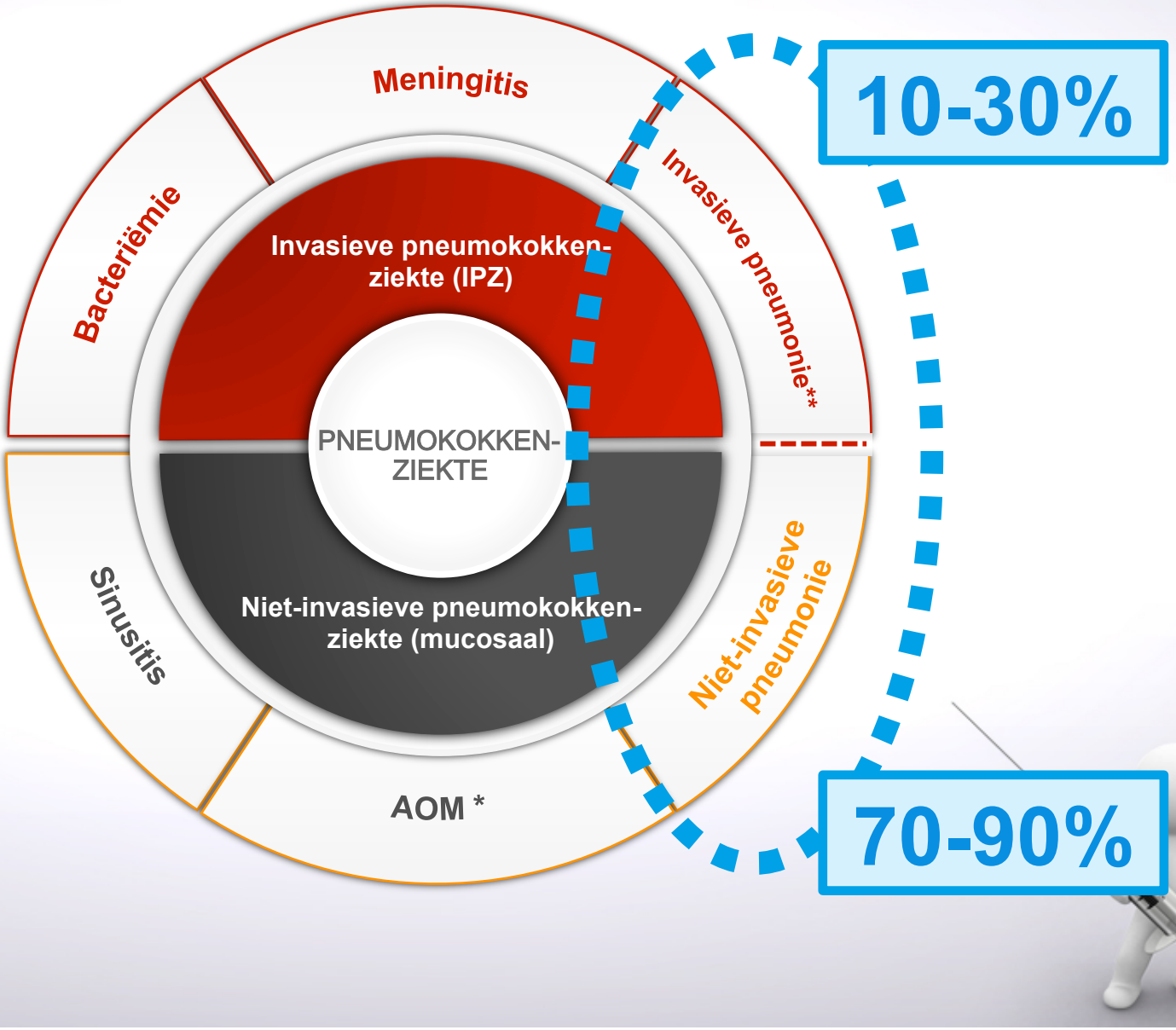
18 oktober 2014

Infecties met *S. pneumoniae*:

van behandeling tot preventie

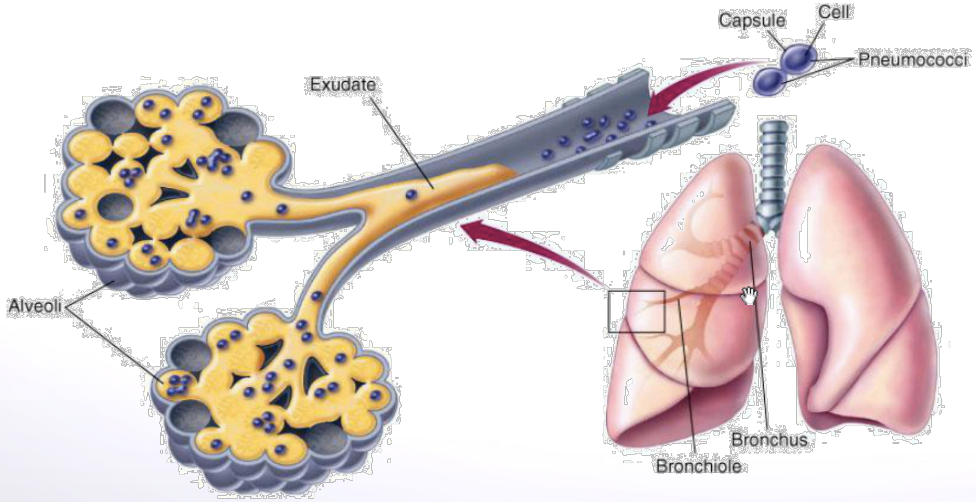
Pascal Van Bleyenbergh
Pneumologie, UZ Leuven

