

Opvolgrapport
Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering
Preventie van ernstige Pneumokokkeninfecties bij volwassenen

Conclusie van deze opvolging

Op basis van deze literatuurgegevens blijven alle sleutelboodschappen van de aanbeveling behouden. **We voegen enkel als sleutelboodschap toe: Bij patiënten met chronische aandoeningen die aanleiding hebben gegeven tot het toedienen van het pneumokokkenvaccin is hervaccinatie om de 5 tot 7 jaar aangewezen.** Deze sleutelboodschap wordt toegevoegd ter vervolledigen van de aanbeveling. Ze is niet gebaseerd op bijkomende evidentie. Ze sluit aan bij de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad van België alsook bij de aanbeveling van de Gezondheidsraad in Nederland.

1. INLEIDING

1.1. Achtergrond

Dit is het eerste opvolgrapport van de aanbeveling “Preventie van ernstige pneumokokkeninfecties bij volwassenen”.

1.2. Doelstelling

Opzet van het opvolgrapport is na te gaan of er belangrijke nieuwe en degelijke nationale en internationale publicaties zijn die:

- een vervroegde herziening van de aanbeveling nodig maken;
- geen vervroegde herziening nodig maken, maar wel een nuancering in de kernboodschappen van de aanbeveling aanbrengen;

2. PROCEDURE

2.1. Literatuuronderzoek

Er werd gezocht naar systematische reviews, meta-analyses en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gepubliceerd vanaf november 2003 (einddatum van de vorige zoekactie).

Geraadpleegde databanken via CEBAM:

- The Cochrane Library
- Medline
- Clinical Evidence.

2.2. Selectie en kwaliteitsbeoordeling

Aan de hand van de titels van de literatuuropbrengst selecteerden we de “te lezen abstracts” op basis van hun relevantie voor het thema.

De nagelezen abstracts werden weerhouden op basis van de relevantie voor de kernboodschappen van de aanbeveling. Van de geselecteerde abstracts werden de volledige artikels opgevraagd.

Als de besluitvorming niet overeenstemt met de kernboodschappen van de aanbeveling wordt het artikel beoordeeld aan de hand van bijkomende criteria:

- Interne validatie aan de hand van een scorelist (checklist van Dutch Cochrane);
- Kwantificering van de parameters, waardoor het belang van de studie duidelijk wordt.

2.3. Advies met betrekking tot de aanbeveling

Een gefundeerd advies over de noodzaak om te aanbevelingen te herzien of niet te veranderen zal geformuleerd worden aan de commissie aanbevelingen.

3. LITERATUURONDERZOEK

3.1. Cochrane Library

Zoekactie november 2008. De Cochrane Library biedt de mogelijkheid te zoeken per topic. Er werd gezocht op de volgende sleutelwoorden: "Pneumococcal vaccine".

Topic omvat meta-analyses of systematische reviews.

We doorzochten deze artikels op updates van systematische Cochrane Reviews en nieuwe systematische reviews gepubliceerd na 1 november 2003 die in de aanbeveling nog niet opgenomen werden. HITS: er waren 12 hits waarvan 5 artikels weerhouden werden.

3.2. Medline

We voerden een zoekactie uit in Pubmed in december 2008 met sleutelwoord "Pneumococcal vaccine".

Type publicaties:

meta-analyses en RCT's

Limits:

Publication date range: tussen november 2003 en december 2008

Adults

Hits:

met deze zoekterm en limieten werden er 36 artikels gevonden waarvan 3 weerhouden werden

Reden voor exclusie: Geen klinische uitkomstmaten, Bij kinderen uitgevoerd, Geconjugerd pneumokokkenvaccin, Fase 1 RCT's.

3.3. Clinical Evidence

Via CEBAM – virtuele bibliotheek

Clinical Evidence –

Zoekterm: community acquired pneumonia

Laatst bezocht op 22 januari 2009

4. TOEPASBAARHEID VAN DE AANBEVELING

4.1. Bevindingen uit de literatuur

4.1.1. Effectiviteit van het vaccin

Sleutelboodschap: In de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties heeft het 23-valent pneumokokkenvaccin een gemiddelde effectiviteit van 50 %. Er is nog geen bewijs van effect op pneumokokkenpneumonie bij risicogroepen.

