

---

# Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen

---







Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies over vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen  
Uw kenmerk : GZB/GZ 98-1173  
Ons kenmerk : -1200/HS/ts/144-Y24  
Bijlagen : 1  
Datum : 18 augustus 2003

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u een advies aan over vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Uw voorganger vroeg de raad te rapporteren over de jongste wetenschappelijke inzichten inzake pneumokokkenvaccinatie. Daarbij ging het in het bijzonder om de vraag of het wenselijk is om het aanbod van vaccinatie uit te breiden naar andere groepen dan die momenteel al voor vaccinatie in aanmerking komen.

De voorbereiding van het advies heeft veel tijd gevraagd, omdat het noodzakelijk bleek nader onderzoek te laten uitvoeren door het Dutch Cochrane Centre. Het advies is opgesteld door de Beraadsgroep Infectie & Immunitet, en beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde.

Internationaal bestaan over pneumokokkenvaccinatie van ouderen en risicogroepen verschillende opvattingen. In sommige landen, zoals in België, worden alle mensen die ouder zijn dan 65 jaar niet alleen gevaccineerd tegen influenza, maar ook tegen pneumokokkeninfecties. In Nederland wordt vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties daarentegen gericht uitgevoerd bij personen die een sterk verhoogd risico lopen, zoals personen zonder milt, personen met een verminderde immunitet of personen met de ziekte van Hodgkin. De WHO heeft aanbevolen om naast de bekende risicogroepen alle personen ouder dan 65 jaar te vaccineren. Dit advies is echter niet onomstreden.

Omdat de gepubliceerde wetenschappelijke resultaten geen eenduidig beeld opleverden – zelfs meta-analyses kwamen tot verschillende uitkomsten – is op verzoek van de Gezondheidsraad opnieuw een analyse uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre.

De raad heeft kennis genomen van de resultaten van deze analyse, en komt tot de conclusie dat er wetenschappelijk gezien op dit moment geen onderbouwing is voor een ruimere





Onderwerp : Aanbieding advies over vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen  
Ons kenmerk : -1200/HS/ts/144-Y24  
Pagina : 2  
Datum : 18 augustus 2003

---

indicatiestelling voor vaccinatie in die zin dat mensen ouder dan 65 jaar behalve tegen influenza ook tegen pneumokokken zouden moeten worden ingeënt. Wel dringt de commissie aan op het verrichten van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek naar dit vraagstuk.

Wat betreft pneumokokkenvaccinatie bij bepaalde ziektebeelden heeft de raad zijn advies uit 1982 heroverwogen. Op grond daarvan worden specifieke aanbevelingen geformuleerd.

Hoogachtend,

prof. dr JA Knottnerus



---

# **Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen**

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2003/10, Den Haag, 18 augustus 2003

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt de publicatie downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Pneumococcal vaccine in elderly adults and risk groups. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/10.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-486-0

---

---

# Inhoud

---

Samenvatting *11*

---

Executive summary *13*

---

1 Inleiding *15*

---

2 Epidemiologische gegevens over pneumokokkeninfecties *17*

2.1 De pneumokok als ziekteverwekker *17*

2.2 Incidentie *18*

2.3 Kinderen en ouderen *18*

---

3 Vaccinatie tegen pneumokokken *21*

3.1 Ontwikkeling van vaccins *21*

3.2 Vaccintoediening *22*

3.3 Bijwerkingen *22*

3.4 Revaccinatie *23*

---

4 Onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken *25*

4.1 Drie typen onderzoek *25*

4.2 Resultaten van vaccin-trials *27*

4.3 Meta-analyse door het Dutch Cochrane Centre *29*

---

---

5	Conclusie over pneumokokkenvaccinatie bij ouderen	31
---	---	----

---

6	Niet-leeftijdgerelateerde indicaties tot pneumokokkenvaccinatie	33
6.1	Asplenie	34
6.2	Sikkelcelziekte	35
6.3	Liquorlekkage / eerdere pneumokokkenmeningitis na schedeltrauma	35
6.4	De ziekte van Hodgkin	35
6.5	Non-Hodgkin lymfoom	36
6.6	HIV	36
6.7	Myeloom en chronische lymfatische leukemie	37
6.8	Auto-immuunziekten en immunosuppressieve therapie	37
6.9	Nierziekten	37
6.10	Alcoholisme	38
6.11	Beenmergtransplantatie	38
6.12	Orgaantransplantatie	38
6.13	Hypo- en agammaglobulinemie	38
6.14	Solide tumoren	39
6.15	Diabetes mellitus	39
6.16	Chronische longziekten	39
6.17	Chronisch hartfalen met stuwing	40

---

7	Conclusie over ziektebeelden en de wenselijkheid van pneumokokkenvaccinatie	41
---	---	----

---

	Literatuur	45
--	------------	----

---

	Bijlagen	49
A	De adviesaanvraag	51
B	De commissie	53
C	Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen	55

---

---

## Samenvatting

---

Op dit moment vindt in Nederland op beperkte schaal vaccinatie tegen pneumokokken plaats. Bij volwassenen gaat het om mensen die een sterk verhoogd risico lopen op een pneumokokkeninfectie. Personen zonder milt bijvoorbeeld, en mensen met een verminderde immuniteit of met de ziekte van Hodgkin. Op verzoek van de minister van VWS onderzocht een commissie van de Gezondheidsraad of er wetenschappelijk gezien aanleiding is het aantal te vaccineren groepen volwassenen uit te breiden. Met name wilde de minister weten of het verstandig zou zijn de jaarlijkse griepvaccinatie voor 65-plussers aan te vullen met vaccinatie tegen pneumokokken.

Op basis van een weging van wetenschappelijk onderzoek – op verzoek van de Gezondheidsraad verricht door het Dutch Cochrane Centre – komt de commissie tot de conclusie dat er wetenschappelijk gezien op dit moment geen aanleiding is tot een ruimere indicatiestelling voor vaccinatie. Aan het advies dat de Gezondheidsraad in 1982 over dit onderwerp uitbracht, is weinig nieuws toe te voegen.

De huidige wetenschappelijke inzichten bieden geen basis voor een aanbeveling dat 65-plussers behalve tegen influenza ook tegen pneumokokken zouden moeten worden ingeënt. Wel dringt de commissie aan op het verrichten van vergelijkend onderzoek naar dit vraagstuk.

---

Wat betreft pneumokokkenvaccinatie bij bepaalde ziektebeelden zijn de onderzoeksgegevens schaars. Na beoordeling van de risicogroepen komt de commissie tot drie typen aanbevelingen:

- Een harde aanbeveling tot vaccinatie geeft ze voor die groepen waarin het sterfterisico zeer hoog is. Dit is het geval bij mensen met asplenie, sikkelcelziekte of liquorlekkage. Al deze mensen zouden tegen pneumokokken ingeënt moeten worden. Ook moeten ze altijd over antibiotica kunnen beschikken.
- Dan zijn er ziektebeelden waarbij vaccinatie tegen pneumokokken per patiënt overwogen zou moeten worden. Het gaat hier om mensen met de volgende diagnoses: ziekte van Hodgkin; non-Hodgkin lymfoom; HIV; myeloom en chronische lymfatische leukemie; auto-immuunziekten en immunosuppressieve therapie; nierziekten; alcoholisme; beenmergtransplantatie; orgaantransplantatie.
- Geen aanbeveling tot vaccinatie geeft de commissie voor de diagnoses hypo- en agammaglobulinemie; solide tumoren; diabetes; chronische longziekten; chronisch hartfalen. Wel beveelt de commissie aan bij de laatste drie risicogroepen nader onderzoek te doen, waarbij bijzondere aandacht van de onderzoekers zou moeten uitgaan naar het vaccintype.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Pneumococcal vaccine in elderly adults and risk groups. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/10

---

At present, pneumococcal vaccination is not carried out on any great scale in the Netherlands. Among adults, the vaccine is administered only to individuals who are at substantially increased risk of pneumococcal infection. These include asplenia patients, people with low immunity and those suffering from Hodgkin's disease. At the request of the Minister of Health, Welfare and Sport, a Health Council committee has examined the scientific desirability of making vaccination available to additional groups of adults. In particular, the Minister wished to know whether the Council would advise combining pneumococcal vaccination with the annual influenza vaccination made available to over-sixty-fives.

On the basis of an assessment of the scientific evidence undertaken for the Health Council by the Dutch Cochrane Centre, the Committee has concluded that extension of the indication for pneumococcal vaccination is not scientifically justified under the present circumstances. Little can yet be added to the information presented in the Council's 1982 report on this subject.

The scientific evidence currently available does not suggest that combined influenza and pneumococcal vaccination is advisable for over-sixty-fives. Nevertheless, the Committee wishes to see comparative research conducted to shed more light on this matter.

With regard to pneumococcal vaccination for people with particular conditions, the Committee's recommendations are on three levels:

---

- Vaccination is definitely recommended only for people in groups with a very high mortality risk. These include people suffering from asplenia, sickle-cell anaemia or liquor leakage. Everyone in these groups should be inoculated against pneumococci and should always have antibiotics at their disposal.
- Vaccination should be considered, taking account of the circumstances of the individual case, for people suffering from Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, HIV, myeloma, chronic lymphatic leukaemia, an autoimmune condition, renal disease or alcoholism, cirrosis, as well as for people receiving immunosuppressives or who have undergone bone marrow or organ transplantation.
- Vaccination is not recommended for people diagnosed with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia, solid tumours, diabetes, chronic respiratory disease or chronic heart failure. The Committee does nevertheless recommend careful research into the last three risk groups, with particular attention focused on the vaccine type.

# Inleiding

---

Op 16 maart 1998 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een adviesaanvraag over vaccinatie van volwassenen tegen pneumokokkeninfectie. In haar brief (zie bijlage A) refereerde de minister aan het feit dat in Nederland vaccinatie tegen pneumokokken nog slechts in beperkte mate plaatsvindt. Het betreft daarbij met name personen die een sterk verhoogd risico lopen op een pneumokokkeninfectie. Personen zonder milt bijvoorbeeld, en mensen met een verminderde immuniteit of met de ziekte van Hodgkin. Deze indicaties zijn in een eerder advies van de Gezondheidsraad verwoord (GR82). Voor personen van 65 jaar en ouder vond de Gezondheidsraad het in 1982 niet nodig om vaccinatie te adviseren zolang er geen verdere individuele risicofactoren aanwezig zijn.

De laatste twee decennia wordt steeds heviger gediscussieerd over de vraag of het wel genoeg is wanneer 65-plussers zich jaarlijks laten inenten tegen influenza. Ook vaccinatie tegen pneumokokken zou volgens sommigen gewenst zijn. Daarnaast memoreert de minister dat er op dit moment gewerkt wordt aan nieuwe soorten van vaccins die mogelijk effectiever zijn dan de tot nu toe toegepaste vaccins tegen pneumokokkeninfecties. De minister vroeg daarom aan de Gezondheidsraad om haar opnieuw te adviseren.

De beraadsgroep Infectie en Immuniteit boog zich op verzoek van de toenmalige voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr JJ Sixma, over de kwestie. De beraadsgroep constateerde dat er onvoldoende eenduidige wetenschappelijke publicaties voorhanden waren om snel met een advies te kunnen komen. Het was noodzakelijk om een zeer

---

zorgvuldige weging te laten verrichten van de gepubliceerde en voor zover beschikbaar ook niet-gepubliceerde gegevens. Daarom gaf de Gezondheidsraad – alvorens de adviesaanvraag definitief te behandelen – eerst opdracht aan het Dutch Cochrane Centre te Amsterdam om een beoordeling te maken van de kwaliteit en inhoud van de beschikbare literatuur over pneumokokkenvaccinatie bij ouderen. De raad ontving het eindrapport van het Dutch Cochrane Centre op 1 november 2001. Sindsdien is geen literatuur verschenen die tot andere conclusies leidt. Het Cochrane-rapport is als bijlage C bij dit advies gevoegd.

Het advies opent – na deze inleiding – met hoofdstuk 2 over de ziekteverwekker *Streptococcus pneumoniae* en over de beschikbare epidemiologische gegevens. De hoofdstukken 3 en 4 gaan in op de mogelijkheden van vaccinatie, en op onderzoek naar de effectiviteit ervan. Hoofdstuk 5 geeft antwoord op de eerste vraag in dit advies, die naar de wetenschappelijke grond voor pneumokokkenvaccinatie bij ouderen. Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van de wetenschappelijke kennis over de tweede vraag in dit advies, namelijk die naar niet-leeftijdgerelateerde indicaties tot pneumokokkenvaccinatie. Het antwoord op deze tweede vraag volgt in hoofdstuk 7.

## **Epidemiologische gegevens over pneumokokkeninfecties**

---

### **2.1 De pneumokok als ziekteverwekker**

De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is sinds 1884 bekend als de verwekker van croupeuze of lobaire pneumonie. Dit micro-organisme komt echter ook als commensaal voor in de bovenste luchtwegen. De betreffende persoon is dan drager. Luchtweginfecties met pneumokokken zijn zelden van primaire aard. In de regel treden ze secundair aan een beschadiging van de luchtwegen op. Virusinfecties zijn meestal de oorzaak van deze beschadiging. Ook chronische respiratoire aandoeningen kunnen aanleiding geven tot secundaire infecties met commensaal aanwezige pneumokokken. Hetzelfde geldt voor functionele of anatomische afwijkingen van de luchtwegen en het longweefsel. Voorafgaand aan of gelijktijdig met pneumokokkenpneumonie ziet men vaak een acute middenoorontsteking of een *sinusitis*.

Infecties door *Streptococcus pneumoniae* kunnen behandeld worden met penicilline G (benzylpenicilline, intramusculair of intraveneus toe te dienen). Vanwege de toenemende resistentie van de pneumokok tegen dit smal-spectrum antibioticum, maar vooral vanwege het feit dat een bacteriële infectie vaak behandeld wordt zonder dat de specifieke verwekker is vastgesteld, worden veelal breed-spectrum antibiotica toegediend. De betere acceptatie van oraal toe te dienen antibiotica boven injectie speelt daarbij ook mee. Vaak gebruikte antibiotica zijn de macroliden, waaronder erythromycine. Macrolidenresistentie onder pathogene micro-organismen is echter ook in opmars (Gal99). Dit lijkt het gevolg van het toenemend gebruik van deze middelen in de (huisartsen)praktijk.

