

Inleiding

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 93 antigeentypes. Er bestaan 2 geregistreerde vaccins voor volwassenen: het 23-valente polysaccharide vaccin (PPV23) en het 13-valente conjugaatvaccin (PCV13). Het 7-valente en 10-valente conjugaatvaccin zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij kinderen.

Pneumokokkenepidemiologie bij de volwassenen

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 (35 tot 50 per 100.000 per jaar) en bij patiënten met chronische aandoeningen. Twee derde van alle pneumokokkenbacteriëmieën komt voor bij personen ouder dan 50 jaar.

De mortaliteit van pneumokokkenbacteriëmie bedraagt 20 % bij 65-jarigen en 40 % bij 85-plussers.

Het PCV13 en PPV23 bevatten de antigeentypes van 64.7 en 53 % respectievelijk 90.9 en 88.7 % van de pneumokokkenbacteriëmie isolaten van personen ouder dan 50 jaar in België in respectievelijk de jaren 2011 en 2013.

Bij invasieve pneumokokkeninfecties nam de prevalentie van kapseltypes die vervat zijn in het PCV13 en niet in het PCV7 (vooral serotype 19A en 7F) sinds het gebruik van het PCV7 bij kinderen toe. Ook voor kapseltypes die vervat zijn in het PPV23 maar niet in PCV13 (vooral serotype 12F en 22F) werd zowel bij kinderen als volwassenen een toename vastgesteld in België als het buitenland. In de periode na introductie van PCV13 bij kinderen (september 2011) nam de prevalentie van de PCV13 serotypes 1, 7F en 19A duidelijk af maar met een stijging van niet-PCV13 serotypes 8 en 12F.

Resistentie

De resistentie van de pneumokok tegen antibiotica is stabiel maar blijft belangrijk. In 2013 vertoonden 10.8% van de pneumokokken een verminderde gevoeligheid voor penicilline (MIC > 0,06 mg/l); 12.8 % van deze stammen met verminderde gevoeligheid hadden een MIC voor penicilline van meer dan 1 mg/l. In 2013 had 0.1 % van de stammen een verminderde gevoeligheid voor de derde-generatie cefalosporines (MIC > 1 mg/l). De resistentie tegen tetracycline bedroeg 23.8 %. De prevalentie van erythromycineresistentie was 24.1 % met een quasi volledige kruisresistentie met alle neo-macroliden en clindamycine. De resistentie tegen het fluorochinolone levofloxacin bedroeg 0.5%.

Vaccinatie

Het 23-valente polysaccharidevaccin (PPV23)

1. Het vaccin

Het PPV23 is een mengsel van kapselpolysacchariden 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.



2. Registratie

Het PPV23 is geregistreerd ter preventie van pneumonieën of andere systemische infecties veroorzaakt door pneumokokken, waarvan de serotypes in het vaccin zijn opgenomen, bij personen vanaf de leeftijd van twee jaar die een verhoogd risico hebben op een pneumokokkeninfectie.

3. Immunogeniciteit

Alhoewel niet alle componenten van het PPV23 even immunogeen zijn, worden bij gezonde volwassenen en ouderen antistofconcentraties bereikt die tot 5 jaar na toediening afdoende zijn. Bij kwetsbare ouderen en hoogbejaarden (> 80 jaar) en bij patiënten met een immuunstoornis is de antistofrespons lager en dalen de antistofconcentraties sneller.

4. Effectiviteit

1. Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte

Er is consistente evidentie van grote retrospectieve *case-control* en cohort-studies dat het PPV23 ongeveer 50 % protectie biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties bij gezonde ouderen tussen 65 en 80 jaar.

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.

De 17 beschikbare meta-analyses bevestigen het effect tegen invasieve pneumokokkenziekte bij gezonde volwassenen, maar niet bij kwetsbare ouderen en populaties met een verhoogd risico.

2. Bescherming tegen niet-bacteriële pneumonie

De observationele en de gerandomiseerde studies evenals de meta-analyses kunnen geen protectie aantonen van het PPV23 tegen niet-bacteriële pneumonie.

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=en>

6. Bijkomende aanbevelingen

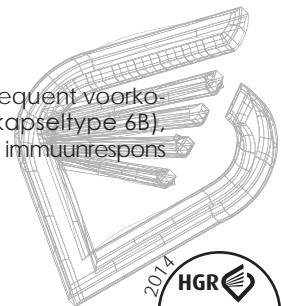
Het PPV23 kan gelijktijdig met het griepvaccin toegediend worden.

Het 13-valente conjugaat vaccin

1. Het vaccin

Het PCV13 is een mengsel van kapselpolysacchariden 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.



2. Registratie

Het PCV13 werd door de Europese autoriteiten geregistreerd voor volgende indicatie: actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, met inbegrip van meningitis en bacteriële pneumonie, veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen van 18 jaar en ouder (en uiteraard bij zuigelingen en jonge kinderen). Na bekend worden van de resultaten van de CAPITA studie (zie verder) werd aanvullend de indicatie "preventie van community-acquired pneumokokkenpneumonie" aan de Europese autoriteiten voorgelegd.