Referentie	Publicatietype	Onderzoeksvraag	Conclusie
Moberley S, et al. ¹	Meta-analyse	Wat is de doeltreffendheid van het polysaccharide pneumokokkenvaccin in het voorkomen van ziekte en sterfte bij volwassenen?	Doeltreffendheid van 50% in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte bij gezonde volwassenen. Geen doeltreffendheid aangetoond in het voorkomen van pneumonie van alle oorsprong bij gezonde volwassenen in de Westerse wereld. Geen doeltreffendheid aangetoond in het voorkomen van sterfte (alle oorzaken) bij volwassenen in de westerse wereld.
Conaty S, et al. ²	Meta-analyse van observationele studies	Wat is de doeltreffendheid van het PPV bij volwassenen in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie van alle oorsprong?	Invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen – observationele studies: - Geschatte vaccin doeltreffendheid bij volwassenen bedraagt 53%. - Geschatte doeltreffendheid bij risicogroepen (ouderen ≥ 65 j, diabetes mellitus, alcoholisme, chronische longaandoeningen, dialysepatiënten, congestief hartfalen) bedraagt 55%. Invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen – RCT's: Effectiviteit voor het vaccin is niet aangetoond (geen significante resultaten, brede betrouwbaarheidsintervallen). All-cause pneumonie – observationele studies: Vaccin effectiviteit van 35% maar geen significante resultaten. All-cause pneumonie – RCT's: Geen effectiviteit aangetoond.
Melegaro A, et al. ³	Meta-analyse van RCT's en quasi RCT's	Wat is de doeltreffendheid van het PPV-vaccin bij ouderen (+65 j) in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte en pneumokokkenpneumonie?	Ouderen +65 jaar: - De doeltreffendheid van het vaccin tegen invasieve pneumokokkeninfecties is niet bewezen vermits geen significante daling van het aantal gevallen in de gevaccineerde groep. - Doeltreffendheid van het vaccin tegen pneumokokkenpneumonie is niet bewezen vermits geen significante reductie in het aantal gevallen

			Ouderen met hoogrisicoaandoeningen: - Doeltreffendheid van het vaccin tegen invasieve pneumokokkenziekte bij hoogrisicopersonen ouder dan 65 is niet aangetoond. - Doeltreffendheid van het vaccin tegen pneumokokkenpneumonie bij hoogrisicopersonen ouder dan 65 is niet aangetoond.
Clinical Evidence		Wat zijn de effecten van interventies om pneumonie in de maatschappij te voorkomen?	Toediening van het influenzavaccin aan personen boven 65 jaar is waarschijnlijk nuttig in het voorkomen van pneumonie in de ambulante setting. Toediening van het pneumokokkenvaccin aan gezonde volwassenen is waarschijnlijk niet nuttig in het voorkomen van pneumonie.

4.1.2. Doelgroepen vaccinatie

Sleutelboodschap: Vaccinatie is aanbevolen bij patiënten met functionele of anatomische asplenie, wegens sterk verhoogde kans op fulminant verlopende pneumokokkeninfectie. De huisarts neemt het initiatief tot vaccinatie en bewaakt de vaccinatiestatus.

Bespreek de mogelijkheid tot vaccinatie bij patiënten met verhoogde kans op invasieve pneumokokkeninfecties, dit wil zeggen:

- **Patiënten vanaf 50 jaar met:**
 - chronische cardiovasculaire aandoeningen,
 - chronische longaandoeningen (niet astma),
 - alcoholmisbruik.
- **Patiënten vanaf 65 jaar**