---

Zo is het percentage macrolidenresistentie onder pneumokokkenisolaten gestegen van 2,5 procent in de jaren 1994 -1997 naar 6,5 procent in 2001 (deN01). Ook in andere Europese landen stijgt het percentage macrolidenresistentie. In Duitsland van 3 procent in 1992 naar 15,3 procent in 2000 (Rei02). Een Spaans onderzoek vond dat 35 procent van de isolaten in 1998-1999 resistent was tegen macroliden (Gar02, Per01).

---

## 2.2 Incidentie

De incidentie van pneumokokkeninfecties is slechts bij benadering bekend. Er worden dragerspercentages van veertig tot zeventig procent gevonden (Gr82). Epidemiologisch onderzoek wordt bemoeilijkt door het feit dat antibiotica toegepast worden. Reeds een eerste toediening kan een kweek op pneumokokken negatief doen uitvallen. Bij een luchtweginfectie is een positieve sputumkweek op pneumokokken geen sluitend bewijs voor pneumokokkeninfectie. Betrouwbaarder hulpmiddelen daarbij zijn gecombineerde sputum- en bloedkweek, of een kweek op transtracheaal geëspireerd sputum. Naast de diagnostiek waarbij het micro-organisme *Streptococcus pneumoniae* wordt aangetoond, bestaat de mogelijkheid van het aantonen van pneumokokkenantigeen in sputum, bloed, liquor of urine. Het antigeen wordt bij deze diagnostiek gekoppeld aan een specifiek antilichaam waarna het complex detecteerbaar is. De nieuwste methoden binnen de diagnostiek bestaan uit PCR technieken (*polymerase chain reaction*). Ook deze PCR-testen kunnen de aanwezigheid dan wel afwezigheid van een infectie door pneumokokken echter niet onomstotelijk vaststellen (Fed99).

In Nederland hebben jaarlijks zo'n 16 000 volwassen ziekenhuispatiënten een pneumonie. De gemiddelde opnameduur hiervoor bedraagt veertien dagen (Fur00, SIG94). Van dertig procent van deze pneumonieën werd bewezen dat zij veroorzaakt worden door pneumokokken (Boh95). Indien men aanneemt dat huisartsen ongeveer tien procent van hun patiënten met een pneumonie laten opnemen in het ziekenhuis, dan bedraagt het totaal aantal pneumokokkenpneumonieën in Nederland circa 48 000 per jaar.

---

## 2.3 Kinderen en ouderen

Pneumokokkeninfecties treden vaker op bij jonge kinderen en bij oudere personen dan bij personen in daartussen gelegen leeftijden (LBM01).

De incidentie van pneumokokkeninfecties bij kinderen zal in dit advies verder niet besproken worden. De Gezondheidsraad bracht onlangs namelijk een afzonderlijk advies uit over vaccinatie tegen meningokokken en pneumokokken bij jeugdigen. Hierin adviseert de raad om de vaccinatie tegen pneumokokken op korte termijn in te voeren in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (Gr02). Deze vaccinatie is mogelijk

---

geworden door de ontwikkeling van een nieuw type vaccin. Tot de invoering van het nieuwe pneumokokkenvaccin in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma is nog niet besloten maar deze invoering zal naar verwachting binnen enkele jaren zijn beslag krijgen. Het is overigens niet te verwachten dat de incidentie van pneumokokkeninfecties onder volwassenen gedurende de eerstvolgende jaren belangrijk verandert door een algemene vaccinatie tegen pneumokokken van zuigelingen.

Volgens gegevens van het Nederlandse referentielaboratorium voor bacteriële meningitis bedroeg het aantal isolaten van *Streptococcus pneumoniae* uit liquor in het jaar 2000 230 (LBM01). Hiervan waren er 50 afkomstig van personen van 65 jaar of ouder (21,8 procent). Het aantal isolaties van *Streptococcus pneumoniae* in het jaar 2000 verkregen uit bloed bedroeg 897. Hiervan waren er 510 (56,9 procent) afkomstig van personen van 65 jaar of ouder (LBM01). In Nederland wordt vijf tot twintig procent van de pneumokokkenpneumonieën gecompliceerd door een bacteriëmie. De incidentie van pneumokokkenbacteriëmie bij personen tussen 65 jaar en 79 jaar ligt rond de 19,5 per 100 000 personen. Bij personen ouder dan 80 jaar betreft het 37,4 per 100 000 personen. Bij 65-plussers is de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties 2,5 keer groter dan bij jongere mensen en de sterfte bedraagt dertig tot vijftig procent (Fur00).

Pneumokokkeninfecties ziet men vaak bij personen met verminderde afweer tegen infecties (bijvoorbeeld personen die een splenectomie hebben ondergaan) en bij personen met ziektebeelden waarbij de morfologische of functionele omstandigheden bewerken dat pneumokokkeninfecties zich makkelijker voordoen of/en uitbreiden. Voor deze niet-leeftijdgerelateerde situaties kan vaccinatie een potentieel goed zijn. Dit betekent echter niet dat in situaties waarin pneumokokkeninfecties vaker voorkomen, het effect van vaccinatie ook steeds is vastgesteld dan wel zorgvuldig is onderzocht.



---

## Vaccinatie tegen pneumokokken

---

### 3.1 Ontwikkeling van vaccins

In de jaren veertig van de vorige eeuw werden polysaccharidevaccins ontwikkeld, afgeleid van *Streptococcus pneumoniae*. Het betrof daarbij vaccins waarin twee, drie of vier serotypen waren opgenomen. De effectiviteit van deze vaccins werd onderzocht in de Verenigde Staten bij recruten en bewoners van verpleeghuizen (Kau47). In latere jaren werden steeds meer serotypen in het pneumokokkenvaccin opgenomen. Zo werden aan het eind van de jaren zeventig 6-, 12-, 13- en 14-valente vaccins getest bij jonge mijnwerkers in goudmijnen van Zuid Afrika en bij de inheemse bevolking van de hooglanden in Papoea Nieuw-Guinea. Bij deze bevolkingsgroepen was de besmettingsdruk door pneumokokken zeer hoog. In deze vaccins was de hoeveelheid antigeen per dosis als regel 50 microgram per serotype. In de op dit moment beschikbare 23-valente polysaccharide vaccins is de hoeveelheid antigeen per opgenomen type 25 microgram.

Omdat het polysaccharidevaccin niet immunogeen is bij kinderen jonger dan twee jaar zijn deze vaccins nooit in zuigelingen- en kindervaccinatieprogramma's opgenomen. Sinds kort is er de mogelijkheid om pneumokokkenvaccins te bereiden die wel immunogeen zijn bij zuigelingen en jonge kinderen. Het betreft daarbij vaccins waarbij het pneumokokkenantigeen wordt geconjugeerd aan een eiwitdrager. In dit vaccin, dat sinds kort ook in Nederland geregistreerd is, zijn (op dit moment) zeven serotypen opgenomen die veel bij zuigelingen en jonge kinderen voorkomen. Door de fysische eigenschappen van deze eiwitconjugaten lukt het niet om een hoog-valent vaccin samen te stellen met meer dan tien serotypen.

---

Het is bekend dat de polysaccharidevaccins minder immunogeen zijn bij personen met een gestoord immuunapparaat. Een zeer goede serorespons van met name de polysaccharidevaccins wordt verkregen bij jonge volwassenen met een ongestoorde immuniteit. Het is reeds jaren bekend dat bij oudere personen de immuunrespons afneemt. Daarom wordt voor personen met hoge ouderdom gezocht naar een betere immuunrespons door combinatie van een polysaccharidevaccin en een eiwitconjugaatvaccin. Klinische resultaten van deze combinaties zijn echter nog niet beschikbaar. Het is op dit moment nog zo dat men oudere personen moet immuniseren tegen pneumokokkeninfecties met de reeds jaren bestaande 23-valente polysaccharidevaccins.

---

### **3.2 Vaccintoediening**

Pneumokokkenvaccin dient intramusculair te worden toegediend (MMWR97). Het vaccin kan samen met influenzavaccin en met andere vaccins worden toegepast. Wanneer het vaccin gelijktijdig met influenzavaccin gegeven wordt, maar op een andere plaats, is er geen vermindering van de immuunrespons op de afzonderlijke vaccins (Fle97, San97).

De veiligheid van pneumokokkenvaccin voor zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er is echter weinig reden om te verwachten dat vaccinatie in het eerste trimester de ontwikkeling van de vrucht zal benadelen (MMWR97).

Er zijn geen contra-indicaties voor pneumokokkenvaccinatie, anders dan het optreden van een ernstige reactie na een eerdere dosis van het vaccin (MMWR97).

---

### **3.3 Bijwerkingen**

Lokale bijwerkingen zoals roodheid, een verharde plek en pijn op de injectieplaats komen voor bij ongeveer 30 tot 50 procent van alle gevaccineerden. Deze reacties duren één tot drie dagen en verdwijnen spontaan (MMWR97). De ernst van de bijwerkingen zou verminderen met het toenemen van de leeftijd. Lokale reacties en ook koorts komen vermoedelijk voor bij personen met een hoge concentratie aan antistof tegen de pneumokokkenpolysacchariden. (San97). Ernstige reacties komen weinig voor.

Pneumokokkenvaccinatie die tegelijkertijd met influenzavaccinatie wordt uitgevoerd levert niet meer systemische reacties dan influenzavaccinatie alleen. Er is geen of slechts een geringe toename in de mate waarin lokale reacties optreden in vergelijking met de afzonderlijke vaccinaties (Fle97, Hon96). In een groot onderzoek in Noord-Finland werd aan een grote groep van 65-plussers (9336 personen) ofwel influenzavaccin ofwel influenzavaccin en pneumokokkenvaccin aangeboden (Hon96). Ernstige bijwerkingen werden niet waargenomen. De incidentie van lokale reacties was 28,4 procent in de influenzavaccingroep en 44 procent in de groep die de twee vaccins kreeg

toegediend. De incidentie van temperatuurverhoging boven 37,5 °C was 1 respectievelijk 2,4 procent. Binnen de groep van 65-plussers nam de frequentie van lokale reacties af met het toenemen van de leeftijd.

Bovenstaande bevindingen betreffen steeds de toediening van polysaccharidevaccin. Er is nog slechts beperkte ervaring met de bijwerkingen van proteïne-geconjugiseerd pneumokokkenvaccin bij volwassen personen. Powers en medewerkers vergeleken de toediening van een experimenteel 5-valent conjugaatvaccin met toediening van het 23-valente polysaccharidevaccin (Pow96). Bijwerkingen, meest lokaal van aard, zag men bij 20 van de 23 conjugaat-gevaccineerden versus 13 van de 23 polysaccharide-gevaccineerden. Het betrof hier een onderzoek bij gezonde personen van 50 jaar en ouder (Pow96).

---

### 3.4 Revaccinatie

Vroege aanbevelingen voor toediening van het toen gebruikte 14-valente polysaccharide pneumokokkenvaccin vermelden dat het vaccin slechts eenmaal gegeven zou moeten worden en dat revaccinatie werd ontraden (MMWR88). Deze aanbeveling stelde op de lokale overgevoeligheidsreacties bij vroege revaccinatie. Ook bij toediening van het 23-valente vaccin bleek dat de frequentie en ernst van de lokale en de systemische bijwerkingen bij volwassenen gelijk of groter waren bij revaccinatie dan na primaire vaccinatie (Jac99, Kro98). Ernstige lokale reacties komen met name voor bij degenen die nog een hoge serum-antistof titer hebben vóór revaccinatie. De reacties zijn echter nooit zo ernstig dat behandeling in een ziekenhuis noodzakelijk is. Kinderen verdragen revaccinatie over het algemeen goed.

Na revaccinatie is de toename in antistof titer bij de meeste personen lager dan of gelijk aan de overeenkomstige respons na de primaire vaccinatie. Aangezien door toediening van het polysaccharidevaccin geen immunologisch geheugen wordt opgebouwd, moet revaccinatie niet beschouwd worden als een boostervaccinatie.

Bij al die personen bij wie – al dan niet op grond van individuele weging van risico's – 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 eenderde tot de helft van de personen die een splenectomie hebben ondergaan blijkt zo'n snelle daling van de antistof titer op te treden dat na vijf tot tien jaar een revaccinatie wenselijk is (Kon90, Kon91). Ook bij patiënten met nierziekten (nefrotisch syndroom, niertransplantatie) ziet men een snelle daling in de antistof titer (Kro98). Dit is ook vaak het geval bij HIV, ziekte van Hodgkin, haemodialyse,

systemische Lupus erythematosus (Kro98). In al deze gevallen kan revaccinatie binnen vijf jaar overwogen worden (Kro98). Personen die een splenectomie hebben ondergaan, reageren goed op revaccinatie elk twee jaar. Behalve voor patiënten die splenectomie hebben ondergaan (Kon90) is de effectiviteit van revaccinatie nauwelijks onderzocht.

---

# Onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken

---

## 4.1 Drie typen onderzoek

Het ideale onderzoek om vast te stellen of en in hoeverre toediening van pneumokokkenvaccin bescherming biedt, is het gerandomiseerde klinische onderzoek (RCT). Wanneer zo'n onderzoek niet te realiseren is, nemen onderzoekers hun toevlucht tot een *case control study* of een indirecte cohortstudie. Op elk van deze drie typen onderzoek gaan we hieronder kort in. Net als in Engelstalige publicaties over de werkzaamheid van vaccins maken we daarbij onderscheid in *efficacy* (de werkzaamheid onder ideale omstandigheden) en *effectiveness* (de werkzaamheid onder met de praktijk overeenkomende omstandigheden).

---

### 4.1.1 *Randomised Clinical Trial (RCT)*

Bij een RCT wordt de te onderzoeken populatie volgens een zowel voor de onderzoeker als voor de onderzochte persoon onbekende verdeelsleutel gesplitst in twee groepen. De ene groep krijgt het te onderzoeken vaccin, de andere groep een placebo (fysiologisch zout of een voor het onderzoek niet-relevante stof). Soms ook krijgen de twee groepen verschillende vaccins, bijvoorbeeld om deze met elkaar te vergelijken. Een RCT moet voldoende groot van opzet zijn en ook dient de randomisatie correct te gebeuren. Een RCT is niet altijd te realiseren. Met name effecten die niet frequent voorkomen, kunnen niet goed met een RCT bestudeerd worden omdat de omvang van het onderzoek dan te

groot moet worden. Vaccineffectiviteit wordt daarom nogal eens met twee andere typen onderzoek gemeten.

