



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9295 et 8883**

### **Risico-batenanalyse voor de vaccinatie tegen het rotavirus in België (reactie op een recent genomen standpunt in Frankrijk)**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium revises its recommendations on offering the rotavirus vaccination to children in response to the position recently taken by the French authorities on this subject.

This report aims at providing the Belgian public health authorities with clear recommendations that are based on an assessment of the risk/benefit ratio of the vaccine (risk of post-vaccination intussusception vs. efficacy of the vaccine).

Versie gevalideerd op het College van juli 2015<sup>1</sup>

## **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft op 22 mei 2015 een adviesaanvraag ontvangen van minister Maggie De Block betreffende de vaccinatie tegen het rotavirus (9295). De HGR had op 31 juli 2012 ook een adviesaanvraag ontvangen van de heer Van Hoegaarden, in de naam van de werkgroep "Vaccinatie" van de Interministeriële Conferentie Volksgezondheid. Deze vraag had betrekking op de keuze van het in het kader van de rotavirusvaccinatie te gebruiken vaccin (8883). In het licht van de recente wetenschappelijke gegevens (beschikbaar sinds de eerste aanvraag van 2012) over de werkzaamheid van beide vaccins en het standpunt van Frankrijk, heeft de HGR beslist om nu in hetzelfde advies een antwoord te geven op beide vragen en na te gaan of zijn laatste aanbevelingen, die zijn samengevat in de vaccinatiefiche over het rotavirus, moeten worden aangepast.

De minister vroeg een beoordeling van de risico-batenverhouding van deze vaccinatie na het advies van de Franse *Haut Conseil de Santé Publique* (HCSP). Daarin wordt deze vaccinatie immers afgeraden naar aanleiding van twee sterfgevallen die zouden kunnen worden toegeschreven aan de bijwerkingen van het vaccin (invaginatie)

<sup>1</sup> 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 CONCLUSIE

De gegevens afkomstig uit de Verenigde Staten, Australië, Mexico, Brazilië, Singapore, Europa en meer bepaald België wijzen allemaal op een miniem, maar reëel risico van invaginatie ten gevolge van het vaccineren met RotaTeq® of Rotarix® (Yih et al., 2014 ; Weintraub et al., 2014 ; Young et al., 2015 ; Rosillon et al., 2015).

Afgezien van de Franse gegevens, is dit risico weliswaar zeer laag: 1 tot 5/100 000 gevaccineerde zuigelingen. Om deze reden en omdat deze beide vaccins een zeer duidelijk positief effect hebben op het aantal ziekenhuisopnamen, het aantal contacten met de dienst spoedgevallen en in bepaalde gevallen, het aantal overlijdens in verband met een rotavirusinfectie bij ongevaccineerde kinderen, is de HGR van oordeel dat de voordelen van de rotavirusvaccinatie nog steeds duidelijk zwaarder wegen dan de risico's verbonden aan invaginatie (Parashar & Orenstein, 2013; Glass & Parashar, 2014; Cortese, 2013; Carlin et al., 2013). Meer bepaald blijkt uit het onderzoek van Dessai en medewerkers (2013) dat de risico-batenverhouding voor een sterfgeval of een ziekenhuisopname respectievelijk 1/71 en 1/1093 bedraagt, wat duidelijk in het voordeel is van de vaccinatie. Bovendien toont het onderzoek van Clark dat elke ziekenhuisopname voor potentieel door de vaccinatie geïnduceerde invaginatie 375 opnamen voor ernstige rotavirus-geïnduceerde gastro-enteritis (GE) verhindert en dat er voor elk overlijden na een potentieel door de vaccinatie veroorzaakte invaginatie 88 minder sterfgevallen zijn ten gevolge van ernstige rotavirus-geïnduceerde GE. Voor België blijkt uit het onderzoek dat het ziekenhuisopnamecijfer te wijten aan het rotavirus in de prevaccinatieperiode 46/100 000/jaar bedroeg, terwijl dit er in de postvaccinatieperiode 12,3/100 000/jaar zijn. In de prevaccinatieperiode tussen 1987 en 2005 bedroeg het sterftecijfer 0,7/100 000/jaar. Dit cijfer moet worden vergeleken met de 0,2/100 000/jaar tussen 2008 en 2010 (Sabbe et al., 2015, nog niet gepubliceerd).

