



Effectiviteit van duale vaccinatie tegen influenza en pneumokokken

Referentie

Yin M, Huang L, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:653-63. DOI: 10.1080/14760584.2018.1495077

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

In Minerva hebben we reeds verschillende besprekingen gewijd aan de effectiviteit en de doeltreffendheid van pneumokokkenvaccins bij gezonde oudere volwassenen, bewoners van woonzorgcentra en COPD-patiënten. Bij gezonde relatief jonge thuiswonende bejaarden was het 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin (PCV13) bovenop een griepvaccin effectief tegen pneumonie veroorzaakt door pneumokokken van het vaccintype, maar kon er geen effect aangetoond worden tegen alle pneumonieën of tegen sterfte als gevolg van een pneumonie (1,2). Bij hoogbejaarde (gemiddelde leeftijd 85 jaar) bewoners van woonzorgcentra was een 23-valent pneumokokkenvaccinatie bovenop een jaarlijkse influenzavaccinatie effectief tegen pneumonie en sterfte door pneumokokkenpneumonie (3,4). Het 23-valent pneumokokkenvaccin verminderde het risico van pneumonie en acute exacerbatie bij patiënten met matig ernstig COPD (5,6).

Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat influenza- en pneumokokkeninfecties aan elkaar gelinkt zijn: het doormaken van influenza vermindert de immuniteit tegen pneumokokkeninfecties (7). Vandaar de rationale om zowel tegen influenza als tegen pneumokokkeninfecties te vaccineren.

Een nieuwe systematische review onderzocht bij personen ouder dan 50 jaar de verschillen in effectiviteit tegen pneumonie, pneumokokkenpneumonie, influenza, hospitalisatie en sterfte tussen een pneumokokken- plus influenzavaccin versus alleen een pneumokokken- of alleen een influenzavaccin of geen van beiden (8). Men includeerde in de systematische review zowel RCT's als prospectieve en retrospectieve cohortstudies. In de RCT's werden beide vaccins op hetzelfde moment gegeven. De CAPITA-RCT, die we in Minerva reeds besproken hebben (1,2), werd niet opgenomen. Nochtans kregen alle deelnemers in deze studie een influenzavaccin, maar werd PCV13 niet op hetzelfde moment toegediend. Het is onduidelijk in hoeverre in de observationele studies gelijktijdige toediening plaatsvond vermits het pneumokokkenvaccin maar om de 5 jaar en het influenzavaccin jaarlijks gegeven moet worden.

- Vergeleken met alleen een influenzavaccinatie zag men met duale toediening een effectiviteit van 15% (95% BI van 4 tot 24%) tegen pneumonie en van 19% (95% BI van 6 tot 30%) tegen totale mortaliteit. Er kon echter geen effectiviteit tegen pneumokokken-pneumonie aangetoond worden. Mogelijk kan dit door een tekort aan power verklaard worden.
- Vergeleken met alleen een pneumokokkenvaccin was de effectiviteit van het samen toedienen van een influenza- en een pneumokokkenvaccin 24% (95% BI van 16 tot 31%) tegen pneumonie en 28% (95% BI van 13 tot 40%) tegen totale mortaliteit.
- Vergeleken met placebo of geen vaccin was de effectiviteit van duale vaccinatie 29% (95% BI van 14 tot 42%) tegen pneumonie, 38% (95% BI van 25 tot 49%) tegen totale mortaliteit, 35% (95% BI van 22 tot 46%) tegen influenza en 18% (95% BI van 6 tot 29%) tegen hospitalisatie.

De resultaten komen overeen met een andere meta-analyse waarbij influenzavaccinatie alleen vergeleken werd met de combinatie van een influenza- en een pneumokokkenvaccinatie bij ouderen >65 jaar (9). Hier was de effectiviteit van duale vaccinatie 16,5% (95% BI van 3,9% tot 28,2%) tegen pneumonie en 22,9% (95% BI van 15,8% tot 29,3%) tegen totale sterfte.

Opvallend in de systematische review van Yin et al. was de grote klinische heterogeniteit tussen de studies. Verschillende jaren/griepseizoenen werden bij elkaar opgeteld. Opvolging gebeurde in sommige studies enkel tijdens de griepperiode terwijl men in andere studies ook naar de rest van het jaar keek. Er werden verschillende influenza- en pneumokokkenvaccins gebruikt en met elkaar vergeleken. Men includeerde zowel RCT's als observationele studies in één meta-analyse zonder rekening te houden met het risico van bias bij observationeel onderzoek. Er zijn

overigens weinig RCT's uitgevoerd en het aantal deelnemers in deze RCT's vertegenwoordigt slechts een fractie van het aantal deelnemers in de cohortstudies. Hierdoor is het gewicht van de RCT's in de meta-analyse eerder klein en zijn de meeste vergelijkingen niet gerandomiseerd. Deze meta-analyse kan dan ook best beschouwd worden als een pooling van cohortstudies met alle bias daaraan verbonden. Zo blijkt uit de afzonderlijke meta-analyses dat sterfte vooral is opgevolgd via cohortonderzoek terwijl RCTs' vooral het effect op pneumonie onderzochten. Een **healthy user effect** in cohortstudies kon tot een overschatting van het effect op sterfte geleid hebben.

Besluit

Deze meta-analyse van matige methodologische kwaliteit toont aan dat een pneumokokkenvaccin best samen met een jaarlijks influenzavaccin wordt toegediend om voldoende effectief te zijn tegen pneumonie en totale sterfte.

Voor de praktijk

Risicogroepen zoals ouderen (>65 jaar) en personen met comorbiditeit worden in de eerste plaats best jaarlijks gevaccineerd tegen influenza. Daarnaast kan een pneumokokkenvaccinatie overwogen worden als er een verhoogde vatbaarheid bestaat voor ernstige pneumokokkeninfecties nog volgens de richtlijnen van de Hoge Gezondheidsraad (11,12). De hier besproken studie toont aan dat een pneumokokkenvaccinatie zonder griepvaccinatie weinig zin heeft.

Referenties

1. Michiels B. Effectiviteit van een 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin bij gezonde 65-plussers. Minerva bondig 15/10/2015.
2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544
3. Michiels B. Pneumokokkenvaccinatie van rusthuisbewoners. Minerva bondig 26/10/2010.
4. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004. DOI: 10.1136/bmj.c1004
5. Aerssens A. Pneumokokkenvaccinatie ter preventie van pneumonie bij COPD-patiënten. Minerva bondig 15/03/2018.
6. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4
7. Walter ND, Taylor TH, Shay DK, et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;50:175-83. DOI: 10.1086/649208
8. Yin M, Huang L, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:653-63. DOI: 10.1080/14760584.2018.1495077
9. Zhang YY, Tang XF, Du CH, et al. 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;12:3056-64. DOI: 10.1080/21645515.2016.1221552
10. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgriep (2019-2020). HGR advies 9531. Url: <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9531-vaccinatie-tegen-griep>
11. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokken (2014). HGR advies 9210 (in herziening). Url: <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9210-vaccinatie-tegen-pneumokokken-volwassenen>
12. Pneumonie. Ebrpractinenet. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 20/03/2017. Laatste contextnazicht: 14/04/2019.