---

#### 4.1.2 *Case control study of patiënt controle onderzoek*

Hierbij worden personen bekeken van wie een pneumokokkenisolaat beschikbaar is, verkregen uit bloed of liquor, als indicatie van een invasieve pneumokokkeninfectie. Als controlegroep wordt een minstens gelijk aantal personen gekozen die geen pneumokokkeninfectie hebben doorgemaakt en die qua leeftijd, medische voorgeschiedenis en overige parameters vergelijkbaar zijn met de personen van wie een isolaat is verkregen. Door nu de vaccinatiegraad tegen pneumokokken binnen beide groepen te bepalen, wordt duidelijk of deze twee significant verschillen. Is de vaccinatiegraad in de isolaatgroep significant lager dan die in de controlegroep, dan duidt dit op een positieve *effectiveness* van het vaccin. Is de vaccinatiegraad in de isolaatgroep groter dan in de controlegroep dan is sprake van een negatieve *effectiveness*. In het laatste geval is door vaccinatie de kans op het doormaken van een infectie alleen maar groter geworden.

---

#### 4.1.3 *De indirecte cohortstudie*

Een ander type onderzoek dat nog wel eens wordt gehanteerd wanneer een RCT niet goed mogelijk is, is de indirecte cohortmethode. Hierbij gaat men uit van een groep personen van wie een pneumokokkenisolaat beschikbaar is. Het isolaat is verkregen uit bloed dan wel uit liquor, en is indicatief voor de aanwezigheid van een invasieve pneumokokkeninfectie. De populatie van isolaatgevende personen wordt gesplitst in een subgroep van personen die eerder gevaccineerd waren en een subgroep van personen die niet gevaccineerd waren. Vervolgens wordt gekeken welke serotypen geïsoleerd zijn bij de groep van niet-gevaccineerden. Deze typen worden vergeleken met die welke bij de gevaccineerden geïsoleerd zijn. Daarbij wordt ieder isolaat geclassificeerd als vaccintype (serotype opgenomen in het pneumokokkenvaccin), vaccin-gerelateerd type (serotypen die niet opgenomen zijn in het vaccin, maar waarvoor het vaccin mogelijk enige bescherming kan geven vanwege de serologische ‘nabijheid’) en niet-vaccin type (serotypen die niet opgenomen zijn in het betreffende pneumokokkenvaccin). Als het pneumokokkenvaccin effectief is, zal de verdeling van de isolaten in de categorieën vaccintype, vaccin-gerelateerd en niet-vaccin type die bij de gevaccineerden is aangekomen, duidelijk afwijken van de verdeling die bij de niet-gevaccineerden wordt aangekomen. Deze indirecte cohort-methode is alleen valide voor het berekenen van de effectiviteit van een vaccin wanneer de kans op infectie met een vaccintype-organisme in alle populaties waar isolaten uit verkregen zijn gelijk is (Bro80, But93, Cle84).

De resultaten van een recent gepubliceerd retrospectief cohortonderzoek – in een populatie van 47 365 personen van 65 jaar of ouder – ondersteunen een terughoudend beleid inzake pneumokokkenvaccinatie bij ouderen. Hoewel bij gevaccineerden een lagere kans op pneumokokkenbacteriëmie werd gevonden, was het relatief risico voor het optreden van zowel ernstige als minder ernstige vormen van pneumonie steeds hoger dan 1.0 (Jac03).

---

#### 4.1.4 *Weging van de drie typen onderzoek*

De kans op verschillen in variabelen die niet het onderwerp van onderzoek zijn, is het kleinst bij een gerandomiseerd onderzoek (RCT) met een voldoende grote populatiesteekproef. Hierdoor is bij een RCT de kans op betrouwbare uitkomsten het grootst. Indien er geen randomisatie plaatsvindt (zoals bij *case control* studies en bij indirecte cohortstudies) bestaat het risico dat de gevaccineerde groep en de niet-gevaccineerde groep niet in alle relevante variabelen aan elkaar gelijk zijn. Bij patiëntcontroleonderzoek bestaat het gevaar van vertekening bij het kiezen van de controles. Bij de beoordeling van de resultaten uit klinische studies dient terdege met deze mogelijkheid rekening gehouden te worden.

---

#### 4.2 **Resultaten van vaccin-trials**

Gerandomiseerde *clinical trials* hebben vaak onder uiteenlopende omstandigheden plaatsgevonden: bij verschillende bevolkingsgroepen; in diverse geografische regio's; bij groepen met soms sterke verschillen in risicofactoren. Bovendien is een individuele RCT vaak te klein om alle relevante effecten voldoende te kunnen beoordelen. Het is daarom nuttig de uitkomsten op te nemen in een meta-analyse, waarbij de kwaliteit en de bevindingen van de verschillende RCT's en de effecten in diverse subgroepen kritisch onderzocht en nader geanalyseerd worden. Voor ons onderwerp zijn vier recente meta-analyses van belang. In volgorde van verschijnen: Fine (Arch Intern Med 1994; 154: 2666-2677 (Fin94)), Hutchison (Can Fam Physician 1999; 45: 2381-2393 (Hut99)), Moore 2001 (Moo01) en Watson 2002 (Wat02). (Voor verdere overzichten van studies naar effectiviteit zie Boe00, Bru91, But99 en Jac03).

De meta-analyse van Fine uit 1994 betreft twaalf studies uit de periode 1976-1987. Bij deze meta-analyse is gekeken naar (1) vermoedelijke pneumokokkenpneumonie, (2) bewezen pneumokokkenpneumonie, en (3) bewezen pneumokokkenpneumonie veroorzaakt door een serotype dat in het vaccin is opgenomen. Andere punten van onderzoek waren pneumonie, bronchitis en mortaliteit. Fine en medewerkers komen na deze zorgvuldige meta-analyse tot de volgende conclusie:

‘Pneumococcal vaccination appears efficacious in reducing bacteremic pneumococcal pneumonia in low-risk adults. However, evidence from randomized controlled trials fails to demonstrate vaccine efficacy for pneumococcal infection-related or other medical outcomes in the heterogeneous group of subjects currently labeled as high risk.’

De meta-analyse van Hutchison (1999) bewerkt de gegevens van RCT's tussen 1945 en 1988. De conclusie van deze meta-analyse luidt:

‘Vaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine can be expected to reduce the risk of systemic infection due to pneumococcal types included in the vaccine by 83% and systemic infection due to all pneumococci by 73%. We found no evidence that the vaccine was less efficacious for the elderly, institutionalized people, or those with chronic disease.’

Men kan op grond hiervan echter niet concluderen dat effectiviteit bewezen is.

De derde meta-analyse is verricht door Andrew Moore en medewerkers (Moo01). Een samenvatting is verschenen in *Bandolier* (Moo00). Deze meta-analyse betreft onderzoeken in de periode 1976-2000. De conclusie van Moore en de zijnen:

‘In three studies with 21,152 immunocompetent subjects (South African gold miners, New Guinea highlanders) pneumococcal vaccination was effective in reducing the incidence of all-cause pneumonia (relative risk 0.56), pneumococcal pneumonia (0.16), pneumonia deaths (0.70) and bacteraemia (0.18). In ten studies in over 24,000 people who were elderly or likely to have impaired immune systems, pneumococcal vaccination was without effect for any outcome. Present guidelines suggest pneumococcal vaccination for high-risk groups. There is no evidence from randomised trials that this is of any benefit.’

De soms sterk met elkaar in tegenspraak zijnde bevindingen (waarbij de *efficacy* varieert van 0 tot 100 procent) uit vroegere studies zijn voor onderzoekers aanleiding geweest tot nieuwe onderzoeken. Andere onderzoekers richten zich meer op een bewerking van de reeds eerder verkregen resultaten. De daaruit resulterende meta-analyses komen echter ook weer uit op tegenstrijdige conclusies. Zo slaagden Fine en medewerkers (Fin94) er niet in om bij toediening aan ‘hoog risico’ personen een duidelijk omschreven werkzaamheid van het vaccin vast te stellen. Anderzijds concludeerden Hutchison en medewerkers (Hut99) dat het vaccin werkzaam was tegen infecties die veroorzaakt werden door de serotypen die in het vaccin waren opgenomen. Deze werkzaamheid was volgens hun bevindingen niet duidelijk minder bij personen met een gestoord immuunapparaat. Deze bevinding was voor Watson en medewerkers (Wat02) aanleiding om de bewijsvoering over *effectiveness* van het vaccin opnieuw kritisch te bezien en de resultaten van eerdere onderzoeken in een nieuwe meta-analyse op te nemen. Weer bleek dat de effectiviteit van het pneumokokkenvaccin erg afhankelijk was van kenmerken van de gevac-

cineerden (onder meer de leeftijd) en van de besmettingsdruk binnen de gevaccineerde groep. Zo werd de hoge mate van effectiviteit die het vaccin toonde bij jongvolwassen mijnwerkers in de goudmijnen van Zuid-Afrika nooit meer aangetoond bij de vele onderzoeken die sindsdien gedaan zijn bij ouderen in West-Europa en Amerika. In de VS deed het Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) de aanbeveling om 65-plussers en personen bij wie een hoger risico bestaat als gevolg van comorbiditeit te vaccineren met het pneumokokken-polysaccharidevaccin (MMWR97). De uitspraak van Watson op grond van haar zeer recente systematische review is echter overduidelijk geformuleerd:

‘We suggest that there is no good evidence that this form of vaccination is of benefit in the susceptible populations for which the vaccine is recommended in the United Kingdom and the United States.’

---

### 4.3 Meta-analyse door het Dutch Cochrane Centre

De in paragraaf 4.2 besproken meta-analyses van *randomised clinical trials* (RCT) blijken tot tegenstrijdige conclusies te leiden, ook al zijn deze *trials* op dezelfde resultaten gebaseerd. De Gezondheidsraad deed daarom een beroep op de methodologische kennis van het Dutch Cochrane Centre, verbonden aan het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. In opdracht van de raad verrichtte dit centrum een nieuwe en grondige analyse van de literatuur over pneumokokkenvaccinatie bij ouderen. De opdracht die in het jaar 2000 werd gegeven, kon in het daarop volgende jaar worden afgerond met een eindrapport getiteld *Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen; beoordeling van de kwaliteit en inhoud van de beschikbare literatuur*. Sindsdien is geen literatuur verschenen die tot andere conclusies leidt. Gezien het belang van de Cochrane-analyse wordt deze als bijlage C aan dit advies toegevoegd. In dit rapport worden de thans beschikbare systematische *reviews*, gerandomiseerde effectstudies en vergelijkende cohortstudies op transparante wijze geanalyseerd om na te gaan in hoeverre deze een valide en relevant antwoord geven op de vraag of in Nederland bij ouderen in aanvulling op influenzavaccinatie ook pneumokokkenvaccinatie moet worden ingevoerd. De belangrijkste conclusies van de Cochrane-analyse volgen hieronder.

‘In Nederland speelt de vraag of bij ouderen in aanvulling op influenzavaccinatie ook pneumokokkenvaccinatie moet worden ingevoerd. In dit rapport is het beschikbare vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie kritisch beoordeeld. Zo werden allereerst de beschikbare systematische *reviews* kwalitatief beoordeeld en op onderlinge verschillen onderzocht. Hierbij bleek dat tussen deze *reviews* onderling grote verschillen bestaan met betrekking tot de selectie van studies, het onderscheid in valentie van de vaccins, de indeling in subgroepen en de keuze van de uitkomstmaten waaraan de grootste

waarde werd gehecht. Opvallend is dat de twee *trials* die het meest bij de door de minister gestelde vraag aansloten (Hon99, Koi97) soms wel en soms niet waren ingesloten. (...)

Uit de analyse van de systematische *reviews* blijkt dat vaccinatie meer effect heeft in lage-risicogroepen, niet effectief lijkt bij hoog-risicopatiënten en ouderen, effectiever is in niet-geïndustrialiseerde landen en dat de uitkomsten op de verschillende uitkomstmaten sterk kunnen verschillen. (...)

De studies naar de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie (in aanvulling op de influenzavaccinatie) die bij ouderen zijn uitgevoerd – één *randomised clinical trial* (Koi97), één *pseudo-randomised* studie (Hon99) en één retrospectieve studie (Nic99a, Nic99b)– hebben belangrijke methodologische tekortkomingen. Voor de meeste uitkomstmaten zijn de resultaten negatief. Slechts in Nic99a en Nic99b is de toegevoegde waarde van pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op influenzavaccinatie methodologisch zorgvuldig gerapporteerd. Hier blijkt een geringe toegevoegde waarde. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breed, hetgeen interpretatie moeilijk maakt. (...)

Concluderend kan worden gesteld dat er onvoldoende overtuigend bewijs is voor aanvulling met pneumokokkenvaccinatie op de bestaande influenzavaccinatie voor ouderen.’

---

## **Conclusie over pneumokokkenvaccinatie bij ouderen**

---

Eén van de bevolkingsgroepen waarvoor toenmalig minister Borst-Eilers speciale aandacht vroeg in haar adviesaanvraag is die van de 65-plussers. Is het aan te raden om ouderen tegen pneumokokken te laten vaccineren, vraagt de minister zich af.

De commissie heeft zich langdurig en indringend gebogen over de wetenschappelijke literatuur die argumenten zou kunnen bevatten voor vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken (zie o.a. Boe00, Bru91, But99, Jac03, Jon03; Ört98, Rub98, Sim88). De resultaten uit studies bleken echter tegenstrijdig te zijn en zelfs de conclusies uit meta-analyses zijn niet unaniem (Fin94, Hut99, Moo01, Wat02). Dit was – zoals hiervoor uitvoerig aan de orde is geweest – reden voor de leiding van de Gezondheidsraad om aan het Dutch Cochrane Centre opdracht te geven opnieuw een wetenschappelijke analyse te verrichten (zie bijlage C). De commissie kan zich in de resultaten van deze analyse vinden.

De commissie constateert dat er voor effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen (65 jaar en ouder), in aanvulling op de influenzavaccinatie, geen *evidence base* aanwezig is. Op basis van wetenschappelijke argumenten kan men geen aanbeveling uitspreken voor vaccinatie van oudere personen, zolang bijkomende ziektefactoren ontbreken.

De commissie benadrukt het belang van prospectieve studies bij gezonde ouderen, met invasieve pneumokokkeninfecties als één van de eindpunten. Afgaand op de literatuur die hierover reeds verschenen is, zal een dergelijke studie een groot aantal personen moeten omvatten om de – op de Nederlandse situatie van toepassing zijnde – effectivi-

---

teit te kunnen vaststellen. Het onderzoek zou twee groepen moeten onderscheiden. Personen die alleen influenzavaccinatie ondergaan zouden moeten worden vergeleken met personen die naast het influenzavaccin ook het vaccin tegen pneumokokken krijgen. Voor de te onderzoeken parameters zullen met name klinische eindpunten geformuleerd moeten worden. De commissie hoopt op grond van de resultaten van dergelijk onderzoek de op dit moment bestaande controverse over de wenselijkheid van vaccinatie te kunnen oplossen.