Kliniek van pneumokokkenziekte (PZ)



Pneumokokpneumonie

- Community-acquired pneumonie
  - meest frequent pathogeen
  - hoogste morbiditeit
  - hoogste mortaliteit



Madeddu G et al. *Curr Opinion Pulm Med* 2009; 15(3): 236

Pneumokokpneumonie

- Community-acquired pneumonie
  - meest frequent
  - hoogste morbiditeit
  - hoogste mortaliteit

- Bacteriëmie ⇨ 10-30%

  5,8 → 30/100.000/jaar

  mortaliteit 10-48%

Mortaliteit x3 indien pneumokok causale kiem is!!

- Septische complicaties : 10%

  → endocarditis, meningitis, peritonitis, cellulitis,…

Koivula I et al. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1550
Madeddu G et al. *Curr Opinion Pulm Med* 2009; 15(3): 236
Welte T et al. *Thorax* 2012; 67: 71
European Lung White Book. ERS/ELF 2013: http://www.erswhitebook.org

Pneumonie: economisch impact

- Jaarlijkse kost in Europa **~€46 miljard**

- Rechtstreekse kosten ~€2,5 miljard:
  - ✓ Ambulante zorg
  - ✓ Hospitalisatie
  - ✓ Medicatie

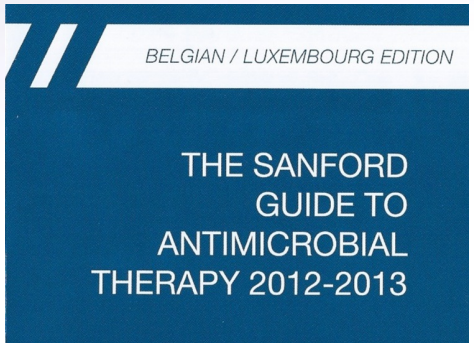
- Onrechtstreekse kosten van verloren werkdagen ~€43,5 miljard

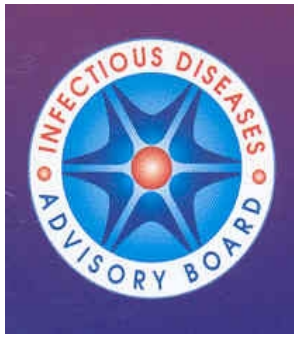
België:
±5.000 €/casus

European Lung White Book, ERS/ELF 2013: http://www.erswhitebook.org
Retrospective burden of disease ananlysis. RIZIV database/Carenet

Pneumokokpneumonie - behandeling

Pneumokokpneumonie - behandeling





"CAP I"

Eerste keuze:

↳ **amoxycilline** **1000mg** **3x/d**

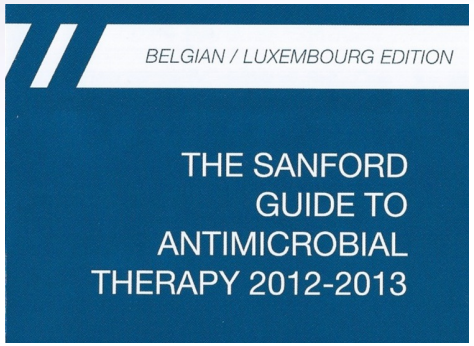
IgE-gemedieerde overgevoeligheid/ernstige intolerantie

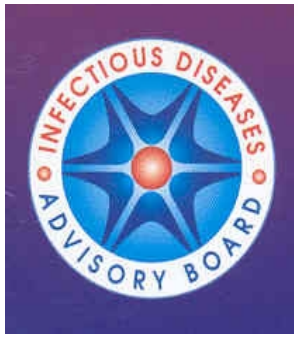
↳ **moxifloxacine** **400mg** **1x/d**

Ongunstig klinisch verloop

↳ switch naar **moxifloxacine**
of **associeer neo-macrolide/azalide**

Pneumokokpneumonie - behandeling





"CAP II"

Eerste keuze:

↳ **amoxyclavulanaat** **2000mg** **2x/d**
750mg **3x/d**

IgE-gemedieerde overgevoeligheid/ernstige intolerantie

↳ **moxifloxacine** **400mg** **1x/d**

Ongunstig klinisch verloop

↳ switch naar **moxifloxacine**
of **associeer neo-macrolide/azalide**

Twee problemen bij pneumokokkenziekte!

1. Blijvend hoge mortaliteit ondanks beschikbaarheid van krachtige antibiotica

2. Toenemende antibiotica-resistentie van de pneumokok

Mortaliteit bij PZ over verloop van tijd

Gemengde patiëntenpopulaties in verschillende settings en landen

1952 - 1962	1966 - 1995	1995 - 1997	1999 - 2001
12.2% MORTALITEIT (N=1130)	**12.3%** MORTALITEIT (N=4432)	**12%** MORTALITEIT (N=5837)	**~12%** MORTALITEIT (N=730)
Gegevens van de ziekenhuizen in de VS Patiënten ≥12 jaar met bacteriële pneumonie	**Meta-analyse** Gehospitaliseerde, ambulante en ICU, CAP patiënten >18 jaar	**Gegevens van ziekenhuizen in de VS** CAP patiënten <2 jaar -> 65 jaar	**Gegevens van ziekenhuizen in de VS** CAP-patiënten >18 jaar

Austrian R et al. *Ann Intern Med* 1964; 60: 759
Fine MJ et al. *JAMA* 1996; 274: 134
Feikin DR et al. *Am J Pub Health* 2000; 90: 223
Restrepo MI et al. *Chest* 2008; 133: 610

Twee problemen bij pneumokokkenziekte!

