stabiele onderliggende aandoeningen (diabetes, chronisch hart-, long-, en nierlijden) of risico's (roken en ethylisme) en voorafgaande pneumokokkenvaccinatie.

De immunogeniciteit van PCV20 t.o.v. PCV13 en PPV23 werd bestudeerd bij vaccin-naïeve personen uit drie leeftijdsgroepen (18-49 jaar, 50-59 jaar en ≥ 60 jaar). De twee jongste leeftijdsgroepen kregen PCV13 of PCV20. De leeftijdsgroep ≥ 60 jaar kreeg ofwel PCV20 gevolgd 1 maand later door placebo ofwel PCV13 gevolgd 1 maand later door PPV23 (Essink et al., 2022).

In de leeftijdsgroep ≥ 60 jaar waren t.o.v. PCV13 de functionele antistoffen 1 maand na vaccinatie met PCV20 niet-inferieur maar numeriek lager. De bijkomende serotypes in PCV20 induceerden een niet-inferieure functionele antistofrespons t.o.v. PPV23, behalve voor serotype 8, hoewel de bijkomende eindpunten (geometric mean fold rise en ≥ 4 fold rise in OPA titer) voor dit serotype gunstig waren. Voor de leeftijdsgroep ≥ 60 jaar bleek de numerieke functionele antistofrespons lager te zijn dan voor de jongere twee leeftijdsgroepen, maar niet inferieur.

De aanwezigheid van een risicofactor voor pneumokokkenziekte resulteerde in een numeriek lagere antistofrespons in vergelijking met afwezigheid van deze risicofactoren voor alle leeftijdsgroepen (Essink et al., 2022; Hurley et al., 2021; Klein et al., 2021).

Personen ≥ 65 jaar, die voorafgaand gevaccineerd waren met PCV13, PPV23 of een combinatie van beide vaccins vertoonden een functionele immuunrespons tegen alle serotypes vervat in PCV20. Bij personen voorafgaand gevaccineerd met PPV23 (al dan niet voorafgegaan door PCV13) was de immuunrespons lager (Cannon et al., 2021).

De immuunrespons van PCV20 bij personen met een sterk verhoogd risico op pneumokokkenziekte (HIV, beenmergtransplant-patiënten) werd niet bestudeerd.

2.3.10 Effectiviteit

De effectiviteit van PCV20 werd niet onderzocht. De effectiviteit van dit vaccin zal moeten vastgesteld worden aan de hand van de evoluties van de pneumokokkenepidemiologie bij gebruik van het vaccin.

2.3.11 Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PCV20 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, koortsig gevoel, hoofdpijn, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn, zijn mild en van korte duur (≤ 3 dagen). Bijwerkingen waren frequenter

bij jongere volwassenen in vergelijking met personen ouder dan 65 jaar. Ernstige reacties (overgevoeligheidsreacties met angioedeem of bronchospasme) zijn ongewoon ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$).

2.3.12 Co-administratie met het griepvaccin

Gelijktijdige toediening van PCV20 met andere vaccins wordt nog onderzocht.

Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

3 Doelgroepen en vaccinatieschema

Er wordt aanbevolen om op regelmatige tijdstippen (vb. ter gelegenheid van de jaarlijkse griepvaccinatie) de vaccinatiestatus van de patiënt na te kijken en de indicatie voor pneumokokkenvaccinatie te bespreken. Ook voor patiënten die opgenomen worden of verblijven in een verzorgingsinstelling, moet de vaccinatiestatus regelmatig geverifieerd worden.

Bij het vaststellen van een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie kan de patiënt gevaccineerd worden volgens de onderstaande aanbevelingen.

3.1 Doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen

a) Volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie (van Aalst et al., 2018)

- Volwassenen met een stoornis van de immuniteit.
 - Voor de oplijsting van personen met een verhoogd risico door een stoornis van de immuniteit verwijzen we naar HGR 9158 “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen”.
- Volwassenen met anatomische en/of functionele asplenie, sickle-cell disease of een hemoglobinopathie.
- Volwassenen met lek van cerebrospinaal vocht of een cochleair implantaat.

b) Volwassenen met comorbiditeit (Curcio et al., 2015; Campling et al. 2019; Gil-Prieto et al., 2016)

