

VACCINATIE TEGEN PNEUMOKOKKEN BIJ VOLWASSENEN

De CAPITA-studie, uitgevoerd bij immuuncompetente 65-plussers, toont dat primovaccinatie met 1 dosis van het 13-valent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (PCV13), een partieel beschermend effect heeft tegen *community-acquired pneumonia* (CAP) en tegen invasieve pneumokokkeninfecties door de pneumokokkentypen aanwezig in PCV13. De Belgische Hoge Gezondheidsraad heeft, o.a. naar aanleiding van deze studie, haar aanbevelingen over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken herzien: vaccinatie wordt nu aanbevolen tot de leeftijd van 85 jaar, en voor de primovaccinatie wordt bij alle doelgroepen sequentiële toediening van PCV13 en het 23-valent pneumokokkenvaccin (PPV23) aanbevolen. Een aantal vragen inzake pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen blijven bestaan, bv. over de impact op de mortaliteit door pneumokokkeninfectie of over de winst bij de hoogrisicopatiënten zoals patiënten met immunodpressie of asplenie. Gezien de mogelijke ernst van pneumokokkeninfecties bij hoogrisicopatiënten, blijven dezen de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij de andere doelgroepen is een afweging van de winst, de risico's en de kosten aangewezen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar. Elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, moet ook bij gevaccineerden steeds zonder uitstel adequaat worden behandeld.

Voor vaccinatie tegen pneumokokken van volwassenen zijn twee types vaccins beschikbaar: een 23-valent niet-geconjugueerd polysaccharidevaccin (PPV23; Pneumovax 23®) en een 13-valent geconjugueerd polysaccharidevaccin (PCV13; Prevenar 13®). Het 10-valent geconjugueerd polysaccharidevaccin (PCV10; Synflorix®) heeft in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) als indicatie alleen het gebruik bij kinderen tot 5 jaar.

In de Folia van januari 2014 werd gesproken over de CAPITA-studie, de eerste studie met PCV13 met klinische eindpunten bij volwassenen. Deze studie is onlangs gepubliceerd¹. Onder andere naar aanleiding van deze studie heeft de Hoge Gezond-

heidsraad (HGR) haar aanbevelingen over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken gewijzigd². De HGR heeft recent ook haar aanbevelingen over vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen en adolescenten herzien; dit advies kwam aan bod in het bericht van 29/06/15 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website.

De CAPITA-studie

De CAPITA-studie is een gerandomiseerde dubbelblinde studie met PCV13 (Prevenar 13®) uitgevoerd bij immuuncompetente volwassenen van 65 jaar of ouder die nooit eerder waren gevaccineerd tegen pneumokokken; het aandeel personen met comorbiditeit was beperkt. Ongeveer 69%

1 *N Engl J Med* 2015;372:1114-25 (doi:10.1056/NEJMoa1408544), met lezersbrieven 2015;373:91-3 (doi:10.1056/NEJMc1505366)

2 Advies « HGR 9210 », via <http://tinyurl.com/HGR-9210-vacc-pneumo-volv>

van de patiënten was tussen 65 en 75 jaar oud; ongeveer 28% tussen 75 en 85 jaar; 3,5% was ouder dan 85 jaar. Rusthuisbewoners waren uit de studie uitgesloten. De studie, gesponsord door de producent van het vaccin, werd uitgevoerd in Nederland. Patiënten kregen 1 dosis van het vaccin of placebo, en werden gemiddeld ongeveer 4 jaar opgevolgd.

- Het *primaire eindpunt* was de preventie van een eerste episode van “community-acquired pneumonia (CAP), invasief (d.w.z. gepaard met bacteriëmie) of niet-invasief (d.w.z. zonder bacteriëmie), veroorzaakt door de pneumokokkentypen aanwezig in het vaccin” (“vaccintype CAP”). Een eerste episode trad op bij 49 patiënten (ongeveer 0,1%) in de PCV13-groep (n=42.240) en bij 90 patiënten (ongeveer 0,2%) in de placebogroep (n=42.256). Dit komt neer op een preventief effect van 45,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval 21,8 tot 62,5). De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 1.031 over een periode van 4 jaar.
- Een *secundair eindpunt* was de preventie van een eerste episode van “invasieve pneumokokkeninfectie door de pneumokokkentypen aanwezig in het vaccin”. Een eerste episode trad op bij 7 patiënten in de PCV13-groep en bij 28 patiënten in de placebogroep. Dit komt neer op een preventief effect van 75% (95%-betrouwbaarheidsinterval 41,4 tot 90,8). De NNT bedroeg 2.012 over een periode van 4 jaar.
- De studie toonde geen winst op de eindpunten “niet-invasieve CAP door pneumokokken (eender welk type)” en “all cause CAP” (d.w.z. CAP door zowel pneumokokken als andere kiemen). Een

uitspraak over het effect op de mortaliteit door CAP was niet mogelijk (te gering aantal fatale gevallen). Er werd evenmin een effect op de totale mortaliteit gezien.