Zolang een dergelijk vergelijkend onderzoek niet heeft plaatsgevonden, zal de behandelend arts bij zijn oudere patiënten moeten beslissen in een situatie van onzekerheid. Het advies van de commissie is dus om op basis van zorgvuldig onderzoek aan deze onzekerheid in de nabije toekomst een einde te maken. Ze beveelt daarbij dringend aan om in de opzet voor een te starten onderzoek niet slechts het polysaccharidevaccin op te nemen, maar ook het proteïneconjugaatvaccin.

---

## **Niet-leeftijdgerelateerde indicaties tot pneumokokkenvaccinatie**

---

In 1982 bracht de Gezondheidsraad ook al advies uit over niet-leeftijdgerelateerde indicaties voor pneumokokkenvaccinatie (Gr82). Toen onderscheidde de raad twee categorieën personen:

- a Personen voor wie vaccinatie tegen pneumokokken wordt aanbevolen:
  - personen met een miltlijden in de zin van een functionele asplenie of hyposplenie (met name sikkelcelanemie) of een anatomische asplenie (congenitale asplenie; status na splenectomie);
  - personen die lijden aan de ziekte van Hodgkin en die als onderdeel van de behandeling een splenectomie zullen ondergaan of hebben ondergaan.
- b Personen voor wie in elk afzonderlijk geval door de behandelend arts vaccinatie tegen pneumokokken overwogen kan worden:
  - personen met een marginale longfunctie, door welke oorzaak dan ook;
  - personen met de ziekte van Hodgkin, die in de nabije toekomst een behandeling met cytostatica zullen ondergaan; ook als een splenectomie niet plaatsvindt;
  - personen met levercirrose door alcoholgebruik;
  - personen met recidiverende pneumokokken-meningitis na schedeltraumata, al dan niet met liquorlekage.

In 1997 formuleerde het Advisory Committee for Immunisation Practices (ACIP) in opdracht van de Centres for Disease Control een reeks aanbevelingen voor pneumokokkenvaccinatie bij immuungecompromitteerde en bij immuuncompetente personen (Kro98, MMWR97). Voor sommige categorieën personen zijn de argumenten voor vaccinatie meer overtuigend dan voor andere, stelt het ACIP-rapport:

---

‘The following categories reflect the strength of evidence supporting the recommendations for vaccination:

- a Strong epidemiologic evidence and substantial clinical benefit support the recommendation for vaccine use.
- b Moderate evidence supports the recommendation for vaccine use.
- c Effectiveness of vaccination is not proven, but the high risk for disease and the potential benefits and safety of the vaccine justify vaccination.’

De commissie die nu namens de Gezondheidsraad advies uitbrengt, vindt dat men bij classificatie van aandoeningen in deze laatste categorie kritisch moet zijn. Een *potential benefit* alleen mag geen reden zijn voor een aanbeveling tot vaccinatie wanneer klinische bevindingen over effectiviteit ontbreken. Onze conclusies verschillen dan ook op onderdelen van die in het rapport van de Centres for Disease Control.

---

## 6.1 Asplenie

Personen zonder milt of met een niet-functionerende milt hebben een verhoogde kans op ernstige pneumokokkeninfecties (Spi99). Patiënten die een splenectomie ondergingen na een trauma of vanwege bijvoorbeeld de ziekte van Hodgkin hebben een hoog risico op een sepsis door pneumokokken (Kro98). Een bacteriëmie zal fulminant verlopen door het ontbreken van de klaring van pneumokokken uit het bloed, die normaliter door macrofagen in de lever en de milt plaatsvindt. De door vaccinatie geïnduceerde antilichamen zullen de klaring van pneumokokken door de lever bevorderen.

De productie van antilichamen na vaccinatie is redelijk tot goed (Kro98). Klinische gegevens over effectiviteit van het pneumokokkenvaccin zijn spaarzaam en voor zover aanwezig discrepant (beschermingsgraad volgens Shapiro 0-21%, volgens Butler 77% (But93, Sha84, Sha91)). De belangrijkste publicatie voor deze indicatie is van de hand van Amman en dateert uit 1977 (Amm77). Dit was een onderzoek waarbij 77 patiënten met sikkelcelziekte en 19 asplenie-patiënten werden gevaccineerd met een 8-valent vaccin en waarbij 82 controlepersonen werden gezocht ter evaluatie van de immunrespons. Daarnaast werden voor de *efficacy*-evaluatie bij de 77 sikkelcelpatiënten die gevaccineerd waren 106 sikkelcelpatiënten gezocht die niet waren gevaccineerd. Dit deel van het onderzoek is dus een quasi-experimentele cohortstudie. Het aantal pneumokokkeninfecties dat zich binnen twee jaar voordeed was onder de 77 gevaccineerde patiënten nul, terwijl er acht gevallen van pneumokokkeninfecties werden waargenomen onder de 106 controle-sikkelcelpatiënten. Conclusie van de auteur:

‘We conclude that pneumococcal polysaccharides are immunogenic in hyposplenic patients and may protect against systemic *Str. pneumoniae* infection.’

Bij deze categorie onverkort het eerdere Gezondheidsraadadvies uit 1982 herhaald worden. Vaccinatie tegen pneumokokken wordt daarin dringend aanbevolen (GR82). Bij voorkeur wordt de vaccinatie vóór de splenectomie toegediend. Bij een verminderde immuunreactiviteit door onderliggend lijden dan wel door de behandeling hiervan is de immuunrespons soms verminderd. Regelmatige revaccinatie, om de vijf jaar, wordt aanbevolen. Voor de betrokken personen is het echter van groter belang dat er voor hen altijd direct antibiotica beschikbaar zijn, zodra hun lichaamstemperatuur toeneemt als teken van een infectie (Spi99).

---

## **6.2 Sikkelcelziekte**

De verhoogde incidentie van pneumokokkeninfecties bij sikkelcelziekte, wordt veroorzaakt door de functionele asplenie die ontstaat door multipale miltinfarcten. Het merendeel van de infecties kwam in het verleden voor bij jonge kinderen. Omdat echter de levensverwachting van personen met sikkelcelziekte is toegenomen, ziet men de laatste jaren ook infecties op volwassen leeftijd. De antilichaamrespons is over het algemeen goed (Kro98). De bescherming door vaccinatie is goed, hoewel gerandomiseerd gecontroleerde studies ontbreken (zie het hierboven gerefereerde artikel van Amman uit 1977). Er zijn verschillende gevallen van vaccinfalen beschreven (Kro98).

Ook voor personen met sikkelcelziekte is vaccinatie tegen pneumokokken dringend aanbevolen. Revaccinatie na vijf jaar is wenselijk. Ook voor deze personen dient te allen tijde antibiotica direct beschikbaar te zijn.

---

## **6.3 Liquorlekkage / eerdere pneumokokkenmeningitis na schedeltrauma**

Hier geldt hetzelfde advies als bij de vorige twee categorieën: vaccinatie wordt dringend aanbevolen. Zeker wanneer zich al eerder een pneumokokkeninfectie heeft voorgedaan, mag vaccinatie niet uitgesteld worden. Ook voor deze personen dient direct antibiotica beschikbaar te zijn.

---

## **6.4 De ziekte van Hodgkin**

Bij patiënten met de ziekte van Hodgkin is de incidentie van ernstige pneumokokkeninfecties hoog. De immuunrespons na vaccinatie is bij een patiënt met een nog onbehandelde ziekte normaal. De productie van antistoffen is sterk gestoord tijdens of na intensieve behandeling. Enkele jaren na de chemotherapie kan de immuunrespons zich gedeeltelijk herstellen (Kro98). De bescherming door vaccinatie blijft beperkt (Sha84, Sha91).

Vaccinatie tegen pneumokokken kan overwogen worden. Indien hiertoe besloten wordt, kan er het beste gevaccineerd worden voor de start van chemotherapie en radiotherapie. Na vaccinatie is revaccinatie binnen vijf jaar te overwegen (Kro98).

---

## 6.5 Non-Hodgkin lymfoom

In de literatuur wordt geen goed onderscheid gemaakt tussen het maligne lymfoom in brede zin en de ziekte van Hodgkin. Wat betreft de antilichaamrespons geldt voor het non-Hodgkin lymfoom in grote lijnen het zelfde als voor de ziekte van Hodgkin. Voor zover de literatuur hier een uitspraak over doet lijkt de bescherming door vaccinatie bij het non-Hodgkin lymfoom matig (But93, Kro98).

Vaccinatie tegen pneumokokken kan overwogen worden. Het beste kan deze gegeven worden vóór de chemo- of radiotherapie aanvangt.

---

## 6.6 HIV

Het enige specifieke onderzoek naar deze indicatie is van French en medewerkers uit 2000. Het ging om een RCT bij HIV-geïnfecteerde Oegandezers, allen beneden de 55 jaar. De *efficacy* van het vaccin was voor pneumonie en voor pneumokokkenpneumonie 0 procent (Fre00).

In het eerdere advies *Vroege medische interventies bij personen die met aids-virus zijn geïnfecteerd* adviseerde de Gezondheidsraad (Gr90) het volgende:

‘... gezien de zeldzaamheid van pneumokokken-pneumonie onder Nederlandse aidspatiënten, en ook gezien de matige effectiviteit van het huidige vaccin, acht onze commissie vaccinatie van geïnfecteerde personen en aidspatiënten nog niet aangewezen. Een uitzondering maakt zij voor met HIV geïnfecteerde personen die intraveneus drugs gebruiken, omdat deze gevoelig zijn voor infecties met pneumokokken. Voor deze personen valt volgens de commissie eenmalige vaccinatie te overwegen...’

Deze passage is in de medische praktijk geïnterpreteerd als een aanbeveling tot vaccinatie van HIV-geïnfecteerde personen in het algemeen. Gezien de hoge incidentie van bacteriële infecties, het potentiële beschermende effect van de vaccinatie, en het ontbreken van harde gegevens dat vaccinatie een ongunstig effect zal hebben op het beloop van de HIV-infectie, wordt vaccinatie tegen pneumokokkeninfectie bij HIV-geïnfecteerden in veel landen aanbevolen (Kro89).

De algemene prognose voor HIV-patiënten is over het algemeen sterk verbeterd de laatste tijd. Als gevolg daarvan is men ook met de routinematige profylaxe voor PCP gestopt. HIV-patiënten worden bij voorkeur gevaccineerd op een moment dat er nog een

goede immuunrespons is, dus aan het begin van het ziekteproces. De vorming van antilichamen tegen de verschillende individuele serotypen is bij HIV-patiënten niet optimaal.

De commissie adviseert om bij HIV-geïnfecteerde personen vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties te overwegen. Over revaccinatie wordt op dit moment nog geen aanbeveling gedaan.

---

## **6.7 Myeloom en chronische lymfatische leukemie**

De incidentie van ernstige pneumokokkeninfecties bij het multipole myeloom is hoog en het beloop over het algemeen ernstig (Kro98). Patiënten met chronische lymfatische leukemie zijn verhoogd gevoelig voor ernstige pneumokokkeninfecties (Kro 98). Bij deze patiënten is er een slechte humorale respons en de vraag is hoe deze patiënten reageren op toediening van het vaccin. Waarschijnlijk is er een vrij grote individuele spreiding zodat verschillende uitkomsten te verwachten zijn. Patiënten met alleen maar paraproteïne en geen IgG zullen niet reageren op het vaccin. Wanneer de paraproteïnen buiten het bereik van de IgG liggen zodat de IgG-productie nauwelijks aangedaan is (zoals bij een IgD-Kahler patiënt) is er een vrij goede vaccinrespons te verwachten. Bij deze patiënten zullen de risico's van een pneumokokkenaanandoening echter ook minder groot zijn.

---

## **6.8 Auto-immuunziekten en immunosuppressieve therapie**

De incidentie van ernstige pneumokokkeninfectie bij Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is nauwelijks verhoogd (Kro98). Waarschijnlijk spelen functionele hyposplenie en co-morbiditeit zoals long- en nierafwijkingen door SLE wel een rol. Immunosuppressieve behandeling leidt niet tot een verhoogde gevoeligheid voor pneumokokkeninfecties. Vaccinatie kan effect hebben, afhankelijk van de stoornis van het humorale afweerapparaat. Naarmate deze stoornis groter is, is het risico bij bacteriële infectie groter maar het effect van vaccinatie kleiner. Shapiro vermeldt een beschermingsgraad van 21 procent (Sha84, Sha91). De duur van de verkregen bescherming is in het algemeen kort.

---

## **6.9 Nierziekten**

Infecties spelen een belangrijke rol bij de morbiditeit van patiënten met nierinsufficiëntie. Toch bestaat er slechts één publicatie waarin pneumokokken, in 20 procent van de gevallen, als verwekker van bacteriëmie wordt gemeld (zie Kro98). Met name het nefrotisch syndroom bij kinderen vormt een extra risico voor infecties en morbiditeit (Ort98, McI98). De antistofrespons is in het algemeen redelijk (Fur96).

Bij nierziekten, en ook bij haemodialyse, is vaccinatie te overwegen.

---

### **6.10 Alcoholisme**

Alcoholisme met of zonder cirrosis wordt als een hoge risicofactor gezien voor het ontwikkelen van ernstige pneumokokkeninfecties (Kro98, Lip86, Per85). Na vaccinatie met pneumokokkenvaccin is de immuunrespons normaal (McM93). Sommig onderzoek rapporteert dan ook hoge (61-77%) waarden voor de effectiviteit (Sha84, Sha91); ander onderzoek bevestigt dit niet (But93, Sim86).

Desondanks kan vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties overwogen worden. Met name een eerdere pneumokokkeninfectie kan de beslissing tot vaccinatie bevorderen. De situatie moet per geval beoordeeld worden. Vaccinatie geeft als regel een goede immuunrespons

---

### **6.11 Beenmergtransplantatie**

Ernstige pneumokokkeninfecties komen veel voor bij patiënten die een beenmergtransplantatie ondergingen (zie Kro98). Na transplantatie kost het herstel van de immunologische functie minstens een jaar. In die periode is de antistofrespons na vaccinatie slecht. Studies naar de beschermende werking van het pneumokokken polysaccharidevaccin bij beenmergtransplantatie ontbreken. Vaccinatie tegen pneumokokken kan overwogen worden wanneer de beenmergtransplantatie een jaar of langer geleden is.