- Chronisch hartlijden
- Chronisch longlijden of rokers
- Chronisch leverlijden of ethylabusus
- Chronisch nierlijden
- Chronisch neurologische of neuromusculaire aandoeningen met aspiratierisico
- Diabetes mellitus

a) Gezonde personen van 65 jaar of ouder

3.2 Vaccinatieschemata

a) Volwassenen van 16 tot 85 jaar met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- *Primovaccinatie:*
 - Voorkeursschema: PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- *Revaccinatie:* PPV23 om de 5 jaren na de primovaccinatie
- Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren na de vaccinatie met PCV20
- Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eerste revaccinatie met PPV23 na minstens 8 weken en daarna PPV23 om de 5 jaren

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158 “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen”

b) Volwassenen van 50 tot 85 jaar met comorbiditeit

- *Primovaccinatie:*
 - Voorkeursschema: PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- *Revaccinatie:* eenmalig PPV23 5 jaar na de primovaccinatie. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).
- Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Revaccinatie: eenmalig PPV23 5 jaar na de vaccinatie met PCV20. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).
- Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eerste revaccinatie met PPV23 na minstens 8 weken en daarna eenmalig PPV23 na 5 jaar. (Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit).

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158 “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen”

c) Gezonde personen tussen 65 en 85 jaar

- *Vaccinatie met conjugaat vaccins is de **eerste keuze** bij primovaccinatie*
 - Voorkeursschema: eenmalig PCV20
 - Alternatief schema: PCV15 gevolgd door PPV23 na minstens 1 jaar
 - Personen die *in het verleden enkel gevaccineerd* werden met PPV23:
 - Eenmalige vaccinatie met PCV20 minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - Personen die *in het verleden gevaccineerd* werden met PCV13:
 - Eenmalig PPV23 minstens 1 jaar na PCV13.
- *Vaccinatie met PPV23 is **tweede keuze** bij primovaccinatie*
 - Eenmalig PPV23
- *Revaccinatie:*
 - Momenteel niet aanbevolen noch bij gebruik van PCV20, PCV15 of PPV23.

d) Volwassenen ouder dan 85 jaar

Momenteel zijn er weinig gegevens over het effect van pneumokokkenvaccinatie boven de leeftijd van 85 jaar. Op individuele basis, waarbij het risico op een pneumokokkeninfectie en de inschatting van het immuun-antwoord op het vaccin in overweging genomen worden, kan de behandelende arts een persoon ouder dan 85 jaar vaccineren volgens het schema voorgesteld onder c.

3.3 Rationale

Er is een lage vaccinatiegraad tegen pneumokokkenziekte bij volwassenen in België (Finaba et al., 2018; Boey et al 2020; de Burghgraeve et al., 2020).

De hoogvalente conjugaatvaccins bieden de mogelijkheid om het vaccinatieschema te vereenvoudigen en om de vaccinatiegraad hierdoor te verbeteren.

De serotypes vervat in PCV15 en PCV20 en niet in PCV13 zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 5.5% en 32.5% van de gevallen van invasieve pneumokokken ziekte in België in 2021.

Het voorkeursschema met gebruik van PCV20 zorgt voor een snelle en brede bescherming en vereenvoudigt het vaccinatieschema. Hierbij werden de mogelijk mindere immuunrespons op ST8 in PCV20 (geïsoleerd uit ongeveer 18,8 % van de isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen), de betere immuunrespons op de additionele serotypes in PCV20 (geïsoleerd uit ongeveer 8,5 % van de isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen) en de betere immuunrespons op ST3 bij PCV15 (geïsoleerd uit ongeveer 11.6 % van de isolaten bij invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen) t.o.v. PCV13, mee in overweging genomen.

Uit wetenschappelijk en epidemiologisch oogpunt moet bij het gebruik van het alternatieve schema met PCV15 (of PCV13) steeds bijkomend PPV23 gegeven worden om de bescherming te verbreden naar de serotypes geïncloseerd in PPV23 en niet in PCV13 of PCV15. PPV23 als primovaccinatie wordt enkel aanbevolen bij gezonde ouderen als tweede keuze indien de omstandigheden (vb. financiële moeilijkheden) het gebruik van de conjugaat vaccins niet mogelijk maken.

3.4 Duur van de aanbeveling

De evolutie van de wetenschappelijke evidentie over preventie van pneumokokkeninfecties, de epidemiologie van pneumokokkeninfecties, die geanalyseerd wordt op basis van de surveillantiegegevens van het nationaal referentiecentrum voor invasieve pneumokokkeninfecties en de beschikbaarheid van nieuwe vaccins in de toekomst (PCV21, whole-cell en/of proteïne vaccins) zullen de aanleiding zijn tot een update van de huidige aanbeveling (Scott et al., 2021).

V REFERENTIES

Desmet, S. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202021.pdf

Bonten, M. J. M. et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine* 372, 1114–1125 (2015).