Referentie	Publicatietype	Onderzoeksvraag	Conclusie
Sheikh A, et al. ⁴	Meta-analyse	Wat is de effectiviteit van pneumokokkenvaccins in het voorkomen van morbiditeit en mortaliteit bij asthmatici?	Slechts 1 kleine studie bij kinderen tussen 2 en 6 jaar van slechte kwaliteit: zeer beperkte evidentie voor het gebruik van pneumokokkenvaccins bij asthmatici.
Moberley S, et al. ¹	Meta-analyse	Wat is de doeltreffendheid van polysaccharide pneumokokkenvaccin in het voorkomen van ziekte en sterfte bij volwassenen?	De meta-analyse van RCT's heeft geen effect aangetoond in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte bij personen met chronische ziekten in de westerse wereld. Te kleine studiegroepen kunnen hiervan de oorzaak zijn. De meta-analyse van de case-control- en cohortstudies toont een effectiviteit aan in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte bij immunocompetente volwassenen en immunocompetente ouderen van +/- 50%.

Granger R, et al. ⁵	Meta-analyse – systematic review (geen pooling mogelijk voor 1 ^e uitkomstmaat: acute exacerbatiereductie)	Wat is de veiligheid en effectiviteit van het PPV op het voorkomen van acute exacerbaties, episodes van pneumonie, hospitalopnames, bijwerkingen van behandeling, handicap, veranderingen in longfunctie, mortaliteit en kosteneffectiviteit bij patiënten met COPD?	ER is geen effectiviteit aangetoond van het PPV-vaccin in het voorkomen van morbiditeit (acute exacerbaties, pneumonie) of mortaliteit bij COPD-patiënten. Er is nood aan grote RCT's om de effectiviteit van het vaccin bij COPD-patiënten aan te tonen.
Alfageme I, et al. ⁶	RCT	Wat is de doeltreffendheid van het PPV-vaccin in het voorkomen van door radiografie bevestigde pneumonie in COPD-patiënten?	Er is geen significante daling in het aantal gevallen van pneumonie na vaccinatie. In een subgroepanalyse werd een effectiviteit gevonden van 76% bij patiënten jonger dan 65 jaar (post-hoc analyse). In een subgroepanalyse bij patiënten met ernstig COPD (FEV1<40%) werd een niet-significante effectiviteit gevonden van 48%. Bij jongere personen was de effectiviteit wel significant (post-hoc subgroepanalyse).
Chang CC, et al. ⁷	Meta-analyse	Wat is de doeltreffendheid van pneumokokkenvaccins bij kinderen en volwassenen met bronchiëctasieën in het voorkomen van ernst en frequentie van exacerbaties en in het voorkomen van vermindering van de longfunctie?	Er werden geen studies gevonden die een antwoord kunnen geven op deze vraag. Er is geen evidentie voorhanden die het routinematig vaccineren van kinderen of volwassenen met bronchiëctasieën met pneumokokkenvaccins ondersteunt.

4.1.3. Hervaccinatie

Sleutelboodschap: Hervaccinatie bij 1) splenectomiepatiënten: na 5 jaar; 2) patiënten boven 65 jaar: eenmalig na 5 jaar.

Geen studies van RCT of meta-analyse niveau gevonden. De aanbevelingen zijn gebaseerd op wat door andere richtlijnen wordt voorgesteld.

Referentie	Publicatietype	Onderzoeksvraag	Conclusie
Centers of Disease Control and Prevention (CDC) ⁸	Richtlijn	Wanneer hervaccinatie?	Eénmalige hervaccinatie na 5 jaar bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie of nefrotisch syndroom, bij functionele of anatomische asplenie (bijv. sickle cell of splenectomie) of bij personen met immunosuppressie. Personen ouder dan 65 jaar eenmalige hervaccinatie indien vorige dosis meer dan 5 jaar geleden werd toegediend en voor de leeftijd van 65 jaar.