1. Blijvend hoge mortaliteit ondanks beschikbaarheid van krachtige antibiotica

2. Toenemende antibiotica-resistentie van de pneumokok

OPLOSSING = PREVENTIE

PREVENTIE = VACCINATIE

"WHO statement"

Given the *high burden* of pneumococcal disease in children and adults, WHO considers the *prevention of pneumococcal disease* to be a *high priority* in both industrialized and developing countries.

World Health Organization. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83: 373-384

Maar… helpen vaccins wel echt?

Maar… helpen vaccins wel echt?

PPV

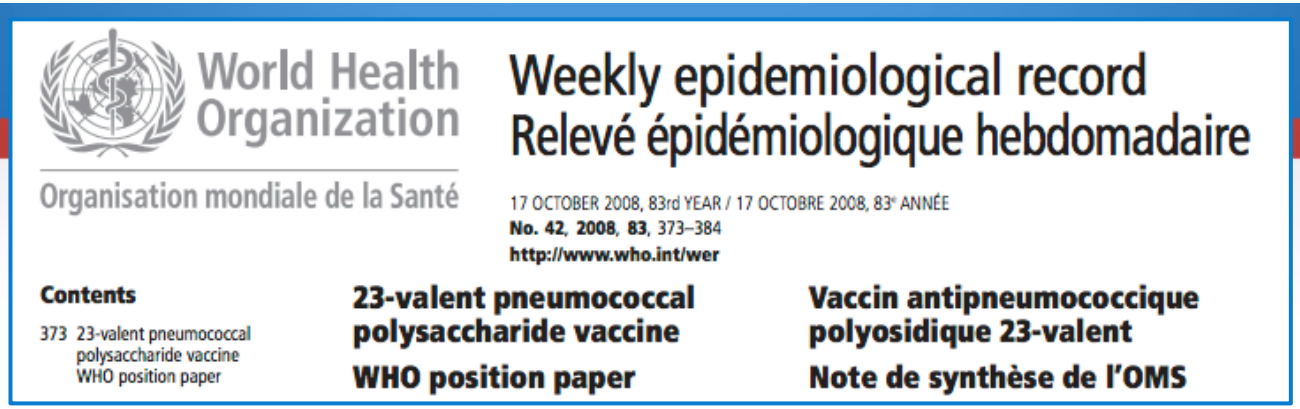
Pneumoccocal Polysaccharide Vaccine

- Beschikbaar sinds 1946…
- Sinds 1995: 23-valent (PPV23)

- Wat willen we voorkomen?
  - IPZ
  - pneumokok-pneumonie
  - "all cause"-pneumonie
  - mortaliteit

- WHO 2008 / Cochrane DSR 2013

Moberley SA et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008/2013
WHO. *Weekly Epidem Rec* 2008; 83: 373
Huss A et al. *CMAJ* 2009; 180: 48



World Health Organization
Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

17 OCTOBER 2008, 83rd YEAR / 17 OCTOBRE 2008, 83e ANNÉE
No. 42, 2008, 83, 373–384
http://www.who.int/wer

Contents

373 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine
WHO position paper

Vaccin antipneumococcique polyosidique 23-valent
Note de synthèse de l'OMS

- 50-74% protectief effect bij gezonde volwassenen tegen IPZ (ook gezonde ouderen)

- RCT: weinig/geen bewijs voor protectief effect bij
  - Kwetsbare ouderen (≥65jaar)
  - Patiënten met verhoogd risico
  - Immuunsuppressie/HIV
  - Influenza-epidemie
  - *Preventie van niet-bacteriëmische pneumonie/mortality*

2013

- Nadruk op implementatie van PCV7 bij kinderen
  → "herd immunity": bescherming van volwassenen!!

Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review)

2013 | PPV

Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM

THE COCHRANE COLLABORATION®

- Reductie IPZ OR 0.26
  VE 74% (95% CI: 56%-85%)
  - alleen bij gezonde volwassenen, ook ouderen
  - RCT: *NIET bij high-risk ptn of bij immuunsuppressie*

- Geen evidentie van een protectief effect voor
  - "all cause" pneumonie
  - mortaliteit

Onvoldoende 'statistical power' bij meeste studies!!

Nood aan nieuw vaccin voor volwassenen!