---

### **6.12 Orgaantransplantatie**

Patiënten die een transplantatie van nier, hart of lever hebben ondergaan, hebben zeker gedurende de eerste paar jaren na deze transplantatie een grotere kans op infecties door pneumokokken. Vaccinatie tegen pneumokokken moet worden overwogen.

---

### **6.13 Hypo- en agammaglobulinemie**

Deze groep zal in het geheel niet reageren op vaccinatie met het huidige polysaccharidevaccin (Kro98). Door middel van regelmatige substitutie met immunoglobuline preparaten worden recidiverende (pneumokokken) infecties voorkomen. Profylaxe bij patiënten met een hypogammaglobulinemie bestaat dus niet uit vaccinatie maar uit gammaglobuline-substitutie.

---

## 6.14 Solide tumoren

Bij patiënten met kanker lijken pneumokokkeninfecties vaker op te treden. De gegevens hierover zijn beperkt (Kro98). De immuunrespons bij solide tumoren is normaal. Bij patiënten die recent bestraald waren in verband met tumoren in het hoofd-halsgebied was de antilichaamrespons echter sterk gestoord.

Zonder nadere anamnese van pneumokokkeninfecties bestaat geen indicatie voor vaccinatie.

---

## 6.15 Diabetes mellitus

Pneumokokkeninfecties lijken niet vaker voor te komen of ernstiger te verlopen bij mensen met diabetes mellitus (Kro98, Lip86). De antilichaamproductie bij patiënten met diabetes mellitus is vergelijkbaar met die van gezonde personen (Kro98). Een studie van Butler uit 1993 rapporteert een beschermende effectiviteit van 84 procent (But93). Over het klinisch effect van vaccinatie bij diabetes zijn echter weinig gegevens.

De commissie ziet op grond van het beperkte risico van pneumokokkeninfecties bij de huidige stand van kennis geen indicatie om systematische vaccinatie aan te bevelen.

---

## 6.16 Chronische longziekten

De incidentie van ernstige pneumokokkeninfecties is verhoogd bij chronisch obstructief longlijden (COPD) en emfyseem (Dav87). Ook het risico voor ernstige morbiditeit en sterfte bij aanwezigheid van pneumokokkeninfecties is verhoogd. Lipsky bestudeerde het risico op infectie (Lip86). Zijn publicatie uit 1986 betreft een retrospectief samengesteld cohort van drieduizend klinische patiënten. Er was een relatief risico voor het krijgen van pneumokokkeninfecties van 2,8. De antistofrespons op pneumokokkenvaccinatie is normaal. Reductie van pneumokokkenziekten door vaccinatie is niet aangetoond. De vaccinatie geeft echter wel een vermindering van incidentie van bacteriëmie (Sim86). Alleen bij patiënten met een marginale longfunctie door welke oorzaak dan ook is een vaccinatie-indicatie aanwezig.

Een uitgebreid, wetenschappelijk onderzoek bij personen met chronisch longlijden verdient aanbeveling. Op dit moment geeft de wetenschappelijke literatuur geen aanleiding tot aanbeveling van algemene vaccinatie voor deze groep.

---

## 6.17 Chronisch hartfalen met stuwing

De incidentie van ernstige pneumokokkeninfecties bij chronisch hartfalen met stuwing blijkt verhoogd. Lipsky vermeldt een vrij hoog relatief risico van een 3,8 (Lip86). Bij ischaemische hartziekten wordt geen verhoogde incidentie waargenomen (Kro98). De bescherming door vaccinatie ligt rond de 70 procent (But93, Fin94, Sha84, Sha91).

De commissie ziet geen reden tot algemene vaccinatie. Wel kan men vaccinatie overwegen bij personen met chronische decompensatie met stuwing, en bij degenen met ischemische hartziekten die ooit een pneumokokkenpneumonie hebben doorgemaakt (waarbij de verwekker is vastgesteld).

## **Conclusie over ziektebeelden en de wenselijkheid van pneumokokkenvaccinatie**

---

Er is weinig goed gecontroleerd onderzoek verricht naar de effectiviteit van vaccinatie binnen groepen personen met ziektebeelden die tot een verhoogd risico zouden kunnen leiden. Hoewel vaak niet bewezen is dat vaccinatie bij deze groepen werkzaam is, sluit dit niet uit dat vaccinatie bij deze groepen mogelijk een positief effect kan hebben. Met dit dilemma werd de Gezondheidsraad ook al in 1982 geconfronteerd. De commissie realiseert zich dat er in de voorbije twintig jaar wat dit betreft niet veel veranderd is. Dit heeft mede te maken met het feit dat effectiviteitsonderzoek in een aantal ziektecategorieën zeer moeilijk uitvoerbaar is.

In zijn eerste advies over vaccinatie tegen pneumokokken (in 1982) deed de Gezondheidsraad aanbeveling tot vaccinatie van personen met miltlijden (inclusief sikkelcelziekte) en van personen die lijden aan de ziekte van Hodgkin en die als onderdeel van de behandeling een splenectomie zullen ondergaan of hebben ondergaan. Daarnaast adviseerde de raad dat artsen bij bepaalde ziektebeelden per geval zouden bezien of vaccinatie tegen pneumokokken verstandig was. Dit betrof (in 1982) vier categorieën:

1) personen met een marginale longfunctie door welke oorzaak dan ook; 2) personen met de ziekte van Hodgkin, waarbij de ziekte behandeld wordt met cytostatica; 3) personen met levercirrosis door alcoholgebruik; 4) personen met terugkerende pneumokokkenmeningitis na schedeltraumata, al dan niet met liquorlekkage.

In de voorliggende advisering doet de commissie wederom aanbevelingen over de wenselijkheid van vaccinatie van een aantal risicogroepen. Daarnaast noemt de commissie

---

categorieën patiënten bij wie de behandelende arts in elk afzonderlijk geval vaccinatie tegen pneumokokken kan overwegen in het licht van de volgende parameters: de incidentie en de ernst van pneumokokkeninfecties bij de groep van personen waaronder de individuele patiënt kan worden begrepen, en de effectiviteit van vaccinatie bij de betreffende groep personen. De commissie vat haar bevindingen samen in bijgaande tabel.

Uiteindelijk komt de commissie tot drie conclusies over ziektebeelden en de wenselijkheid van pneumokokkenvaccinatie:

- Er wordt alleen een harde aanbeveling tot vaccinatie gegeven voor die groepen waarin het sterfterisico zeer hoog is. Dit is het geval bij mensen met asplenie, sikkelscelziekte of liquorlekkage. Al deze mensen zouden gevaccineerd moeten worden. Ook moeten zij altijd kunnen beschikken over antibiotica.
- Bij sommige groepen bestaat een duidelijk lager risico. Soms is er een grote onzekerheid over het effect van pneumokokkenvaccinatie op incidentie en sterfte. De commissie komt tot de aanbeveling om bij deze groepen vaccinatie per individuele patiënt te overwegen aan de hand van de eerder genoemde criteria. Het betreft hier de diagnoses: myeloom en chronische lymfatische leukemie; ziekte van Hodgkin; non-Hodgkin lymfoom; status na beenmergtransplantatie; status na orgaantransplantatie; auto-immuunziekten en immunosuppressieve therapie; HIV; nierziekten, met name nefrotisch syndroom bij kinderen en bij haemodialyse; alcoholmisbruik met of zonder cirrose.
- Geen aanbeveling tot vaccinatie wordt gegeven voor de diagnoses hypo- en agammaglobulinemie; solide tumoren; diabetes, chronische longziekten; chronisch hartfalen. Voor de laatste drie risicogroepen – mensen met diabetes, chronische longziekten en chronisch hartfalen – is zorgvuldig opgezet wetenschappelijk onderzoek gewenst om een nadere indicatiestelling te kunnen onderbouwen. In elk nieuw te starten onderzoek zou vaccintype als belangrijke factor opgenomen moeten worden. De (soms beperkte) effectiviteit van het huidige polysaccharidevaccin maakt verder onderzoek noodzakelijk. De vraag zou daarbij moeten zijn of vaccinatie met nog te ontwikkelen conjugaatvaccins of met combinaties van de twee vaccintypen een grotere bescherming biedt (Pow96).

Effect van pneumokokkenvaccinatie op risico van pneumokokkeninfectie en sterfte.

Aandoening	Risico op pnk-infectie (Incidentie)	Risico voor ernstige gevolgen (toename morbiditeit cq. mortaliteit)	Effect van vaccin op pnk-incidentie	Effect van vaccin op sterfte	Aanbeveling tot vaccinatie
Ouderen (65 jaar en ouder)	++	+	+/-	+/-	3
Asplenie	++	++	+	?	1
Sikkelcelziekte	++	++	+	?	1
Liquor-lekkage / pneumokokkenmeningitis na schedel traumata	++	++	?	?	1
Ziekte van Hodgkin	+	+	?	?	2
Non-Hodgkin lymfoom	+	+	?	?	2
HIV	+	+	?	?	2
Myeloom en Chron. Lymf. Leukemie	+	+	?	?	2
Auto-immuunziekten + immunosupp.th.	+/-	?	+/-	+/-	2
Nierziekten	+	+	?	?	2
Alcoholisme	+	+	?	?	2
Beenmergtransplantatie	+	+	?	?	2
Orgaantransplantatie	+	+	?	?	2
Hypo- en agamma globulinemie	?	?	-	-	3
Solide tumoren	+	+	?	?	3
Diabetes	-	+/-	?	?	3
Chronisch longziekten	+	+	+/-	+/-	3
Chronisch hartfalen	+	+	?	?	3

pnk = pneumokokken

Ten aanzien van risico's

++ sterk verhoogd

+ verhoogd

- niet verhoogd

Ten aanzien van effect

? geen of nauwelijks gegevens, onbekend

+/- controversiële data, twijfelachtig, geen bewezen effect

- geen effect

Ten aanzien van aanbevelingen:

1 harde aanbeveling tot vaccinatie

2 vaccinatie per patiënt overwegen

3 geen aanbeveling tot vaccinatie



---

## Literatuur

- 
- Amm77 Amman AJ, Addiego J, Wara DW, e.a. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977; 297: 897-900.
- Boe00 Boersma WG, Graaf CS de, Pneumokokkenvaccinatie: de huidige stand van zaken. *Bijblijven* 2000; 16: 55-65.
- Boh95 Bohte R, Furth van R, Broek van de PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543-7.
- Bro80 Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 1980; 303(10): 549-52.
- Bru91 Bruyn GAW de, Van Furth R. Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 897-910.
- But93 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, e.a. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826-31.
- But99 Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs & Aging* 1999; 15: suppl. 1: 11-9.
- Cle84 Clemens JD, Shapiro ED. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: Are there alternatives to randomised clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984; 6: 589-600.
- Dav87 Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, e.a. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A Pilot study. *Chest* 1987; 92: 204-12.
- Fed99 Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999; 17: S85-90.
- Fin94 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, e.a. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
-

- Fle97 Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K. Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease, *BMJ* 1997; 314: 1663-5.
- Fre00 French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, e.a. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *The Lancet* 2000; 355: 2106-11.
- Fur 00 Furth van R. Pneumokokken infecties en pneumokokken vaccinaties in de 21ste eeuw: *Nederlands tijdschrift voor medische microbiologie* 2000; 8: 4-8.
- Fur96 Furth SL, Neu AM, Case e.a. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: A prospective study of antibody response and duration, *J Pediatr* 1996; 128: 99-101.
- Gal99 Galan de BE, Tilburg van PMB, Sluijtert M, e.a. Hospital related outbreak of infection with multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands. *Journal of hospital infection* 1999; 42: 185-92
- Gar02 Garcia-Rey C, Aguilar-L, Baquerro-F e.a. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 159-64.
- Gr02 Gezondheidsraad, Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken, Den Haag, 2001/27
- Gr82 Gezondheidsraad, Advies inzake pneumococcon-immunisatie, 's-Gravenhage 1982/14.
- Gr90 Gezondheidsraad, Advies inzake Vroege medische interventies bij personen die met aids-virus zijn geïnfecteerd, Den Haag 1990/16.
- Hon96 Honkanen PO, Keistinen T, Kivelae SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 205-8.
- Hon99 Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, e.a. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493-500.
- Hut99 Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, e.a. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381-93.
- Jac03 Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, e.a. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults; *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
- Jac99 Jackson LA, Benson P, Sneller VP e.a. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine, *JAMA* 1999; 281: 243-8.
- Jon03 Jonkers RE, Boersma WG. Pneumokokkenvaccinatie van volwassenen. *NTvG* 2003; 147: 437-41.
- Kau47 Kaufman P. Pneumonia in old age; active immunization against pneumonia with *Pneumococcus Polysaccharide*; results of a 6-year study. *Arch Intern Med* 1947; 79: 518-31.
- Koi97 Koivula I, Sten M, Leinonen M, e.a. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103: 281-90.
- Kon90 Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 258-63.
- Kon 91 Konradsen HB, Henrichsen J. The need for revaccination 10 years after primary pneumococcal vaccination in splenectomized adults, *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 397.
-

- Kro98 Kroon FP. Pneumokokkenvaccinatie bij immuungecompromitteerde individuen. IN: Pneumokokkeninfecties en pneumokokkenvaccinaties, Boerhaave commissie, Leiden 1998; 139-65.
- LBM01 Netherlands reference laboratory for bacterial meningitis, Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual Report 2000; Amsterdam, 2001.
- Lip86 Lipsky BA, Boyko EJ Inui TS e.a. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. Arch Intern Med 1986; 146: 2179-85.
- McI98 McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. J Paediatr Child Health 1998; 34(4): 314-7.
- McM93 McMahan BJ, Parkinson AJ, Bulkow L, Immunogenicity of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native chronic alcoholics compared with nonalcoholic native and non-native controls. The American Journal of Medicine 1993; 95: 589-94.
- MMWR88 Recommendations of the immunization practices advisory committee pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 1988; 38: 64-8, 73-6.
- MMWR97 Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46: RR 1-24.
- Moo00 Moore RA, McQuay H. Are pneumococcal vaccines effective? Bandolier 2000; 7: 6-7.
- Moo01 Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. Biomed Central (Family Practice) 2001; 1: 1.
- Nee01 Neeling de AL, Overbeek BP, Horrevorts AM, e.a. Antibiotic use and resistance of Streptococcus pneumoniae in the Netherlands during the period 1994-1999. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 441-4.
- Nic99a Nichol KL, Baken L, Wourenma J, e.a. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. Arch Intern Med 1999; 159: 2437-42.
- Nic99b Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999; 17: S91-3.
- Ort98 Orth SR, Ritz E, The nephrotic syndrome, The New Journal of England 1998; 338: 1202-11.
- Ört98 Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, e.a. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. The Lancet 1998; 351: 399-403.
- Per01 Perez-Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, Gracia-Rey C, e.a. Spanish surveillance group for respiratory pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-40.
- Per85 Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis, Am Rev Respir Dis 1985; 132: 757-80.
- Pow96 Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K e.a. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. JID 1996; 173: 1014-18.
- Rei02 Reinert RR, Al-lahman-A, Lemperle A e.a. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 61-8.
-

- Rub98 Rubins JB, Puri AKG, Loch J, e.a. Magnitude, duration, quality and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998; 178: 431-40.
- San97 Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhälä R, e.a. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine* 1997; 15: 1133-7.
- Sha84 Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984; 101: 325-30.
- Sha91 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, e.a. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60.
- Sig94 Zorginformatie Landelijke Medische registratie 1994, Utrecht: SIG Coöperatie UA.
- Sim86 Simberkoff MS, Gross AP, AL-Ibrahim M, e.a. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318-27.
- Sim88 Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, e.a. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *American College of Physicians* 1988; 108: 653-7.
- Spi99 Spickett GP, Bullimore J, Wallis J. Northern region asplenia register analysis of first two years. *J Clin Pathol* 1999; 52: 424-29.
- Wat02 Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20:2166-73.