Ridda, I. et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine* 27, 1628–1636 (2009).

Boey, L. et al. Vaccination coverage of recommended vaccines and determinants of vaccination in at-risk groups. (2020) doi:10.1080/21645515.2020.1763739.

Cannon K, Elder C, Young M, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39(51):7494-7502. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.032

Campling J, Jones D, Chalmers JD, et al. The impact of certain underlying comorbidities on the risk of developing hospitalised pneumonia in England. *Pneumonia (Nathan)*. 2019;11:4. Published 2019 Oct 11. doi:10.1186/s41479-019-0063-z

Ciruela, P. et al. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *International Journal of Infectious Diseases* 86, 122–130 (2019).

Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2015;37:30-35. doi:10.1016/j.ijid.2015.05.003

De Burghgraeve T, Henrard S, Verboven B, Van Pottelbergh G, Vaes B, Mathei C. The incidence of lower respiratory tract infections and pneumococcal vaccination status in adults in flemish primary care. *Acta Clin Belg*. 2021;76(5):335-345. doi:10.1080/17843286.2020.1735113

Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):390-398. doi:10.1093/cid/ciab990

Falkenhorst, G. et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. (2017) doi:10.1371/journal.pone.0169368.

Finaba B, Tafforeau J, Demarst S & Drieskens S. Health survey on vaccination conducted in 2018. https://www.sciensano.be/sites/default/files/va_nl_2018.pdf.

Frenck, R. W. 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* 34, 3454–3462 (2016).

Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1900-1905. doi:10.1080/21645515.2016.1143577

Grabenstein, J. D. & Manoff, S. B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 30, 4435–4444 (2012).

Greenberg, R. N. et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine* 32, 2364–2374 (2014).

Hammit LL, Quinn D, Janczewska E, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18–49 Years With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY). *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(3):ofab605. Published 2021 Dec 18. doi:10.1093/ofid/ofab605

Hamza, S. A. et al. Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Int J Geriatr Gerontol* 12, 223–229 (2012).

Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1489–e1497. doi:10.1093/cid/ciaa1045

Jackson, L. A. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 31, 3585–3593 (2013).

Jackson, L. A. et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 31, 3594–3602 (2013).

Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, Peetermans WE, Desmet S, De Munter P. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value [published online ahead of print, 2022 Feb 16]. *Acta Clin Belg*. 2022;1–9. doi:10.1080/17843286.2022.2039865

Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021;39(38):5428–5435. doi:10.1016/j.vaccine.2021.07.004

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* 34, 1540–1550 (2016).

Miernyk, K. M. et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults • CID. 241 (2009) doi:10.1086/599824.

Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS*. 2022;36(3):373–382. doi:10.1097/QAD.0000000000003126

Moberley S, A. R. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). (2013) doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.

Peterson, J. T. et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. (2018) doi:10.1080/21645515.2018.1532250.

Platt, H. L. et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 40, 162–172 (2022).

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 Infect Dis.* 2016;16(1):711. Published 2016 Nov 25. doi:10.1186/s12879-016-2040-y

Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people [published correction appears in *Vaccine*. 2009 Nov 5;27(47):6649]. *Vaccine*. 2009;27(10):1628-1636. doi:10.1016/j.vaccine.2008.11.098

Scott NR, Mann B, Tuomanen EI, Orihuela CJ. Multi-Valent Protein Hybrid Pneumococcal Vaccines: A Strategy for the Next Generation of Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):209. Published 2021 Mar 2. doi:10.3390/vaccines9030209

Seo, Y. bin et al. Comparison of immunogenicity and safety of an influenza vaccine administered concomitantly with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in the elderly. *Clinical and Experimental Vaccine Research* 6, 38 (2017).

Severance R, Schwartz H, Dagan R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1-14. doi:10.1080/21645515.2021.1976581

Song, J. Y. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 39, 6422–6436 (2021).

Thompson, A. R. et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. (2018) doi:10.1080/21645515.2018.1533777.

Tin, M. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. (2017) doi:10.1371/journal.pone.0177985.

van Aalst, M. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 24, 89–100 (2018).

van Deursen, A. M. et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Pfizer Vaccine Clinical Research* 2017, 787–95 (2017).

van Werkhoven, C. H., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Grobbee, D. E. & Bonten, M. J. M. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clinical Infectious Diseases* ® 61, 1835–1843 (2015).

Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(9):1185-1199. doi:10.1177/2047487314549512

Webber, C. et al. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine* 35, 1266–1272 (2017).