De zorgwekkende bevindingen die onlangs in Frankrijk werden gemeld, staan in tegenspraak met andere studies (Patel et al., 2011; Yih et al., 2014; Weintraub et al., 2014; Young et al., 2015). Deze moeten daarom de voordelen van de rotavirusvaccinatie voor de volksgezondheid in ons land niet opnieuw in vraag stellen.

Bovendien geven ons ongepubliceerde gegevens voor België vertrouwen in de manier waarop invaginatiegevallen in ons medisch systeem worden aangepakt, of het nu gaat om spontane gevallen (niet veroorzaakt door vaccinatie) of door vaccins geïnduceerde gevallen.

Ten slotte bracht het onderzoek van de recente wetenschappelijke artikels geen verschil in werkzaamheid en/of verschillen in bijwerkingen aan het licht tussen beide vaccins (Lepage et Vergisson, 2012; Karafillakisa et al., 2014; Rosillon et al., 2015).

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

<b>MeSH terms*</b>	<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
Vaccination / adverse effects Mass Vaccination / adverse effects	Vaccines	Vaccin	vaccin	Impfstoff
Child	Children	Kinderen	enfants	Kinder
Rotavirus	Rotavirus	Rotavirus	rotavirus	Rotavirus
Gastroenteritis	Gastroenteritis	Gastro-enteritis	Gastro-entérite	Gastroenteritis
Intussusception	Intussusception	Invaginatie	Invagination	Invagination

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>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.

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vragen 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: vaccinologie, infectiologie, virologie, jeugdgezondheidszorg, pediatrie, algemene geneeskunde, interne geneeskunde, biologische standaardisatie, 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 recente 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 werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

### IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst van afkortingen

ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>
CTPV	<i>Comité Technique de Pharmacovigilance</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GE	Gastro-enteritis
HCSP	<i>Haut Conseil de Santé Publique</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
OB	Ongewenste bijwerking
PRISM	<i>Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring</i>
VSD	<i>Vaccine Safety Datalink</i>
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

#### **Pre-market onderzoek**

In 1999 werd voor het eerst melding gemaakt van een verband tussen acute darminvaginatie en de rotavirusvaccinatie met het vaccin Rotashield® (CDC, 1999). Het ging om een gerecombineerd oraal levend vaccin (rhesus-mens) dat in 1998 in het Noord-Amerikaanse routine vaccinatieschema voor zuigelingen werd geïntroduceerd (maar nooit in Europa werd gebruikt). Een nationale gevalstudie in de Verenigde Staten bevestigde dit verband: het risico bleek het grootst drie tot zeven dagen na toediening van de eerste dosis van het Rotashield®-vaccin (Murphy et al., 2001). Het bovenmatige risico op darminvaginatie, dat destijds geraamd werd op 1/10 000 dosissen van het vaccin, leidde ertoe dat Rotashield® in 1999 uit de Amerikaanse handel getrokken werd (CDC, 1999).

Dankzij de klinische studies die werden uitgevoerd i.v.m. de twee andere orale levende vaccins tegen het rotavirus (RotaTeq® - pentavalent vaccin, Sanofi Pasteur MSD - en Rotarix® - monovalent vaccin, GSK) konden dan ook een heel groot aantal zuigelingen worden onderzocht (tussen 60 000 en 70 000 kinderen per studie) om het potentiële risico op darminvaginatie verbonden aan deze nieuwe vaccins te beoordelen (Ruiz-Palacios et al., 2006 ; Vesikari et al., 2006). Er werd in deze studies geen verhoogd risico op darminvaginatie vastgesteld in de 30 tot 42 dagen na toediening van de twee dosissen Rotarix® en de drie dosissen RotaTeq® (Ruiz-Palacios et al., 2006 ; Vesikari et al., 2006).

Op basis van deze resultaten inzake werkzaamheid en veiligheid, beveelt de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) het algemene gebruik van deze 2 vaccins aan, maar vraagt tegelijk om een nauwgezette opvolging van de incidentie van invaginatie bij routinegebruik van deze vaccins (WGO, 2009). Het was immers mogelijk dat deze beslissende klinische studies over RotaTeq® en Rotarix® onvoldoende statistische kracht hadden om bijwerkingen op te sporen die in minder dan 1 op 50 000 gevallen voorkwamen (Ruiz-Palacios et al., 2006 ; Vesikari et al., 2006).