- 
- A De adviesaanvraag
- 
- B De commissie
- 
- C Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen

---

## Bijlagen



---

## **De adviesaanvraag**

---

Op 16 maart 1998 stuurde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een brief aan de voorzitter van de Gezondheidsraad met de volgende inhoud:

In Nederland wordt vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties al langere tijd uitgevoerd bij personen die een sterk verhoogd risico lopen op een pneumokokken- infectie, zoals personen zonder milt, met een verminderde immuniteit of met de ziekte van Hodgkin.

De WHO heeft aanbevolen om naast de bekende risicogroepen alle personen ouder dan 65 jaar te vaccineren. De pneumokok is immers de belangrijkste verwekker van longontsteking. Dit advies is echter niet onomstreden en wordt in nog geen enkel Europees land op grote schaal toegepast.

Er zijn verschillende ontwikkelingen gaande die de discussie over het wel of niet vaccineren op grotere schaal in een stroomversnelling hebben gebracht. Enerzijds is er een Pneumokokken Stichting opgericht die zich sterk maakt voor een spoedige invoering van vaccinatie van alle 65-plussers gekoppeld aan het nationaal programma voor griepvaccinatie. Ook hebben enkele onderzoekers reeds kosten-effectiviteitsstudies gepubliceerd die een redelijk gunstige uitkomst voor ouderen laten zien. Anderzijds is er nog veel discussie over de effectiviteit van het vaccin in het algemeen en ten aanzien van de preventie van pneumonie in het bijzonder. Bovendien wordt door diverse onderzoeksgroepen gewerkt aan nieuwe soorten vaccins die mogelijk effectiever zijn.

Graag wil ik u vragen mij te rapporteren over de jongste wetenschappelijke inzichten ten aanzien van pneumokokkenvaccinatie. Ik verzoek u om hierbij bijzondere aandacht te besteden aan de vraag of het wenselijk

---

is om het aanbod van vaccinatie uit te breiden naar andere groepen dan die momenteel voor vaccinatie in aanmerking komen.

Ik zou het zeer op prijs stellen uw advies voor het einde van 1998 te mogen ontvangen.

Hoogachtend,

de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport,  
w.g. dr E Borst-Eilers

---

## De commissie

---

De commissie was bij het uitbrengen van het advies als volgt samengesteld:

- prof. dr JA Knottnerus, *voorzitter*  
Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr WJHM van den Bosch  
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr EHJHM Claassen  
hoogleraar cellulaire immunologie; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr MAE Conyn- van Spaendonck, hoofd afdeling epidemiologie infectieziekten,  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
  - dr RA Coutinho  
hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Universiteit van  
Amsterdam
  - dr J Desmyter  
emeritus hoogleraar virologie; Universiteit Leuven (België)
  - dr JAA Hoogkamp-Korstanje  
hoogleraar medische microbiologie; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr J Huisman  
emeritus hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Rotterdam
  - dr JWM van der Meer  
hoogleraar interne geneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr HJ Neijens  
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus MC, Rotterdam
-

- dr J van der Noordaa  
emeritus hoogleraar virologie; Weesp
- dr ADME Osterhaus  
hoogleraar virologie; Erasmus MC, Rotterdam
- JI Paardekooper  
hygiënist; Den Haag
- dr EJ Ruitenbergh  
hoogleraar veterinaire immunologie, Universiteit Utrecht
- dr HA Verbrugh  
hoogleraar medische microbiologie; Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr M de Visser  
vice-voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
- JK van Wijngaarden, *adviseur*  
arts, Inspectie voor de Gezondheidszorg; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport, Den Haag
- drs J Sekhuis, *secretaris*  
arts, Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële en administratieve ondersteuning: TME Smith-Mets

Opmaak: M Javanmardi en J van Kan

---

Bijlage

**C**

---

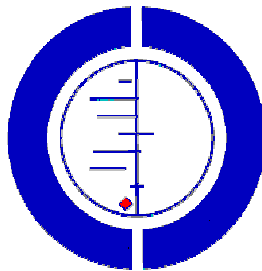
## **Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen**

---



# Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen

Beoordeling van de kwaliteit en inhoud  
van de beschikbare literatuur



Dutch Cochrane Centre  
Amsterdam, 1 november 2001

# Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen

## Beoordeling van de kwaliteit en inhoud van de beschikbare literatuur

WJJ Assendelft, RJPM Scholten, M Offringa

Dutch Cochrane Centre  
Amsterdam, 1 november 2001

### INHOUD

INHOUD .....	1
PROBLEEMSTELLING EN DOEL.....	2
METHODE .....	3
A. Zoeken van literatuur.....	3
B. Beoordelen van literatuur .....	4
RESULTATEN .....	5
A. Zoekactie .....	5
B. Methode systematische reviews .....	6
C. Uitkomsten systematische reviews.....	9
D. Randomized clinical trials en vergelijkende cohortstudies .....	10
DISCUSSIE.....	12
REFERENTIES.....	14
TABELLEN .....	16
BIJLAGEN.....	24

## **PROBLEEMSTELLING EN DOEL**

Momenteel speelt de vraag of het zinvol is om ouderen in Nederland, die reeds tegen influenza worden ingeënt, tevens tegen pneumokokkeninfecties te vaccineren. Om een antwoord op deze vraag te geven is recent de wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp bestudeerd. De informatie die werd gevonden bleek in eerste instantie moeilijk eenduidig te interpreteren. Hierbij spelen namelijk een aantal methodologische problemen:

- a) De meeste van de gerandomiseerde effectstudies (randomized clinical trials; RCTs) zijn bij andere populaties verricht dan de voornoemde. Er zijn echter RCTs over voornoemde doelgroep bekend (1,2).
- b) De opinievorming over de effectiviteit heeft gedeeltelijk plaatsgevonden voordat de betreffende trials beschikbaar waren. Hierbij hebben ook systematische reviews (SRs) een rol gespeeld.
- c) Er in de RCTs een grote hoeveelheid verschillende surrogaat- en eindmaten toegepast.
- d) De beschikbare SRs komen tot verschillende conclusies en gebruiken verschillende methodes.

In dit rapport worden de thans beschikbare systematische reviews, gerandomiseerde effectstudies en vergelijkende cohortstudies op transparante wijze geanalyseerd om na te gaan in hoeverre deze een valide en relevant antwoord geven op de vraag of in Nederland bij ouderen in aanvulling op influenzavaccinatie ook pneumokokkenvaccinatie moet worden ingevoerd.

## METHODE

### A. Zoeken van literatuur

De literatuur werd gezocht en geselecteerd door de eerste auteur (WJJA).

#### I. Gepubliceerde SRs.

- Zoekactie in MEDLINE en EMBASE [(Streptococcus infection (MeSH heading) or (pneumococc\$ or streptococc\$) (textword)] AND [vaccination (MeSH) or vaccin\$ (text word)] in combinatie met de sensitieve en specifieke zoekfilter voor SRs van Hunt en McKibbin (3).
- Cochrane Database of Systematic Reviews (4).

#### II. Ongepubliceerde SRs.

- Contact met de auteurs van het protocol van de SR “Holden J, Fine M, Jefferson T. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults” op de Cochrane Library (5).

#### III. Gepubliceerde gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde clinical trials (R)CTs.

- Zoekactie in MEDLINE en EMBASE [(Streptococcus infection (MeSH heading) or (pneumococc\$ or streptococc\$) (textword)] AND [vaccination (MeSH) or vaccin\$ (text word)] in combinatie met de sensitieve en specifieke zoekfilter voor RCTs van de Cochrane Collaboration (6).
- Zoekactie in de Cochrane Controlled Trials Register (7). Trefwoorden als hierboven.

#### IV. Ongepubliceerde RCTs.

- Current Controlled Trials Register (<http://www.controlled-trials.com>).
- Algemene Internetbrowser ([www.google.com](http://www.google.com)). trefwoorden: pneumococcal vaccination.

## **B. Beoordelen van literatuur**

- I. Beoordelen van de kwaliteit en aansluiting bij de vraagstelling van de beschikbare systematische reviews. Dit gebeurt aan de hand van een standaard beoordelingslijst (8) en een algoritme voor tegenstrijdige systematische reviews (9). Gezien het belang van het onderwerp is door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar de beoordeling uitgevoerd (RJPMS en MO).
  
- II. Beoordeling van de aan de vraagstelling beantwoordende (R)CTs aan de hand van een standaard beoordelingslijst (10) door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (RJPMS en MO).

## RESULTATEN

### A. Zoekactie

*Systematische reviews.* De Medline en Embase zoekactie leverde 2 SRs op (15,16). Correspondentie met de auteurs van het protocol voor de Cochrane review leverde 2 additionele treffers op, waarvan er één als ongepubliceerd manuscript reeds bij de commissie bekend was en nu in een op het Internet beschikbaar “tijdschrift” beschikbaar is (17,18) en de ander een ongepubliceerd - recent bij een tijdschrift ingediend - manuscript betreft (19), waarvan de resultaten met toestemming van de eerste auteur (L. Watson, United Kingdom) voor dit rapport mogen worden gebruikt. Daarnaast was er nog een tweede Cochrane protocol over het onderwerp (20), dat echter met betrekking tot de vraagstelling geen aanvullende informatie opleverde en buiten de huidige beoordeling valt.

*Randomised clinical trials.* De zoekactie leverde 2 RCTs naar de effectiviteit van vaccinatie bij ouderen op (1,2). Diverse cross-check (de “see related articles” optie van PubMed, check van de referentielijst van reviews en andere ingekomen artikelen) leverde geen aanvullende treffers op. Ook een Internet search in de zoekmachine Google ([www.google.com](http://www.google.com)) met de trefwoorden “pneumococcal vaccination” leverde behalve de reeds bekende treffers niets extra op. In het Current Controlled Trials Register was er 1 studie die aan de vraagstelling leek te voldoen (21). Het betrof een trial bij 65 – 74 jarigen zonder co-morbiditeit in de huisartsenpraktijk. In deze trial is echter niet de pneumokokkenvaccinatie onderwerp van het onderzoek, maar de griepvaccinatie. De behandelarmen die gerandomiseerd worden vergeleken zijn a) pneumokokkenvaccinatie in combinatie met influenzavaccinatie en b) pneumokokkenvaccinatie in combinatie met placebo. Volgens de voortgangsrapportage van de subsidiegever van dit onderzoek ([www.ncchta.org/annualreport/elderly.htm](http://www.ncchta.org/annualreport/elderly.htm)) zijn de eerste publicaties over deze trial pas in 2004 te verwachten. Deze trial wordt hier verder niet besproken, omdat er geen resultaten zijn, maar vooral omdat het contrast niet aansluit bij de primaire vraagstelling van de commissie. Tenslotte werd nog een (niet-gerandomiseerde) retrospectieve cohortstudie gevonden waarin pneumokokkenvaccinatie (deels in combinatie met griepvaccinatie) werd geëvalueerd (22,23).

## **B. Methode systematische reviews**

De vier reviews verschilden ten opzichte van elkaar in methode en uitkomsten. Aan de hand van het algoritme van Jadad et al. (9) (bijlage 1) is nagegaan waar de methodologische verschillen tussen de SRs vooral optreden.

### **1. Eerste stappen algoritme Jadad**

*Vraagstelling.* De reviews hadden alle dezelfde brede vraagstelling. Er werd in de vraagstelling niet vooraf beperkt tot een bepaalde patiëntengroep, zoals in het protocol voor de nog niet afgeronde Cochrane review van Wood-Baker et al. (20) wel het geval is (in casu beperking tot patiënten met chronisch obstructieve longziekte).

*Inclusie RCTs.* Hierin zit allereerst verschil door het verschil in publicatiejaar en in één geval ook door de inclusie van pseudo-random trials (Tabel 1). De beide trials waarbij ouderen pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op influenzavaccinatie kregen (1,2) waren beschikbaar ten tijde van publicatie van 3 van de 4 systematische reviews. Deze trials zijn echter niet opgenomen in de SR van Hutchison et al. door de lange latentietijd tussen het afronden van de literatuurzoekactie (1996) en publicatie (1999) (16). Eén van de trials (Honkanen et al., 1999 (ref. 2)) is bewust niet in de SR van Moore et al. opgenomen, omdat de allocatie pseudo-random verliep (op geboortedatum).

Daarnaast zijn in de review van Hutchison et al. (16) als enige de pseudo-random trials van McLeod uit 1945 en van Kaufman uit 1947 opgenomen. De andere reviews hebben deze trials uitgesloten, ook omdat de gebruikte vaccins een dermate lage valentie hadden (4 respectievelijk 2,3) dat deze niet meer vergelijkbaar zijn met de huidige polivalente vaccins.

*Kwaliteit SRs.* Uit tabel 2 blijkt dat de methodologische kwaliteit tussen de SRs onderling niet veel verschilt. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de lijst vooral kijkt naar de correctheid waarmee de verschillende stappen van een SR zijn uitgevoerd. Vaak zijn er echter meerdere opties om een bepaald item uit te werken. De meeste keuzes worden tenminste gedeeltelijk beïnvloed door de klinische achtergrond van het probleem (zie onder: 2. Laatste stappen algoritme Jadad).

Conclusie aan de hand van de eerste stappen in het algoritme van Jadad

Er zijn in de methode van de SRs duidelijke verschillen waarneembaar. Opvallend is dat 3 van de SRs in een relatief kort tijdsbestek zijn gepubliceerd en dat van de 2 trials die het meest bij de vraagstelling aansluiten in deze SRs beide niet (16), beide wel (19) of slechts één (17) zijn opgenomen.