Hoge Gezondheidsraad België ⁹	Richtlijn	Wanneer hervaccinatie?	Hervaccinatie elke 3 tot 5 jaar is geïndiceerd voor patiënten met functionele asplenie of na splenectomie: - Bij patiënten met chronische aandoeningen is hervaccinatie om de 5 tot 7 jaar aangewezen. - Bij personen ouder dan 65 jaar wordt aanbevolen om éénmalig te hervaccineren na 5 tot 7 jaar. - Er zijn momenteel onvoldoende wetenschappelijke gegevens in verband met verdere hervaccinaties in deze patiëntengroep.
Gezondheidsraad Nederland ¹⁰	Richtlijn	Wanneer hervaccinatie?	Bij al die personen bij wie tot vaccinatie wordt overgegaan, zou overwogen moeten worden om om de vijf jaar te revaccineren indien het risico dan nog onverminderd aanwezig is. Over het dan toe te dienen vaccintype is op dit moment nog geen aanbeveling te geven. Revaccinatie wordt met name sterk aanbevolen voor personen met een chirurgische of functionele asplenie. Bij 1/3de tot de helft van de personen die een splenectomie hebben ondergaan, blijkt zo'n snelle daling van de antistoftiter op te treden dat na vijf tot tien jaar een revaccinatie wenselijk is. Ook bij patiënten met nierziekten (nefrotisch syndroom, niertransplantatie) ziet men een snelle daling in de antistoftiter. Dit is ook vaak het geval bij hiv, ziekte van Hodgkin, hemodialyse, systemische Lupus erythematosus. In al deze gevallen kan revaccinatie binnen vijf jaar overwogen worden. Personen die een splenectomie hebben ondergaan, reageren goed op revaccinatie elk twee jaar. Behalve voor patiënten die splenectomie hebben ondergaan is de effectiviteit van revaccinatie nauwelijks onderzocht.

4.2. Interpretatie voor de aanbeveling(en)

Er zijn geen wijzigingen in de aanbevelingen voor het gebruik van het polysaccharide pneumokokkenvaccin. Er werd sinds de eerste versie van deze aanbeveling 1 bijkomende RCT gedaan over het gebruik van het vaccin bij risicogroepen (Alfageme, et al⁶). Ook deze trial slaagt er niet in om het bewijs van effectiviteit van het vaccin ter preventie van pneumonie te leveren.

De doeltreffendheid van het vaccin bij ouderen en risicogroepen in het voorkomen van invasieve pneumokokkenziekte is gebaseerd op de meta-analyse van observationele studies. De doeltreffendheid van het vaccin bij ouderen en risicogroepen in het voorkomen van pneumonie is nog steeds niet aangetoond.

Op basis van deze literatuurgegevens blijven alle sleutelboodschappen van de aanbeveling behouden. We voegen enkel als sleutelboodschap toe:

Bij patiënten met chronische aandoeningen die aanleiding hebben gegeven tot het toedienen van het pneumokokkenvaccin is hervaccinatie om de 5 tot 7 jaar aangewezen.

Deze sleutelboodschap wordt toegevoegd ter vervolledigen van de aanbeveling. Ze is niet gebaseerd op bijkomende evidentie. Ze sluit aan bij de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad van België alsook bij de aanbeveling van de Gezondheidsraad in Nederland.

Perspectieven

De plaats van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin bij volwassenen wordt momenteel onderzocht. Er zijn reeds enkel fase 1-studies gedaan, maar momenteel nog geen publicaties met klinische eindpunten. Mogelijk zal er in de toekomst gewerkt worden met gemengde schema's van zowel het geconjugeerde vaccin als het polysaccharide vaccin. Van zodra hierover meer gegevens beschikbaar komen dringt een volledige herziening van deze aanbeveling zich op.

5. LITERATUUR

¹ Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.

² Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22(23-24):3214-24.

³ Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):353-63.

⁴ Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 1. John Wiley & Sons, Ltd Chichester.

⁵ Granger R, Walters J, Poole PJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 4. John Wiley & Sons, Ltd Chichester.

⁶ Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-95. Comment in: *Thorax* 2006;61(3):183-4.

⁷ Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd Chichester.

⁸ www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641-Immunizationa1.htm

⁹ Herziene fiche - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen (2007).
https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAP PARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1_MENU/ADVIEZENENAAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAAANBEVELINGEN1_DOCS/VV%20FICHE%20PNEUMOKOKKEN_0.PDF

¹⁰ Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Nr 2003/10, Den Haag, 18 augustus 2003.