### **Post-market onderzoek**

Voor deze beide vaccins werd post-market onderzoek gedaan dat het nu mogelijk maakt om de risico's te beoordelen die met een zeer lage frequentie kunnen voorkomen in landen met hoge en matige inkomens (Patel et al., 2011 ; Greenberg, 2011 ; Carlin et al., 2013 ; Shui et al., 2012 ; Zickafoose et al., 2012 ; Yen et al., 2012 ; Yih et al., 2014 ; Weintraub et al., 2014 ; Young et al., 2015 ; Rosillon et al., 2015).

In Mexico en Brazilië werd een gevalstudie gevoerd die aantoonde dat er in Mexico een beperkt verhoogd risico is op darminvaginatie na toediening van de eerste dosis Rotarix® (ongeveer 1 op 51 000 gevaccineerde kinderen) (Patel et al., 2011). Na toediening van de tweede dosis was het risico bij de Mexicaanse kinderen nog lager.

In Brazilië werd alleen na toediening van de tweede dosis Rotarix® een zeer laag risico (1 op 68 000 gevaccineerde kinderen) geraamd (Patel et al., 2011). De redenen voor dit verschil zijn onduidelijk. Ze zouden kunnen te maken hebben met het feit dat de eerste dosis Rotarix® in Brazilië (maar niet in Mexico) samen met het oraal poliovaccin wordt toegediend, waardoor de virale replicatie van het rotavirusvaccin wordt afgeremd (Greenberg, 2011).

Er zijn ook gegevens beschikbaar voor de geïndustrialiseerde landen. Carlin en medewerkers (2013) bestudeerden de gegevens over darminvaginatie uit Australië. Dat land beschikt over een kwaliteitsvolle registratie van de gevallen van darminvaginatie en betrouwbare statistieken i.v.m. de toegediende vaccins. De verschillende Australische deelstaten hebben gedurende dezelfde periode ofwel Rotarix® ofwel RotaTeq® gebruikt. Hierdoor was het mogelijk om het risico op darminvaginatie na vaccinatie in zeer soortgelijke bevolkingsgroepen en binnen dezelfde periode te vergelijken. Uit de resultaten van de studie blijkt dat beide vaccins gepaard gaan met een verhoogd risico op darminvaginatie in de eerste drie weken na toediening van de eerste dosis en in de eerste week na toediening van de tweede dosis (de relatieve incidentie van darminvaginatie in de week na toediening van de eerste dosis van het vaccin bedraagt 6,8 voor Rotarix® en 9,9 voor RotaTeq®). Zoals ook het geval was in Mexico (Patel et al., 2011) was het risico het grootst in de eerste week na toediening van de eerste dosis en was er ook een verhoogd risico, weliswaar minder sterk, na toediening van de tweede dosis van elk vaccin (Carlin et al., 2013).

Twee eerste post-market surveillancestudies in de Verenigde Staten toonden geen verband aan tussen het vaccineren met RotaTeq® en het risico op darminvaginatie (Shui et al., 2012 ; Zickafoose et al., 2012). Daarentegen maakten Yen en medewerkers (2012) wel melding van een lichte stijging van de incidentie van darminvaginatie na introductie van RotaTeq® in de Verenigde Staten.