De andere (potentieel) belangrijke verschillen tussen de SRs zitten in de linker onderkant van het algoritme van Jadad et al. (9) en betreffen de subgroepen, uitkomstmaten, valentie van de vaccins, de follow-upduur in de trials en de combinatie met griepvaccin.

## **2. Laatste stappen algoritme Jadad**

*Subgroepen.* De gevormde subgroepen verschillen per review sterk (Tabel 4). Het is hierbij gezien de vraagstelling sterk de vraag hoe moet worden omgegaan met aspecten als co-morbiditeit en leeftijd (> 65 jaar soms niet specifiek als inclusie criterium, terwijl de gemiddelde leeftijd dan wel hoog is). Voor de te bereiken conclusie is het belangrijk om te bepalen of er een restrictie wordt toegepast tot de trials die specifiek over de vraagstelling gaan (ref. 1 en mogelijk ref. 2) of dat er ook “evidence” uit andere trials (bijvoorbeeld uit trials met een hoge gemiddelde leeftijd van participanten of trials met geïnstitutionaliseerde patiënten of patiënten met co-morbiditeit kan worden getoetst op toepasbaarheid voor onderhavige vraagstelling. De invloed van de keuze voor bepaalde subgroepen op de uitkomsten wordt verder besproken onder “Resultaten”.

*Omgang met heterogeniteit.* Zie bijlage 2 (ref. 8). Indien de resultaten van de verschillende studies (sterk) uiteenlopen, spreekt men van heterogeniteit. Heterogeniteit kan berusten op een ongelukkige keuze van het type associatiemaat (de heterogeniteit bestaat bijvoorbeeld wel wanneer de resultaten worden uitgedrukt in het risicoverschil (RV), maar niet wanneer uitgedrukt in het relatief risico (RR) of de odds ratio (OR)), verschillen in methodologische kwaliteit tussen studies of daadwerkelijke verschillen in effectiviteit tussen studies, bijvoorbeeld door verschillen in patiëntengroep. Een visuele inspectie van de mate van overlap van de betrouwbaarheidsintervallen van de effectschattingen in de afzonderlijke studies is de beste manier om heterogeniteit tussen studies te onderzoeken. De toets voor statistische heterogeniteit is niet erg krachtig, en zal dus vaak ten onrechte concluderen dat er geen heterogeniteit is. Door toepassing van het zogenoemde "random effects" model voor pooling kan met heterogeniteit tussen studies rekening worden gehouden. Het random-effectsmodel levert bij heterogeniteit

breder betrouwbaarheidsintervallen op en is derhalve conservatiever (levert minder snel significante resultaten) dan het fixed-effects model. In de vier onderhavige SRs is op verschillende manier omgegaan met heterogeniteit.

Fine et al. (15) hebben zowel het OR als het RV gerapporteerd. De OR is berekend volgens het fixed-effectsmodel, zelfs wanneer er statistische heterogeniteit bestond (in feite het “ontkennen” van heterogeniteit (bijlage 2)). De gepoolde RV is volgens het random-effectsmodel berekend (“modelleren”). Eventueel bestaande statistische heterogeniteit wordt gerapporteerd.

Hutchison et al. (16) hebben alleen de uitkomsten die statistisch homogeen waren gepoold. De overige uitkomsten zijn niet gepoold, maar worden wel besproken.

Moore et al. (17,18) maken gebruik van 2 oplossingen uit bijlage 2. Allereerst wordt er geen overall pooling van alle studies gepresenteerd, maar alleen de pooling voor de subgroepen “gezond, immunocompetent” en “ouderen of hoge-risico” apart (“relevante subgroepen”). Voor pooling wordt alleen het fixed-effectsmodel gebruikt, ook wanneer er statistische heterogeniteit bestaat (“ontkennen”), omdat de auteurs de statistische toetsing op statistische heterogeniteit op voorhand als te weinig gevoelig beschouwen.

Watson et al. (19) presenteren zowel de resultaten volgens het fixed-effectsmodel (“ontkennen”) als volgens het random-effectsmodel (“modelleren”). Eventueel bestaande statistische heterogeniteit wordt gerapporteerd.

*Uitkomstmaten.* De gerapporteerde en geanalyseerde uitkomstmaten verschillen onderling sterk tussen de SRs. Daarnaast wordt in de conclusies van de verschillende reviews een verschillende hiërarchie in deze uitkomstmaten aangebracht.

*Valentie vaccins.* De valentie van de gebruikte vaccins verschilde onderling sterk (Tabel 1). In geen van de SRs is hier in aparte subgroepanalyses aandacht aan besteed.

*Follow-up duur.* Ook deze verschilt tussen de verschillende trials sterk. Dit hoeft geen consequenties te hebben indien het relatief risico/odds ratio gedurende kortere en lagere follow-up constant blijft. Het is in dit veld echter onduidelijk of dat inderdaad zo is.

*Combinatie met griepvaccinatie.* In sommige studies zijn de pneumokokkenvaccinaties aanvullend aan de griepvaccinatie gegeven (zoals in Nederland het geval zou zijn) (Tabel 1). In andere studies wordt echter alleen de pneumokokkenvaccinatie gegeven. In geen van de SRs wordt hier in de conclusies apart aandacht aan besteed.

### C. Uitkomsten systematische reviews

In Tabel 4 zijn de resultaten van de 4 SRs weergegeven op dezelfde manier als deze in de oorspronkelijke publicaties zijn gepresenteerd. Het is direct duidelijk dat er op heel verschillende manier met subgroepen, uitkomstmaten en statistische heterogeniteit is omgegaan.

Er wordt in de SRs op verschillende manier aandacht aan de categorie “ouderen” besteed (Tabel 3). Bij Fine et al. (15) vallen de studies met relatief veel ouderen (met vaak ook co-morbiditeit) onder de “hoge-risico”categorie. Hutchison et al. (16) besteden in de tekst van de SR apart aandacht aan ouderen. Ze beschrijven dat 7 van de 13 studies overwegend ouderen betroffen. Gezien dit getalsmatige overwicht menen deze auteurs dat de resultaten van de overall-poolingen ook toepasbaar zijn op ouderen. Er worden geen sugroepen gepoold. Ze hebben een eventuele interactie tussen inclusie van ouderen en uitkomst nog in een logistisch regressiemodel getoetst en vonden geen (statistisch significante) interactie. Er dient te worden opgemerkt dat in deze SR de 2 studies die specifiek over ouderen gingen (1,2) niet waren opgenomen (hoewel de SR wel ná de publicatie van beide studies is verschenen) en dat er 2 grote positieve gedateerde studies (uit 1945 respectievelijk 1947; met 4 respectievelijk 3 pneumokokkenstammen in het vaccin) waren opgenomen die in de andere SRs waren uitgesloten (Tabel 1).

In de SR van Moore et al. (17,18) zijn de ouderen tezamen met de hoog-risicopatiënten geanalyseerd.

Watson et al. (19) hebben de studies uitgevoerd in geïndustrialiseerde landen allereerst gescheiden van de studies in niet-geïndustrialiseerde landen. Vervolgens zijn de hoog-risicopatiënten en de ouderen in subgroepen apart gepresenteerd.

De volgende tendensen zijn waarneembaar:

- a) Vaccinatie heeft meer effect in lage-risicogroepen (15, 17, 18, 19).
- b) Vaccinatie lijkt niet effectief in hoog-risicopatiënten en ouderen (15, 17, 18, 19).
- c) Vaccinatie is effectiever in niet-geïndustrialiseerde landen (19).
- d) De uitkomsten op de verschillende uitkomstmaten kunnen sterk verschillen (15,16,17,18,19).

## D. Randomized clinical trials en vergelijkende cohortstudies

Er zijn 2 trials die bij ouderen in westerse landen de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op griepvaccinatie onderzoeken (1,2). Daarnaast is er 1 recente (niet gerandomiseerde) retrospectieve cohortstudie (22,23). Deze 3 studies zijn relatief recent verschenen en niet in alle SRs opgenomen. Om deze reden worden ze hier apart besproken (Tabel 5A en 5B).

Het is opvallend dat de trial van Koivula et al. (1) pas 12 jaar na het afronden van de studie is gepubliceerd. De studie van Honkanen et al. (2) is niet echt gerandomiseerd. De patiënten zijn verdeeld op basis van de geboortedatum. Het is bekend dat dergelijke pseudorandomisaties tot bias (in de regel overschatting van het effect) kunnen leiden (24,25). Beide studies zijn dermate slecht beschreven dat enkele items van de kwaliteitsbeoordeling niet konden worden ingevuld.

De uitkomsten van de trial van Honkanen et al. (2) duiden alle op het ontbreken van een effect. In de trial van Koivula et al. (1) wordt op basis van een groot aantal subgroepanalyses één subgroep geïdentificeerd die een “verhoogd risico” loopt op pneumokokkenpneumonie en lijkt de trial in de samenvatting een positieve studie te zijn. De subgroep (30% van de totale populatie) bestaat uit ouderen met “risicofactoren voor pneumokokkenpneumonie”: leeftijd  $\geq$  70 jaar, hartziekten, longziekten, astma, alcoholisme, geïnstitutionaliseerd leven of bedlegerigheid. Het is niet duidelijk of deze subgroep vooraf was gedefinieerd of aan de hand van de resultaten van de studie achteraf is samengesteld. In het laatste geval is dit resultaat (zeker gezien het grote aantal analyses dat is gedaan) weinig overtuigend (26). Daarnaast dient in ogenschouw te worden genomen dat er voor alle pneumonieën tezamen (inclusief pneumokokkenpneumonieën) geen beschermend effect gevonden werd (zie getallen in Tabel 5A).

De retrospectieve cohortstudie van Nichol et al (22,23) betrof een geselecteerde populatie, namelijk ouderen met een chronische longziekte. De studie was met betrekking tot veel methodologische aspecten onvoldoende gedetailleerd beschreven om de methodologische kwaliteit goed te kunnen beoordelen (zie Tabel 5B). Het onderzoek is – onder voorbehoud van de beperkingen van het studiedesign en de selectie van de populatie – voor de vergelijking met de Nederlandse situatie met name interessant wat de toegevoegde waarde van pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op influenzavaccinatie is.

De studie was retrospectief van aard en daarom gevoelig voor selectiebias. Er waren tussen de groepen onderling inderdaad enige belangrijke verschillen op baseline. De met pneumokkokkenvaccin gevaccineerden waren in het algemeen jonger, gezonder, hadden minder vaak al een pneumonie gehad en hadden vaker al eerder een influenzavaccinatie gehad. De interpretatie van de niet voor deze verschillen gecorrigeerde getallen (artikel Vaccine, ref. 23) is daarom een hachelijke zaak. In het andere artikel (Arch Intern Med, ref. 22) is wel voor baselineverschillen gecorrigeerd. Correctie is echter geenszins een afdoende oplossing voor niet-randomiseren (24), zodat ook deze getallen met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Alleen in het artikel waarin niet voor de baselineverschillen is gecorrigeerd (Arch Intern Med, ref. 22) is de toegevoegde waarde van pneumokkokkenvaccinatie in aanvulling op influenzavaccinatie gerapporteerd. Hier blijkt een geringe toegevoegde waarde. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breed, hetgeen interpretatie moeilijk maakt.

## DISCUSSIE

In Nederland speelt de vraag of bij (alle) ouderen in aanvulling op influenzavaccinatie ook pneumokokkenvaccinatie moet worden ingevoerd. In dit rapport is het beschikbare vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie kritisch beoordeeld.

Hiervoor werden allereerste de beschikbare systematische reviews (15,16,17,18,19) kwalitatief beoordeeld en op onderlinge verschillen onderzocht. Hieruit bleek dat tussen de systematische reviews onderling grote verschillen bestaan met betrekking tot de selectie van studies, het onderscheid in valentie van de vaccins, de indeling in subgroepen en de keuze van de uitkomstmaten waaraan de grootste waarde werd gehecht. Opvallend is dat 3 van de SRs (16,17,18,19) in een relatief kort tijdsbestek zijn gepubliceerd en de 2 trials die het meest bij de vraagstelling aansloten (1,2) soms wel en soms niet waren ingesloten

Uit de analyse van de SRs blijkt dat vaccinatie meer effect heeft in lage-risicogroepen, niet effectief lijkt in hoog-risicopatiënten en ouderen, effectiever is in niet-geïndustrialiseerde landen en dat de uitkomsten op de verschillende uitkomstmaten sterk kunnen verschillen.

De studies naar de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie die bij ouderen zijn uitgevoerd (1 RCT (1), 1 pseudorandom studie (2) en 1 retrospectieve studie (22,23)) blijken alle belangrijke methodologische tekortkomingen te hebben. De uitkomsten zijn voor de meeste uitkomstmaten negatief.

Concluderend kan worden gesteld dat er onvoldoende overtuigend bewijs is voor aanvulling met pneumokokkenvaccinatie op de bestaande influenzavaccinatie voor ouderen. Het lijkt alsof de (internationale) opinievorming zich al had voltrokken voordat de in de afgelopen jaren gepubliceerde studies en systematische reviews beschikbaar waren.

Methodologisch verantwoord, gerandomiseerd onderzoek naar deze specifieke indicatiestelling ontbreekt momenteel echter. Het valt te overwegen om een prospectieve trial onder ouderen in Nederland op te zetten. Men dient zich bij het berekenen van de gewenste steekproefgrootte te realiseren dat op basis van bovengenoemde overwegingen het te verwachten effect gering zal zijn. Dit geldt met name voor de niet-pneumokokken-gerelateerde algemene uitkomsten als “alle

pneumonie” (dus niet alleen pneumokokken-gerelateerde), “ziekenhuisopname” en “mortaliteit”.