PPV → PCV

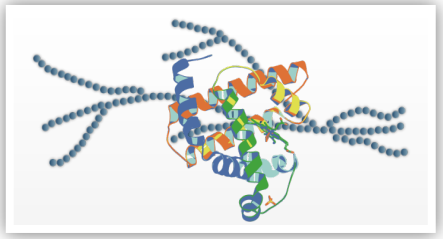
Pneumoccocal Polysaccharide Vaccine

- Bechikbaar sinds 1946…
- Sinds 1995: 23-valent (PPV23)

- Protectief effect voor IPZ
  - gezonde volwassenen
  - ??? co-morbiditeit

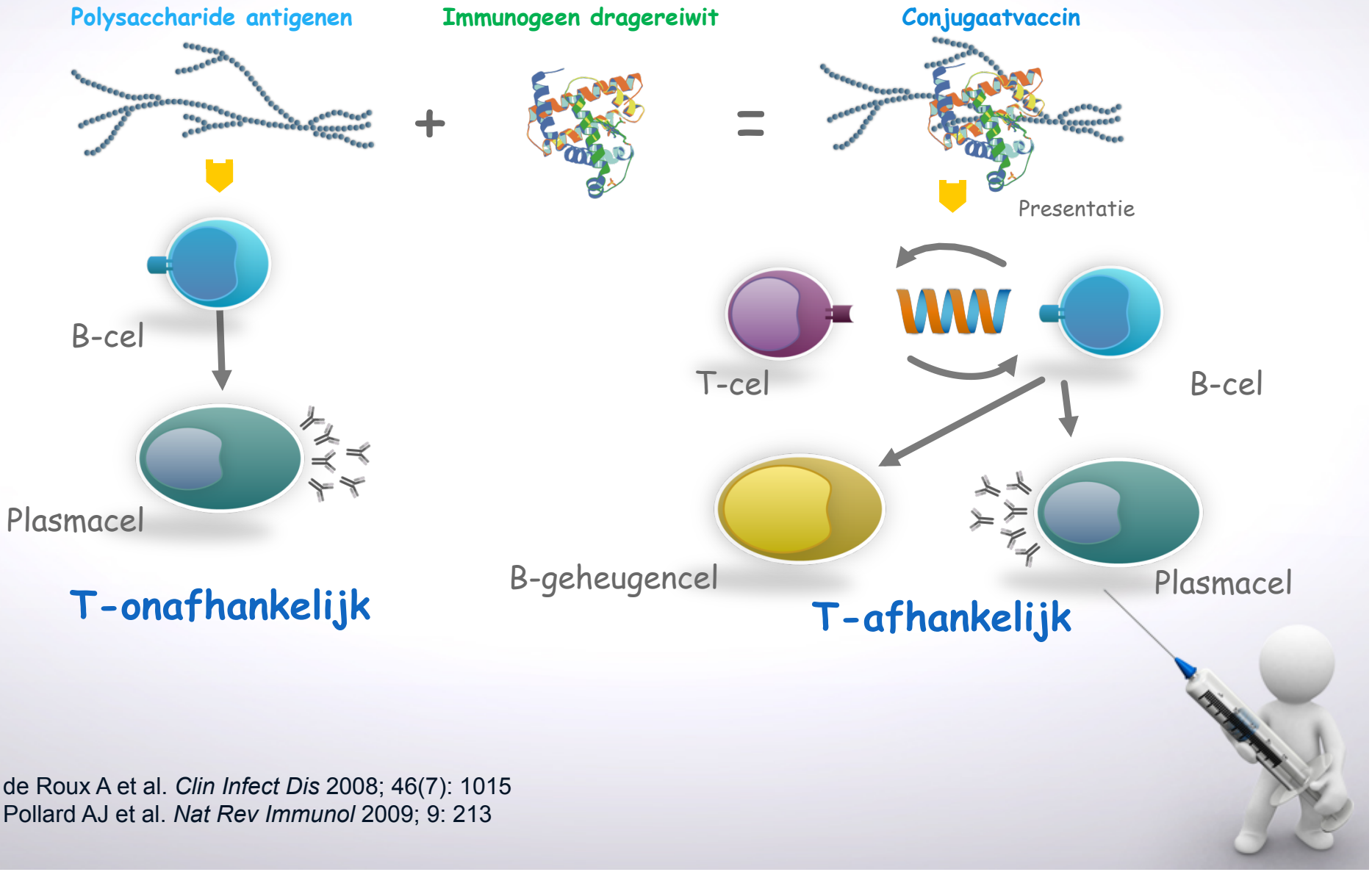
- WHO 2008 / Cochrane DSR 2013

Pneumoccocal Conjugate Vaccine



Moberley SA et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008/2013
WHO. *Weekly Epidem Rec* 2008; 83: 373
Huss et al. *CMAJ* 2009; 180: 48

Wat onderscheidt een conjugaat vaccin?



de Roux A et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 1015
Pollard AJ et al. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213

Eigenschappen van conjugaatvaccin

- Werkzaam bij zuigelingen
- Immuungeheugen
- Boostereffect
- Geen hyporesponsiviteit
- Vermindering van dragerschap
- Draagt bij tot het indirect effect
- Langdurige bescherming

Blanchard-Rohner G et al. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(5), 673
Makela PH et al. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1(3): 399
Pollard AJ et al. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2010;362:812-22.