Heel onlangs werd het risico op darminvaginatie na vaccinatie tegen het rotavirus zeer grondig beoordeeld bij een zeer groot aantal in de VS gevaccineerde kinderen (Yih et al., 2014 ; Weintraub et al., 2014). Na commercialisering van deze vaccins werden twee onafhankelijke studies uitgevoerd : het programma *Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring* (PRISM) van het FDA, dat was gebaseerd op de surveillance van gegevens van ziekenhuizen, spoeddiensten en ambulante diensten van drie grote verzekeringsmaatschappijen (Yih et al., 2014) en het programma *Vaccine Safety Datalink* (VSD) van de CDC, dat een cohorte van kinderen in 6 zorgcentra opvolgde (Weintraub et al., 2014). De PRISM-studie toonde aan dat er een bovenmatig risico op darminvaginatie is van ongeveer 1,5/100 000 gevaccineerde kinderen binnen de 21 dagen na toediening van de eerste dosis RotaTeq® (8 gediagnosticeerde gevallen van invaginatie op ca. 500 000 gevaccineerde kinderen) (Yih WK et al., 2014). Er werd geen verhoogd risico vastgesteld na de tweede en derde dosis (Yih WK et al., 2014). Daarentegen toonde de VSD-studie geen verhoogd risico op darminvaginatie aan in de 7 dagen na toediening van de eerste dosis RotaTeq® (4 gevallen van invaginatie gemeld op 493 000 gevaccineerde kinderen) (Weintraub et al., 2014). De VSD-studie stelde wel een significante toename vast van het risico op darminvaginatie in de 7 dagen na de eerste en de tweede dosis Rotarix® (5,3/100 000 gevaccineerde zuigelingen na toediening van 2 dosissen Rotarix®, op basis van 6 gedocumenteerde gevallen op ongeveer 200 000 toegediende dosissen) (Weintraub et al., 2014). Bovendien blijkt uit het onderzoek van Dessai en medewerkers (2013) dat de risicobatenverhouding voor een sterfgeval of een ziekenhuisopname respectievelijk 1/71 en 1/1093 bedraagt, wat duidelijk in het voordeel is van de vaccinatie.

In een studie uit Singapore werd een schatting gemaakt van de relatieve incidentie van darminvaginatie door de stijging van de incidentie gedurende een “risicoperiode” na vaccinatie met Rotarix® te vergelijken met een daarbuiten gelegen periode (Young, 2015). Volgens deze studie is het risico op invaginatie ongeveer 8 keer hoger in de 7 dagen na de toediening van de eerste dosis Rotarix®. De auteurs stelden ongeveer 1 bovenmatig geval van invaginatie vast per 65 000 gevaccineerde kinderen.

Dichter bij huis beschikken we over recente gegevens voor Engeland (Clark et al., 2014) en België (Sabbe et al., 2015 nog niet gepubliceerd). Het onderzoek van Clark toont dat elke ziekenhuisopname voor potentieel door de vaccinatie geïnduceerde darminvaginatie 375 opnamen voor ernstige rotavirus-geïnduceerde GE verhindert en dat er voor elk overlijden na een potentieel door de vaccinatie veroorzaakte darminvaginatie 88 minder sterfgevallen zijn ten gevolge van ernstige rotavirus-geïnduceerde GE. Voor België blijkt uit het onderzoek dat het ziekenhuisopnamecijfer te wijten aan het rotavirus in de prevaccinatieperiode 46/100 000/jaar bedroeg, terwijl dit er in de postvaccinatieperiode 12,3/100 000/jaar zijn. In de prevaccinatieperiode tussen 1987 en 2005 bedroeg het sterftecijfer 0,7/100 000/jaar. Dit cijfer moet worden vergeleken met de 0,2/100 000/jaar tussen 2008 en 2010 (Sabbe et al., 2015, nog niet gepubliceerd).

Heel onlangs voerden Rosillon en medewerkers (2015) een meta-analyse uit om een duidelijker beeld te krijgen van het relatieve risico op darminvaginatie in de 7 dagen na de toediening van Rotarix® en RotaTeq®. Het relatieve risico tijdens de 7 dagen na de eerste dosis werd globaal op 5,4 geraamd (95% BI: 3,9–7,4 ; 3 studies) voor Rotarix® en op 5,5 (95 % BI : 3,3–9,3 ; 3

studies) voor RotaTeq®. Het relatieve risico tijdens de 7 dagen na de tweede dosis werd globaal op 1,8 geraamd (95% BI: 1,3-2,5 ; 4 studies) voor Rotarix® en op 1,7 (95 % BI : 1,1-2,6 ; 3 studies) voor RotaTeq® (Rosillon et al., 2015).

Bovendien bracht het onderzoek van de recente wetenschappelijke artikels geen verschil in werkzaamheid aan het licht tussen beide vaccins (Lepage & Vergisson, 2012 ; Karafillakisa et al., 2014).

### De toestand in Frankrijk

In Frankrijk, zijn Rotarix® en RotaTeq® aangewezen in de preventie van rotavirusinfecties. Deze 2 vaccins zijn respectievelijk sinds 2006 en 2007 beschikbaar. Volgens recente gegevens van het Franse *Comité Technique de Pharmacovigilance* (CTPV) van 10 februari 2015 m.b.t. tot de periode van 2006 tot oktober 2014, bedraagt het aantal meldingen van darminvaginatie in de 7 dagen na toediening van het vaccin ongeveer 6 bijkomende gevallen per 100 000 gevaccineerde zuigelingen. Deze gevallen zijn ernstiger dan gevallen van spontane invaginatie en het aantal dodelijke of levensbedreigende complicaties loopt op tot 8,5%; 4/47 postvaccinale invaginaties (ANSM, 2015).