3. Immunogeniciteit

De functionele antistoftiters na vaccinatie met het PCV13 waren, al naargelang het kapseltype, vergelijkbaar tot significant hoger dan na vaccinatie met het polysaccharidevaccin, en dit bij patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met chronische onderliggende aandoeningen. Ook bij ouderen zonder kwetsbaarheid (*frailty*) was er een goede antistofrespons, onafhankelijk van de leeftijd. Bij ouderen met kwetsbaarheid was de antistofrespons geringer. Bij patiënten 70 jaar of ouder al dan niet met comorbiditeit die vroeger gevaccineerd waren met het polysaccharidevaccin werd een betere antistofrespons bekomen na revaccinatie met het PCV13 dan na revaccinatie met het polysaccharidevaccin. Revaccinatie met het PCV13 of met het PPV23 na vroegere vaccinatie met het PCV13 resulteerde in hogere antistoftiters dan deze bekomen na de primovaccinatie.

De drempelwaarde van protectieve antistofconcentraties en de klinische betekenis van de lagere antistoftiters bij hervaccinatie na een vroegere vaccinatie met het PPV23 zijn niet gekend.

Noodzaak tot revaccinatie met het PCV13 wordt momenteel nog bestudeerd, evenals het geschikte tijdstip.

4. Effectiviteit

Onderzoek naar klinische bescherming door het PCV13 werd door de Europese en Amerikaanse autoriteiten niet opgelegd voor registratie van het PCV13.

Wel werd door de Amerikaanse en Europese instanties gevraagd om een aanvullende effectiviteitsstudie te verrichten van het PCV13 in de preventie van pneumokokkenpneumonie bij volwassenen. Een grote prospectieve studie (de CAPITA studie) bestudeerde de effectiviteit van het PCV13 in de protectie tegen community-acquired pneumokokkenpneumonie en invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen ouder dan 65 jaar.

In afwachting van de volledige publicatie werd in een mondelinge mededeling tijdens een internationaal congres (ISPPD 2014) een effectiviteit gerapporteerd van 46% voor pneumokokkenpneumonie door vaccin-serotypes en van 75% voor invasieve pneumokokkeninfecties door vaccin-serotypes. Deze effectiviteit werd gedocumenteerd voor de leeftijdsgroepen 65 tot 75 jaar en 75 tot 85 jaar. Bij zuigelingen en kinderen werd klinische werkzaamheid van de beschikbare conjugaatvaccins aangetoond in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties, pneumonie en otitis media.

Tevens had vaccinatie met conjugaatvaccins een invloed op keeldragerschap met de vaccin-serotypes, waardoor in de niet-conjugaat gevaccineerde populatie een protectieve groepsimmuniteit waarneembaar was.



Vervanging van vaccin-serotypes uit de conjugaatvaccins door niet-vaccin serotypes ("replacement" genoemd) wordt waargenomen bij gevaccineerde en niet-gevaccineerde personen. De invloed van replacement op de globale incidentie, morbiditeit en antibioticaresistentie van pneumokokkeninfecties wordt door jaarlijkse surveillantiestudies opgevolgd.

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. Bijwerkingen waren niet frequenter bij volwassenen die eerder gevaccineerd waren met het conjugaat- of polysaccharidevaccin.

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

6. Bijkomende aanbevelingen

Wanneer het gebruik van beide vaccins (PPV23 en PCV13) overwogen wordt, verdient het aanbeveling om eerst het PCV13 toe te dienen omwille van de hyporesponsiviteit na eerdere vaccinatie met PPV23. Een tijdsinterval van minstens 8 weken wordt in acht genomen tussen vaccinatie met het PCV13 en het PPV23.

Indien de patiënt reeds een vaccinatie met het PPV23 had gekregen wordt een tijdsinterval van minstens 1 jaar in acht genomen alvorens te vaccineren met het PCV13.

Het PCV13 mag gelijktijdig met het influenzavaccin toegediend worden. De antistoftiters tegen het griepvirus zijn vergelijkbaar, deze tegen sommige pneumokokken antigeentypes lager bij gelijktijdige toediening van beide vaccins, hoewel er geen verschil is in opsonofagocytose activiteit.

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 tenzij PPV23 werd toegediend tijdens het voorbije jaar.

1. Doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen

1. Volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- 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 de HGR fiche nr. 8561: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en volwassenen".
- Volwassenen met anatomische en/of functionele asplenie, sickle cell disease of een hemoglobinopathie.
- Volwassenen met lek van cerebrospinaal vocht of een cochleair implantaat.



2. Volwassenen met comorbiditeit

- Chronisch hartlijden
- Chronisch longlijden of rokers
- Chronisch leverlijden of ethylabusus
- Chronisch nierlijden

3. Gezonde personen van 65 jaar of ouder

2. Vaccinatieschema

1. Volwassenen van 19 tot 85 jaar met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- Primo-vaccinatie: PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren
- Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23: Eenmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na laatste PPV23
- Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren
- Bijkomende aanbevelingen: zie fiche HGR nr. 8757: "Vaccinatie-aanbevelingen ter voorkoming van *S. pneumoniae* infecties bij kinderen met verhoogd risico op invasieve pneumokokkenziekte (IPZ)"

2. Volwassenen van 50 tot 85 jaar met comorbiditeit en gezonde personen tussen 65 en 85 jaar

- Primo-vaccinatie: PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23: Eenmalige vaccinatie met enkel PCV13, minstens 1 jaar na laatste PPV23
- *Booster*: te beoordelen in functie van bijkomende gegevens en de epidemiologie over 5 jaar

3. Volwassenen ouder dan 85 jaar

- Momenteel zijn er weinig gegevens over het effect van pneumokokken vaccinatie boven de leeftijd van 85 jaar. Op individuele basis, waarbij het risico op een pneumokokkeninfectie en de inschatting van het immuunantwoord op het vaccin in overweging genomen worden, kan de behandelende arts een persoon ouder dan 85 jaar vaccineren volgens het schema voorgesteld onder 2).