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults

Neil French, Ph.D., F.R.C.P., Stephen B. Gordon, M.D., F.R.C.P., Thandie Mwalukomo, M.B., B.S., Sarah A. White, Ph.D., Gershom Mwafulirwa, Dip.Med.Sci., Herbert Longwe, M.Phil., Martin Mwaiponya, M.B., B.S., Eduard E. Zijlstra, M.D., Ph.D., Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

PCV7 doeltreffendheidsresultaten

Vaccinserotype IPZ of serotype 6A	74% (30%, 90%)*
Pneumonie alle oorzaken	25% (-19%, 53%)*

PCV7 beschermt HIV-besmette volwassenen tegen recidiverende IPZ met vaccinserotype en met serotype 6A

PCV7 (2 doses toegediend, tussentijd van 4 weken.): n = 248 (HIV+, n = 220); placebo: n = 248, (HIV+ n = 219)

Prevenar13: een vaccin voor volwassenen…

Prevenar®

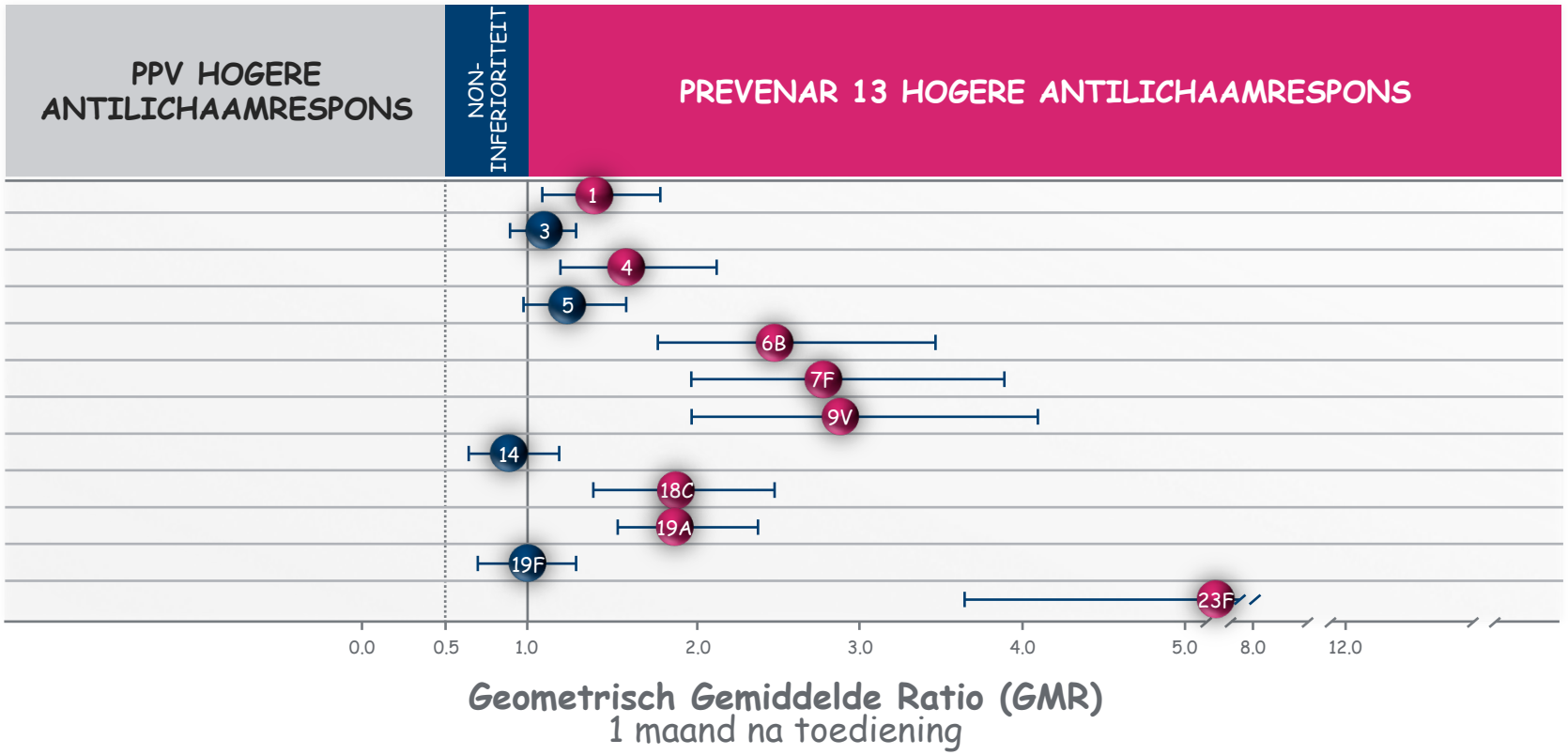
1 3 5 6A 7F 19A

4 6B 9V 14 18C 19F 23F

Gebruikt hetzelfde dragereiwit CRM_{197} als Prevenar, wat al meer dan 20 jaar in vaccins gebruikt wordt.

Prevenar Summary of Product Characteristics
Prevenar 13 Summary of Product Characteristics , Dec 2011
CDC. Update: Haemophilus influenzae type b vaccine. *MMWR*. 1989;38:14

Prevenar 13 lokt functionele antilichaamresponsen uit bij nog niet eerder met PPV gevaccineerde volwassenen van 60-64 jaar oud