Yin, M. et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Review of Vaccines* 17, 653–663 (2018).

Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3056-3064. doi:10.1080/21645515.2016.1221552

VII 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 van de HGR: [Wie zijn we?](#).

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](#)).

Voor dit specifiek advies werd het volgende vermeld in de ad hoc belangenverklaring en algemene belangenverklaring:

- Desmet S. "Research Investigator Initiated Grant voor epidemiologische studie invasieve pneumokokken ziekte sinds 2017" en "Toelage van MSD voor uitvoering van onafhankelijk door onderzoeker zelf geïnitieerd onderzoek in het Nationaal Referentie Centrum invasieve pneumokokken".
- Flamaing J.: "Deelname aan een webinar voor het pneumovax®-vaccin van MSD in 2020." De ad hoc voorzitter is verbonden met het vaccin van Pfizer via deskundigenwerk voor Prevenar 13® in 2020.
- Peetermans W.: "Tijdens voorbije 2 jaar deed ik adviesverlening tijdens een multidisciplinaire adviesraad voor Pfizer en voor MSD in verband met epidemiologie van invasieve pneumokokkeninfecties in België".
- Chatzis O.: "Principal Investigator van een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde studie voor Pfizer ter evaluatie van de veiligheid en immunogeniciteit van een 20-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, toegediend als een serie van 2 zuigelingendoses en een peuterdosering bij gezonde zuigelingen. Van 2020 tot op heden".

De volgende experts hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap van de ad hoc werkgroep werd waargenomen door **Johan FLAMAING** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
DESMET Stefanie	Klinische biologie, microbiologie	KU Leuven
FLAMAING Johan	Geriatric	KU Leuven
GOVAERTS Frans	Huisartsgeneeskunde	Domus medica
PEETERMANS Willy	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven
SPODEN Julie	Huisartsgeneeskunde	SSMG
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie	Hôpital St-Pierre, Bruxelles
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bacteriologie	UZ Leuven

Het advies werd voorgesteld tijdens de permanente werkgroep "Vaccinatie" (NITAG) van 16 juni 2022 en werd vervolgens per mail goedgekeurd door de NITAG op 30 juni 2022. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS. De volgende experts hebben deelgenomen aan de NITAG vergadering van 16 juni 2022 of het advies per mail goedgekeurd op 30 juni 2022.

BEUTELS Philippe	Gezondheidseconomie, Infectiologie	UAntwerpen
BLUMENTAL Sophie	Pediatrische infectieziekte	HUDERF
BOIY Tine	Kindergeneeskunde	UZA
CARRILLO	Huisartsgeneeskunde, vaccinatie	ONE
SANTISTEVE Paloma		
CORNELISSEN Laura	Epidemiologie, Verloskunde, Gynaecologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Huisartsgeneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Interne geneeskunde, infectiologie, Reisgeneeskunde, HIV	UZ Gent
DE SCHRYVER Antoon	Arbeids- en milieugezondheidskunde	UAntwerpen
DESMET Stefanie	Microbiologie, Bacteriologie	UZ Leuven
DOGNE Jean Michel	Pharmacovigilantie	UNamur, EMA
FLAMAING Johan	Geriatricie	KU Leuven
FRERE Julie	Kindergeneeskunde, Infectiologie	CHU Liege
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, Maternale Immunisatie	UAntwerpen
MALFROOT Anne	Kindergeneeskunde, Infectiologie	UZ Brussel
MICHIELS Barbara	Algemene Geneeskunde	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie, vaccinologie	UZ Gent
ROSSI Camelia	Infectiologie, vaccinologie, HIV	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, pneumologie, vaccinologie	UZ Gent
SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten	ITG Defence
SPODEN Julie	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, Vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Kindergeneeskunde, infectiologie	CHU TIVOLI
TUERLINCKX David	Kindergeneeskunde, vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DER LINDEN Dimitri	Infectiologie, kindergeneeskunde	UCLouvain
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinatie, reiskliniek	CHU Saint-Pierre
VEKEMAN Veerle	Adviserend Arts	Kind en gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bacteriologie	UZ Leuven

De volgende experts, administraties en/of ministeriële kabinetten werden gehoord:

CHATZIS Olga	Pediatrics, Vaccinology	UCLouvain
MALI Stéphanie	Farmacologie, klinisch onderzoek	FAGG
TOP Geert	Manager vaccinatieprogramma	VAZG
VANDEN DRIESSE Koen	Pediatrie	UZA
WUILLAUME Françoise	Vaccinovigilantie	FAGG

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 20-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 1.500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.fgov.be.

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**