- Ongewenste effecten in de groep van de gevaccineerde patiënten betroffen lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats), en - minder frequent - systemische reacties (vooral spierpijn en moeheid, zelden koorts).

De wijzigingen in de vaccinatiefiche van de HGR

De wijzigingen zijn als volgt.

- Uitbreiding van de leeftijdsgrens voor vaccinatie tot 85 jaar (voordien tot 75 jaar).
- Wijziging van het vaccinatieschema.
 - Voor de primovaccinatie wordt nu bij de drie doelgroepen [dit zijn: (1) “hoogrisicopatiënten” van 19-85 jaar (bv. patiënten met immunodepressie of asplenie), (2) volwassenen met comorbiditeit van 50-85 jaar en (3) gezonde personen tussen 65 en 85 jaar] 1 dosis PCV13 aanbevolen, gevolgd door - minstens 8 weken later - 1 dosis PPV23. Voordien werden bij de gezonde personen ouder dan 65 jaar twee opties voorgesteld: ofwel enkel 1 dosis PCV23, ofwel toediening van 1 dosis PCV13 gevolgd door 1 dosis PCV23.
 - Bij de personen die in het verleden reeds gevaccineerd werden met PPV23 is het advies niet gewijzigd: éénmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
- Bij de 50-plussers met comorbiditeit en bij de gezonde 65-plussers wordt geen rappel meer aanbevolen (voordien een éénmalige rappel met PPV23). Bij de

“hoogrisicopatiënten” is het advies niet gewijzigd: een rappel om de 5 jaar met PPV23.

Commentaar van het BCFI

- Met de CAPITA-studie is er voor het eerst aangetoond dat vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken (met name met het geconjugueerd vaccin PCV13) niet enkel beschermt tegen invasieve pneumokokkeninfecties, maar ook tegen pneumokokkengeïnduceerde *community-acquired pneumonia* (CAP) door pneumokokkentypes in het vaccin. Voor PPV23 is een beschermend effect enkel aangetoond voor invasieve pneumokokkeninfecties, niet voor CAP.

- Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is slechts partieel en enkel gericht tegen de pneumokokkentypes aanwezig in het vaccin. Daarenboven is een winst op de mortaliteit door pneumokokkeninfectie of op de incidentie van CAP door eender welke oorzaak niet aangetoond.

- Ook na de CAPITA-studie ontbreekt goede evidentie over de bescherming van PCV13 en PPV23 bij patiënten met belangrijke comorbiditeit en bij de “hoogri-

sicopatiënten” (bv. patiënten met asplenie of met immunodepressie). De “hoogrisicopatiënten” blijven echter wel de prioritaire doelgroep voor vaccinatie, ook al zullen de immuunrespons en de beschermingsduur mogelijk verminderd zijn. Bij de andere doelgroepen, en zeker bij de gezonde 65-plussers, dienen bij de beslissing tot vaccinatie de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn alle elementen niet altijd beschikbaar.

- PCV13 en PPV23 dekken samen een belangrijk deel van de stammen verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen in België (85% van de gevallen op basis van cijfers in de periode 2009-2011³). Epidemiologische opvolging blijft echter belangrijk aangezien verschuiving van pathogene stammen en toename van infecties door serotypen die niet in de vaccins aanwezig zijn, is gerapporteerd bij kinderen gevaccineerd met geconjugueerde pneumokokkenvaccins (“serotype-vervanging”).

- Elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, moet ook bij gevaccineerden steeds zonder uitstel adequaat worden behandeld.

3 *Euro Surveill.* 2014;19(31):pii=20869 (via www.eurosurveillance.org)

ERRATUM

In de rubriek “Recente informatie” van de Folia van april 2015 is er een fout bij de dosis van de associatie bismut + metronidazol + tetracycline (Tryplera®, hoofdstuk 3.1.3.). De dosis dient als volgt te worden gelezen: 3 capsules 4 maal per dag, d.w.z.

12 capsules per dag (overeenkomend met een dagdosis van **1.680 mg bismutsubcitraat** (= 480 mg bismutoxide), 1,5 g metronidazol en 1,5 g tetracycline) gedurende 10 dagen.