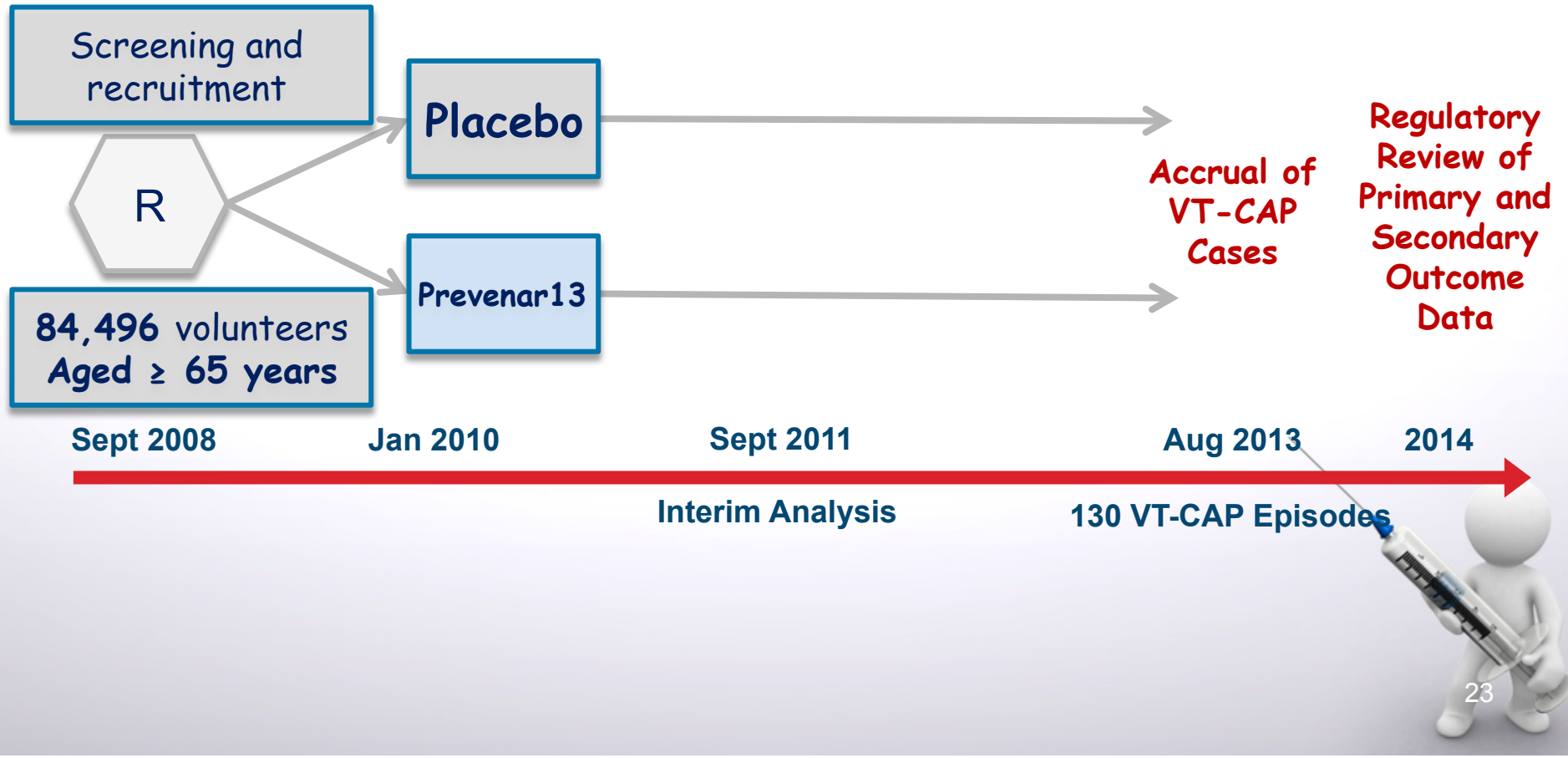
De respons op serotype 6A, die uniek is voor Prevenar 13, werd beoordeeld door een viervoudige toename aan te tonen in de specifieke OPA-titer hoger dan de waarden vóór immunisatie.

Prevenar 13 Summary of Product Characteristics, Dec 2011

Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults

OCTOBER 2008, VOL. 66, NO. 9

E. Hak[1,2*], D.E. Grobbee[1], E.A.M. Sanders[2], T.J.M. Verheij[1], M. Bolkenbaas[1], S.M. Huijts[1], W.C. Gruber[3], S. Tansey[3], A. McDonough[3], B. Thoma[3], S. Patterson[3], A.J. van Alphen[4], M.J.M. Bonten[1,5]



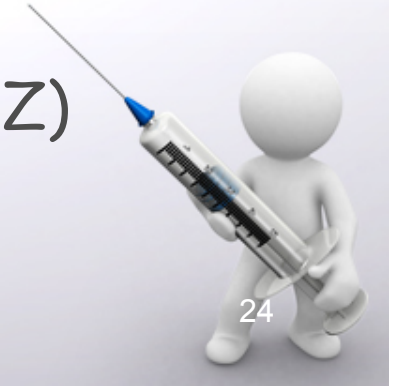
Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults

OCTOBER 2008, VOL. 66, NO. 9

E. Hak[1,2*], D.E. Grobbee[1], E.A.M. Sanders[2], T.J.M. Verheij[1], M. Bolkenbaas[1], S.M. Huijts[1], W.C. Gruber[3], S. Tansey[3], A. McDonough[3], B. Thoma[3], S. Patterson[3], A.J. van Alphen[4], M.J.M. Bonten[1,5]

Aantonen van de protectieve efficaciteit van Prevenar13 in de preventie van een eerste episode van

- **Vaccin-serotype (VT)** pneumokokken-CAP
  - invasief of niet-invasief
- **VT** NB/NI pneumokokken-CAP
- **VT** Invasieve pneumokokken Ziekte (IPZ)
  - met of zonder pneumonie