Voor Rotarix®, waren er 35 gevallen van invaginatie in de maand na toediening van het vaccin, waarvan 21 binnen de 7 dagen na de vaccinatie (**Tabel 1**). Drie gevallen waren zeer ernstig: 2 kinderen werden opgenomen op de dienst intensieve zorgen, en er was één sterfgeval. Voor RotaTeq® waren er 12 gevallen van invaginatie in de maand na toediening van het vaccin, waarvan 6 binnen de 7 dagen na de vaccinatie (**Tabel 2**). Er werd ook één sterfgeval vastgesteld.

**Tabel 1:** Ongewenste bijwerkingen vastgesteld met ROTARIX (Frankrijk, 2006 – oktober 2014)

	Ernstige OB's	Niet ernstige OB's	Totaal
Spijvertering	111 (69%)	204 (78%)	315 (75%)
Hematologisch	5 (3%)	0	5 (1%)
Huid	2 (1,25%)	17 (6,5%)	19 (4%)
Onbehagen/verslikken	3 (2%)	1 (0,5%)	4 (1%)
Andere	13 (8%)	26 (10%)	39 (9%)
Niet-werkzaam	26(16%)	0	26 (6%)
Medicatiefouten	1 (0,75%)	13 (5%)	14 (4%)
	161	261	422

Verdeling van de OB's van Rotarix® in functie van het type en de ernstgraad

	Aantal OB's
Alle OB's	422
Ernstige OB's	161
Niet ernstige OB's	261
Post-vaccinale darminvaginaties (termijn kleiner dan 1 maand)	35
Post-vaccinale darminvaginaties (termijn: D0 tot D7)	21
(Ernstige) rectorragie	13
(Ernstige) gastro-enteritis en diarree	44
(Ernstig) onbehagen/verslikken	3
Niet-werkzaam	26

**Tabel 2:** Ongewenste bijwerkingen vastgesteld met ROTATEQ (Frankrijk, 2007 – oktober 2014)

	Ernstige OB's	Niet ernstige OB's	Totaal
Spijsvertering	31 (77,5%)	33 (72%)	64
Andere OB's	3 (7,5 %)	7 (15%)	10
Niet-werkzaam	3 (7,5%)	4 (9%)	7
Huid	1 (2,5%)	2 (4%)	3
Onbehagen/verslikken	2 (5%)	0	2
	40	46	86

Verdeling van de OB's van RotaTeq® in functie van het type en de ernstgraad

	Aantal OB's
Alle OB's	86
Ernstige OB's	40
Niet ernstige OB's	46
Post-vaccinale darminvaginaties (termijn kleiner dan 1 maand)	12
Post-vaccinale darminvaginaties (termijn: D0 tot D7)	6
(Ernstige) gastro-enteritis en diarree	3
(Ernstige) rectorragie	2
(Ernstig) onbehagen/verslikken	2
Niet-werkzaam	7

Op basis van deze gegevens uit Frankrijk hebben de leden van het CTPV de volgende conclusies aangenomen:

*“ Ce suivi national de pharmacovigilance confirme la survenue d'effets indésirables graves au décours de la vaccination anti-rotavirus en France, dont le taux de notification est préoccupant si on le compare aux taux de notification observés avec d'autres vaccins pédiatriques. Il souligne en particulier la gravité des invaginations intestinales aiguës attribuables à la vaccination.*

*Les membres du CTPV s'interrogent sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France et demandent que ce rapport soit transmis rapidement à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.*

*Le CTPV préconise que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la gravité de ces effets indésirables. Il insiste sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.” (ANSM, 2015)*

*("Deze nationale opvolging in het kader van de geneesmiddelenbewaking bevestigt het optreden van ernstige bijwerkingen na toediening van het rotavirusvaccin in Frankrijk. Het aantal meldingen is daarbij zorgwekkend in vergelijking met het aantal meldingen die worden vastgesteld i.v.m. andere pediatrische vaccins. Daarbij wordt een bijzondere nadruk gelegd op de ernst van de acute invaginaties die kunnen worden toegeschreven aan het vaccin.*