CAPITA: nog niet gepubliceerde data…

Efficacy Endpoint	Vaccine Group		VE (%)	95.2% CI	P-value
	Prevenar13 (n=42,240)	Placebo (n=42,256)			
First episode of confirmed VT pneumococcal CAP	49	90	45	(21.82, 62.5)	0.0006
First episode of confirmed NB/NI VT pneumococcal CAP	33	60	45	(14.21, 65.31)	0.0067
First episode of VT-IPD	7	28	75	(41.43, 90.78)*	0.0005

GRADE-beoordeling PPV23 vs PCV13

PPV23

Outcome	Design (# studies)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Evidence type[a]
Death	RCT (1)[8, 22]	Serious[b]	N/A	Very serious[c]	Not serious	3
IPD[d]	RCT (1)[8]	Not serious	N/A	Very serious[c]	Not serious	3
	Observational (6)[9-13, 17]	Serious[e]	Not serious	Not serious	Not serious	4
Pneumonia	RCT (1)[8]	Not serious	N/A	Very serious[c]	Not serious	3
	Observational (5)[11, 12, 14-16]	Serious[e]	Serious[f]	Not serious	Not serious	4
Antibody response to vaccine types	RCT (2)[4, 7]	Not serious	Not serious	Serious[g]	Not serious	2
	Observational (2)[19, 20]	Not serious	Not serious	Serious[g]	Not serious	3
Systemic adverse events	Post-licensure surveillance[21]	Not serious	Not serious	Not serious	N/A	3

PCV13

Outcome	Study design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Evidence Type [a]
Benefits [b]						
Invasive Pneumococcal Disease	1 RCT	No serious	Not applicable	Serious	No serious	2
Community-acquired pneumonia	1 RCT	No serious	Not applicable	No serious	No serious	1
Immunogenicity	6 RCT	No serious	No serious	Serious	No serious	2
Harms						
Systemic adverse events	3 RCTs	No serious	No serious	No serious	No serious	1

http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pneumo-vac-adult.html

Hoe het beste pneumokokvaccin kiezen?

1. Immunogeen vermogen
2. Klinische efficaciteit
   - cf. supra
3. Dekking van aantal serotypes

Vaccine	Serotypes Included	Serotypes Unique to Formulation
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, and 23F	6A
PPSV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F	2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, and 33F

				Proportion of Isolates Corresponding to Types, %		
Country (Region)	Reference	Data	Age Group, Years	PPSV23 Serotypes	PCV13 Serotypes	Differential
United States	17	2006–2007	≥65	65	50	15
			18–64	76	53	23
Canada (Calgary)	18	2004–2007	>16	84	61	23
Australia (Western)	19	2005–2007	>15 nonaboriginal	91	77	14
			>15 aboriginal	67	40	27
United Kingdom	20	2008–2010	≥65	81	58	23
			5–64	91	63	28
France	21	2009	≥16	89	70	19
Germany	22	2008	>16	85	71	14
Portugal	23	2006–2008	≥65	86	70	16
			50–64	79	61	18
			18–49	82	68	14
Poland	24	2006–2009	≥65	87	64	23
			55–64	89	67	22
			24–54	81	58	23
Taiwan	25	2007	≥65	70	69	2
			10–64	75	75	0

Grabenstein JD. *Clin Inf Dis 2012*; 55: 255-258

Centers for Disease Control and Prevention
MMWR
Morbidity and Mortality Weekly Report
Weekly / Vol. 63 / No. 37
September 19, 2014

Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Pneumococcal vaccine-naïve persons aged ≥65 years

PCV13 at age ≥65 years → PPSV23

6–12 months*

Persons who previously received PPSV23 at age ≥65 years

PPSV23 already received at age ≥65 years → PCV13

≥1 years

Persons who previously received PPSV23 before age 65 years who are now aged ≥65 years

PPSV23 already received at age <65 years → PCV13 at age ≥65 years → PPSV23

≥1 years

6–12 months*

≥5 years

Centers for Disease Control and Prevention
MMWR
Weekly / Vol. 63 / No. 37 September 19, 2014

Vaccinatie tegen pneumokokken

VACCINATIE VAN VOLWASSENEN

herziening

DOELGROEPEN:

1. Volwassenen met verhoogd risico op pneumokokkeninfectie
   - Ernstige immuunstoornis
   - Asplenie (anatomisch of functioneel)
   - Sickle-cell disease en hemoglobinopathie
   - Lek van cerebrospinaal vocht of cochleair implantaat

2. Volwassenen met co-morbiditeit
   - Chronisch hartlijden
   - Chronisch longlijden
   - Chronisch leverlijden of ethylabusus
   - Chronisch nierlijden

3. Gezonde personen van 65jaar of ouder

Vaccinatie tegen pneumokokken

VACCINATIE VAN VOLWASSENEN

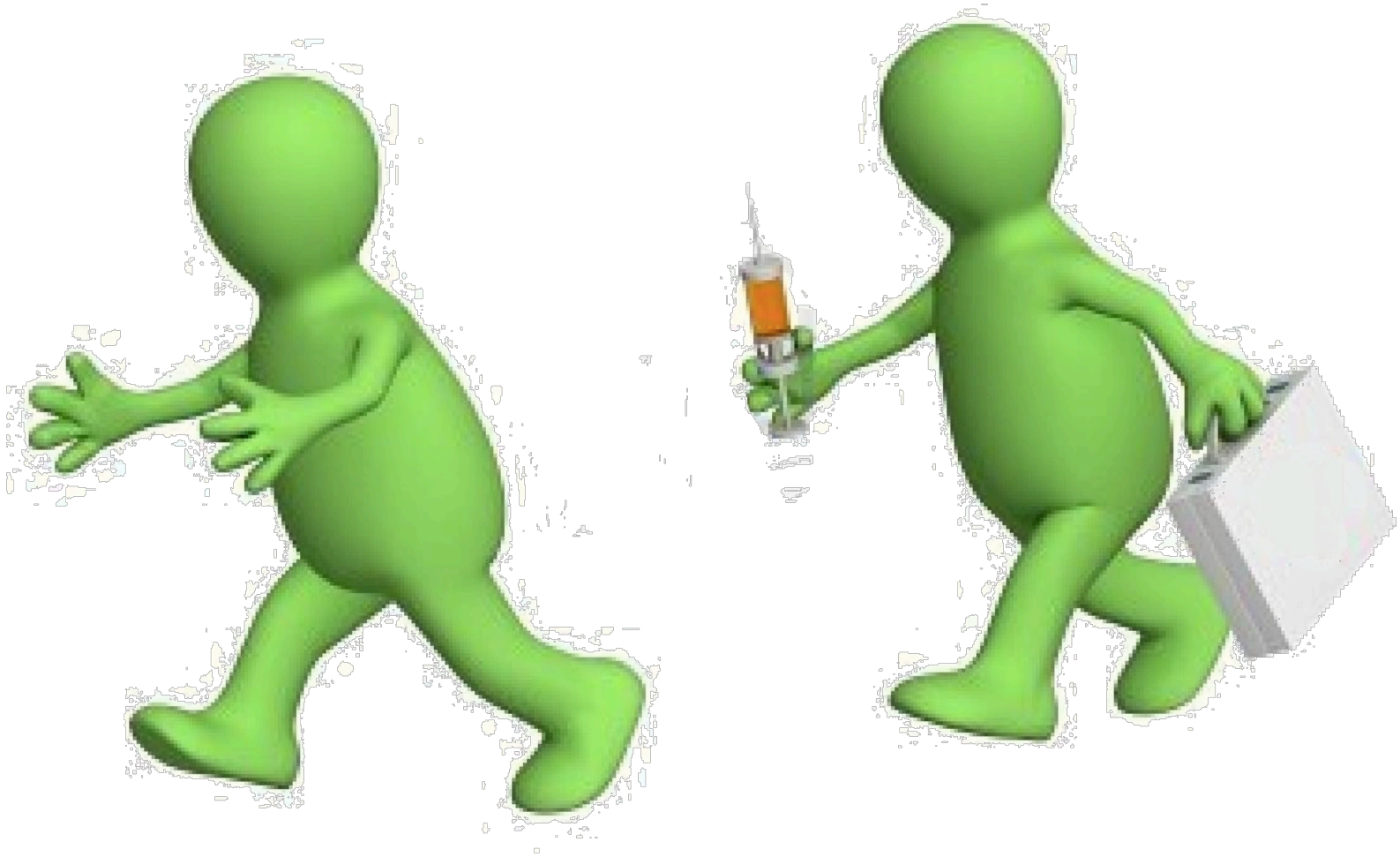
herziening 13

1. Volwassenen van 19-75jaar, verhoogd risico op pneumokokkeninfectie
   - **Primo-vaccinatie**: PCV13 → PPV23 na 8w
   - **Revaccinatie**: PPV23 om de 5jaar
2. Volwassenen van 50-75jaar, met co-morbiditeit
   Volwassenen van 65-75jaar, gezond
   - **Primo-vaccinatie**: PPV23 *of* PCV13 → PPV23 na 8w
   - **Revaccinatie**: éénmalig PPV23 na 5jaar
3. Volwassenen >75jaar
   - **Primo-vaccinatie** te overwegen op individuele klinische basis (geen "frailty"): PPV23 *of* PCV13 → PPV23 na 8w
   - **Revaccinatie** *niet* aanbevolen
   - Weinig evidentie dat vaccinatie boven 80-jarige leeftijd effectief is

Vaccinatie tegen pneumokokken

VACCINATIE VAN VOLWASSENEN 2014

1. Volwassenen van **18-85**jaar, verhoogd risico op pneumokokkeninfectie
   - **Primo-vaccinatie**: PCV13 → PPV23 na **minstens** 8w (6-12mdn)
   - **Revaccinatie**: PPV23 om de 5jaar

2. Volwassenen van 50-**85**jaar, met co-morbiditeit
   Volwassenen van 65-**85**jaar, gezond
   - **Primo-vaccinatie**: ~~**PPV23** *of*~~ PCV13 → PPV23 na **minstens** 8w
   - **Revaccinatie**: éénmalig PPV23 na 5jaar

3. Volwassenen >**85**jaar
   - **Primo-vaccinatie** te overwegen op individuele klinische basis (geen "frailty"): ~~**PPV23** *of*~~ PCV13 → PPV23 na **minstens** 8w
   - **Revaccinatie** *niet* aanbevolen
   - Weinig evidentie dat vaccinatie boven **85**-jarige leeftijd effectief is