*De leden van het CTPV plaatsen vraagtekens bij de gegrondheid van het aanbevelen van deze veralgemeende vaccinatie in Frankrijk en vragen dat het rapport onverwijld zou worden bezorgd aan de Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.*

*Het CTPV beveelt aan dat informatie wordt verstrekt aan gezondheidswerkers en gezinnen over de ernst van deze ongewenste bijwerkingen. Het dringt aan op de absolute noodzaak om nogmaals te wijzen op de klinische alarmsignalen voor een acute darminvaginatie om een vroege diagnose en behandeling mogelijk te maken en zo de prognose te verbeteren”)*

## V REFERENTIES

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé. Réunion du CTPV – CT 012015023; 2015.

Internet : [http://www.anism.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9224c28767f1efb700e683cd13a5106e.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9224c28767f1efb700e683cd13a5106e.pdf)

Buttery JP, Standish J, Bines JB. Intussusception and Rotavirus Vaccines Consensus on Benefits Outweighing Recognized Risk. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):772-773.

Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, BATTERY J, Lopert R, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1427-34.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:577–81.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.

Clark A, Mark J, Andrews N, Atchison C, Edmund WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014;32:3604-10.

Cortese M. Estimates of benefits and potential risks of rotavirus vaccination in the U.S. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, Atlanta; 2013. Internet: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>.

Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Yen C et al. Potential Intussusception Risk Versus Benefits of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(1):1-7.

Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines--balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med* 2014;370(6):568-70.

Greenberg HB. Rotavirus vaccination and intussusception--act two. *N Engl J Med* 2011;364(24):2354-5.

Emilie Karafillakisa E, Hassounaha S, Atchison B. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014; 2014.

Internet : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15003047>

Philippe Lepage, Vergisson Anne, Impact of rotavirus vaccines on rotavirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(5):547-61.

Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344(8):564-72.

Parashar UD, Orenstein WA. Editorial commentary: intussusception and rotavirus vaccination--balancing risk against benefit. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1435-7.

Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011;364(24):2283-92.

Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velazquez FR, Breuer T. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):763-8.

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.

Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 2012;307(6):598-604.

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23-33.

Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012;206(1):41-8.

Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014;370(6):503-12.

Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370(6):513-9.

## 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 van de HGR: [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 verzekerd door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door **Eric JADOUL**.

<b>BOELAERT Kristel</b>	Algemene geneeskunde	Kind en Gezin
<b>GOETGHEBUER Tessa</b>	Pediatrie	ONE
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	KCE
<b>LEPAGE Philippe</b>	Pediatrie	HUDERF
<b>MENDES DA COSTA Elise</b>	Epidemiologie	WIV-ISP
<b>MICHIELS Barbara</b>	Algemene geneeskunde	UA
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	WIV-ISP
<b>SCHELSTRAETE Petra</b>	Pediatrie	UGent
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Volksgezondheid	ULB
<b>THEETEN Heidi</b>	Vaccinologie	UA
<b>TUERLINCKX David</b>	Pediatrie	UCL
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UA
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Pediatrie	UCL
<b>VAN HERCK Koen</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UGent
<b>VANDERMEULEN Corinne</b>	Vaccinologie	KUL
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie	ULB
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Biologische standaardisatie	WIV-ISP
<b>WUILLAUME Françoise</b>	Epidemiologie	WIV-ISP

De volgende experts werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

NEELS Pieter	Vaccinologie	Consultant
VAN RANST Marc	Infectiologie	KUL

De volgende administraties/ ministeriële kabinetten werden gehoord:

BERTHELIS Nele	FAGG
BIZIMUNGU Christelle	FAGG
DHAEZE Wouter	COCOM
TOP Geert	VAZG

## I BIJLAGEN

Bijlage 1: Fiche 7 Vaccinatie tegen rotavirus <sup>3</sup>



vaccinatie tegen  
rotavirus 08072013.p

---

<sup>3</sup> Voor meer informatie wetenschappelijke basisreferenties, zie advies 9295-8883 (CSS, 2015)

## 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 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (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 40 leden van de pool van benoemde experten). 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.css-hgr.be](http://www.css-hgr.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.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).