## REFERENTIES

1. Koivula I, Sten M, Leinonen, Makela PJ. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomised, single blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.
2. Honkanen PO, Keistenen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-500.
3. Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;126:532-8.
4. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
5. Holden J, Fine M, Jefferson T. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
6. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.
7. Cochrane Controlled Trials Register. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
8. Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Hoving JL, Offringa M, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. XI. Zoeken en beoordelen van systematische reviews. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1625-31.
9. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Can Med Assoc J* 1997;156:1411-6.
10. Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Van Eijck JThM, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. III. Methodologische beoordeling van onderzoeken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:714-9.
11. Sekhuis J. Notitie over pneumokokkenvaccinatie bij oudere personen. Intern document Gezondheidsraad. 's Gravenhage, september 2000.
12. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127:989-95.
13. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature. XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999;282:771-8.
14. Windt van der DAWM, Zeegers MPA, Kemper HCG, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. De praktijk van systematische reviews. VI. Zoeken, selecteren en methodologisch beoordelen van etiologisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1210-4.
15. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;134:2666-77.
16. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine – meta-analysis. *Can Fam Phys* 1999;45:2381-93.
17. Moore AR, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *Biomed Central (Family Practice)* 2001 1:1 (<http://biomedcentral.com/1471-2296/1/1>).
18. Moore A, McQuay H, red. Are pneumococcal vaccines effective? *Bandolier* 2000;7(2):6-7.
19. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. (ongepubliceerd document).
20. Wood-Baker R, Poole PJ. Vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
21. Gosney MA. Cost benefit of routine influenza immunisation in subjects 65 – 74 years of age. Health Technology Assessment Programme (United Kingdom), project 97/20.
22. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.

23. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S91-3.
24. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomized clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185-90.
25. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
26. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-8.

# TABELLEN

**TABEL 1** Kenmerken van (pseudo-)gerandomiseerde studies. Indeling trials volgens Watson et al. (19). In de rechter kolom opname van betreffende trial in de 4 systematische reviews.

STUDY	PARTICIPANTS, PRINCIPAL EXCLUSIONS, LENGTH OF FOLLOW-UP (FU)	INTERVENTION/CONTROL	REVIEWS §†
<b>Industrialised countries, high risk</b>			
Klastersky 1986	Bronchial carcinoma, FU unclear	17 valent/placebo	F H M W
Simberkoff 1986	Chronic renal, hepatic, cardiac, pulmonary disease, alcoholism, diabetes. Excluded asplenia, recent hospitalisation, previous vaccination, haematological malignancy, FU 2.9 years	14 valent/placebo	X X X X
Davis 1987	COPD. Excluded asthma, neoplasms, renal or hepatic impairment, sickle cell disease, FU 2 years	14 valent/placebo	X X X X
Leech 1987	COPD. Excluded other lung disease, previous vaccination, FU 2 years	14 valent plus influenza/placebo plus influenza	X X X X
<b>Industrialised countries, older age</b>			
Koivula 1997	Elderly, community, FU 3 years	14 valent plus influenza/influenza alone	F H M W
Honkanen 1999	Elderly, community. Excluded terminally ill. FU 3 years	23 valent plus influenza/influenza alone	O X X
<b>Industrialised countries, other</b>			
McLeod 1945	Young US military recruits	4-valent/placebo	F H M W
Kaufman 1947	Long-term facility residents (80% aged > 60 yrs)	2,3-valent vaccine	O X O O
Austrian 1980*	Health plan members age >45, FU 2 years	12 valent/placebo	O X X X
Austrian 1980*	Psychiatric in-patients, FU 3 years	12 valent/placebo	X X X X
Gaillet 1985	Retirement home residents, geriatric in-patients. Excluded co-morbidities, terminal illness, immunodeficiency. FU 2 years	14 valent/no placebo	X X X X
Ortqvist 1998	Patients over 50 with previous pneumonia. Excluded immunosuppression, low compliance, FU 4 years	23 valent/placebo	X X
<b>Less industrialised countries</b>			
Austrian 1976*	Novice gold miners, FU 2 years	6 or 13 valent/ meningococcal vaccine /placebo	F H M W
Riley 1977	Subsistence farmers, FU 3 years	14 valent/placebo	X X X X
Smit 1977*	Novice gold miners, FU 2 years	6 valent/ meningococcal vaccine /placebo	X X X X
Smit 1977*	Novice gold miners, FU 2 years	12 valent/meningococcal vaccine/placebo	X X X X
* Multiple trials presented in single report			
§ X = trial included; O = trial excluded; blank = trial not available yet			
† Reviews: F = Fine, 1994 (15); H = Hutchison, 1999 (16); M = Moore, 2000 (17,18); W = Watson, 2001 (19)			

N.B. Tabel is met toestemming van de eerste auteur gedeeltelijk overgenomen uit Watson et al. (19) voor vrouwelijk intern gebruik in de commissie.

**TABEL 2** Kwaliteit van de systematische reviews aan de hand van een standaard-beoordelingslijst (8).

Item	Toelichting	Review <sup>¶, §</sup>			
		F	H	M	W
Vraagstelling	Systematische review dient uit te gaan van een expliciete vraagstelling	+	+	+	+
Zoekactie	Tenminste MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trial Register en controle van referenties van verzamelde artikelen	-*	+	+	+
Selectie	Bij voorkeur door 2 reviewers onafhankelijk van elkaar Aan de hand van expliciete in- en exclusiecriteria Geen taalrestrictie	+	+	+	+
Beschrijving oorspronkelijke onderzoeken	Belangrijkste kenmerken beschreven (design, populatie, interventie, uitkomstmaten, follow-up duur)	+	+	+	+
Kwaliteitsbeoordeling	Bij voorkeur door 2 reviewers onafhankelijk van elkaar Expliciet en daardoor reproduceerbaar voor anderen	+	+	+	+
Data extractie	Duidelijk beschreven en bij voorkeur door 2 beoordelaars onafhankelijk van elkaar	+	+	?	+
Combineren van resultaten	Pooling alleen indien studies voldoende klinisch en statistisch homogeen; correct uitgevoerd	+	+	+	+
Heterogeniteit	Indien aanwezig beschreven en adequaat opgelost	+	+	+	+
Resultaten	Voldoende valide en toepasbaar	+	+	+	+

Legenda

<sup>¶</sup> Reviews: F = Fine, 1994 (15); H = Hutchison, 1999 (16); M = Moore, 2000 (17,18); W = Watson, 2001 (19)

<sup>§</sup> scoring: + adequaat, ? te weinig informatie, - inadequaar

(\*) Dit item is negatief gescoord omdat niet in EMBASE is gezocht. Er blijken echter ten opzichte van de overige 3 SRs geen studies te zijn gemist.

**TABEL 3** Subgroepen, uitkomstmaten en aandacht voor valentie van het vaccin in SRs.

Studie (ref. nr.)	Subgroepen	Uitkomstmaten	Aandacht voor valentie van vaccin	Aandacht voor randomisatie in trials	Aandacht voor combinatie met griepvaccin
Fine, 1994 (15)	Hoge risico: patiënten met comorbiditeit en geïnstitutionaliseerde patiënten (N = 5) Lage risico: mijnwerkers, ambulante patiënten (N = 7)	Bevestigde pneumokokkenpneumonie Bevestigde pneumokokkenpneumonie, vaccintype Mogelijke pneumokokkenpneumonie Mogelijke pneumokokkenpneumonie, vaccintype Pneumokokkenziekte <i>Niet gepoold, wel beschreven:</i> Pneumonie (alle oorzaken), Bronchitis, Mortaliteit alle oorzaken, Mortaliteit pneumonie, Mortaliteit pneumokokkeninfectie	Geen subgroepanalyse met vaccins van verschillende valentie	Restrictie tot echt gerandomiseerde studies	Nee
Hutchison, 1999 (16)	Ouderen (N = 7) Chronische ziekten (N = 3) Geïnstitutionaliseerd (N = 3)	Vaccin-type systemische pneumokokkeninfectie Systemische pneumokokkeninfectie Pneumokokkenpneumonie Niet-vaccintype pneumokokkenpneumonie	Geen subgroepanalyse met vaccins van verschillende valentie	Pseudo-random trials geïnccludeerd	Nee
Moore, 2000 (17, 18)	Normaal immuunsysteem: jong, gezond (N = 3) Verminderd immuunsysteem of ouderen (N = 10)	Pneumonie, alle oorzaken Pneumokokkenpneumonie Lageluchtweginfecties Mortaliteit (pneumonie) Bacteriëmie	Ja, exclusie van 2 oudere trials Geen subgroepanalyse met vaccins van verschillende valentie	Restrictie tot echt gerandomiseerde studies exclusie van pseudo-random trials: 2 oudere trials en 1 nieuwere (een met van de 2 die specifiek zijn uitgevoerd onder ouderen (Hokkanen, 1999) (2))	Nee
Watson, 2001 (19)	Niet-geïndustrialiseerd (N = 4) Geïndustrialiseerd Alle (N = 10) Patiënten met comorbiditeit / hoog-risico (N = 4) Ouderen (> 65 jr) (N = 2) “Anders?” (N = 4)	Mortaliteit (alle oorzaken) Pneumonie (alle oorzaken) Pneumonie (pneumokokken) Bacteriëmie (pneumokokken)	Geen subgroepanalyse met vaccins van verschillende valentie	Restrictie tot echt gerandomiseerde studies	Nee

**TABEL 4** Uitkomsten systematische reviews.

Auteur, jaar (ref)	Uitkomstmaten (aantal studies)	Gepoolde uitkomsten¶ [95% betrouwbaarheidsinterval], statistische heterogeniteit†
Fine, 1994 (15)	<p>Bevestigde pneumokokkenpneumonie (N = 8)                      Laag risico (N = 3)                      Hoog risico (N = 5)</p> <p>Bevestigde pneumokokkenpneumonie, vaccintype (N = 3)                      Laag risico (N = 2)                      Hoog risico (N = 1)</p> <p>Veronderstelde pneumokokkenpneumonie (N = 4)                      Laag risico (N = 1)                      Hoog risico (N = 3)</p> <p>Veronderstelde pneumokokkenpneumonie, vaccintype (N = 3)                      Laag risico (N = 2)                      Hoog risico (N = 1)</p> <p>Pneumonie (alle oorzaken) (N = 8)                      Laag risico (N = 5)                      Hoog risico (N = 3)</p> <p>Bronchitis (N = 3)                      Laag risico (N = 3)                      Hoog risico (N = 0)</p> <p>Mortaliteit (alle oorzaken) (N = 7)                      Laag risico (N = 3)                      Hoog risico (N = 4)</p> <p>Mortaliteit (pneumonie) (N = 4)                      Laag risico (N = 3)                      Hoog risico (N = 1)</p> <p>Mortaliteit (pneumokokkenpneumonie) (N = 3)                      Laag risico (N = 0)                      Hoog risico (N = 3)</p>	<p>OR<sub>fixed</sub> 0,34 [0,24; 0,48] RV<sub>random</sub> 4 [0;7] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,32 [0,22;0,46] RV<sub>random</sub> 11 [2;19] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 1,23 [0,28;5,43] RV<sub>random</sub> 0 [-1;2]</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,17 [0,09; 0,33] RV<sub>random</sub> 8 [1;16] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,16 [0,09;0,31] RV<sub>random</sub> 15 [-14;45] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 1,00 [0,06;16,06] RV<sub>random</sub> 0 [-2;2] @</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,47 [0,35; 0,63] RV<sub>random</sub> 13 [-21;4] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,40 [0,29;0,56] RV<sub>random</sub> 41 [29;54] £ @</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,98 [0,51;1,89] RV<sub>random</sub> -3 [-21;15] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,39 [0,26; 0,59] RV<sub>random</sub> 16 [-3; 35] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,35 [0,23;0,55] RV<sub>random</sub> 25 [15;35] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,86 [0,29;2,56] RV<sub>random</sub> 1 [-5;7] £ @</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,90 [ 0,77; 1,04] RV<sub>random</sub> 6 [-1;13] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,89 [0,76;1,05] RV<sub>random</sub> 6 [-2;14] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,92 [0,63;1,35] RV<sub>random</sub> 5 [-16;26] £ *</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,84 [0,69; 1,02] RV<sub>random</sub> 8 [0;15] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,84 [0,69;1,02] RV<sub>random</sub> 8 [0;15] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 1,02 [0,90; 1,14] RV<sub>random</sub> 1 [-6;8] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,84 [0,70;1,01] RV<sub>random</sub> 2 [-2;7] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 1,16 [1,00;1,35] RV<sub>random</sub> -18 [-47;11] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,78 [0,57;1,06] RV<sub>random</sub> 2 [-2;5] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,79 [0,57;1,0] RV<sub>random</sub> 2 [-2;5] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 0,51 [0,09;2,92] RV<sub>random</sub> 35 [-54;125] £ @</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 4,59 [0,54;38,81] RV<sub>random</sub> -3 [-6;0] £</p> <p>OR<sub>fixed</sub> 4,59 [0,54;38,81] RV<sub>random</sub> -3 [-6;0] £</p>
Hutchison, 1999 (16)	<p>Systemische pneumokokkeninfectie                      Vaccin-type (N = 4)                      Alle infecties (N = 6)</p> <p>Vaccin-type pneumokokkenpneumonie (N = 9)</p> <p>Pneumokokkenpneumonie</p> <p>Niet-vaccintype pneumokokkenpneumonie</p>	<p>OR 0,17 [0,09;0,31]                      OR 0,27 [0,13;0,49]</p> <p>Range ORs 0,08 – 1,17 *</p> <p>Range ORs 0,24 - ∞ *</p> <p>Range ORs 0,40 – 1,13 *</p>

**TABEL 4 (vervolg)**

<p>Moore, 2000 (17,18)</p>	<p>Pneumonie, alle oorzaken Gezond, immunocompetent (N = 3) Ouderen of hoge-risico (N = 5)</p> <p>Pneumokokkenpneumonie Gezond, immunocompetent (N = 3) Ouderen of hoge-risico (N = 7)</p> <p>Lageluchtweginfecties Gezond, immunocompetent (N = 2) Ouderen of hoge-risico (N = 3)</p> <p>Pneumonie-gerelateerde mortaliteit Gezond, immunocompetent (N = 1) Ouderen of hoge-risico (N = 8)</p> <p>Pneumokokken bacteriemie Gezond, immunocompetent Ouderen of hoge-risico</p>	<p>RR<sub>fixed</sub> 0,56 [0,47;0,66]§ NNT 29 [24;36] RR<sub>fixed</sub> 1,08 [0,92;1,27]§</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 0,16 [0,11;0,23]§ NNT 38 [33;45] RR<sub>fixed</sub> 0,88 [0,72;1,07]§</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 0,85 [0,71;1,02]§ RR<sub>fixed</sub> 1,06 [0,97;1,16]§</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 0,70 [0,50;0,96]§ NNT 213 [114;1660] RR<sub>fixed</sub> 0,93 [0,72;1,20]§</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 0,18 [0,09;0,34]§ NNT 32 [26;44] RR<sub>fixed</sub> 0,53 [0,14;1,94]§</p>
<p>Watson, ongepubliceerd (19)</p>	<p>Mortaliteit (alle oorzaken) Geïndustrialiseerd (N = 8) Hoge-risico (N = 3) Ouderen (1) Niet-geïndustrialiseerd (N = 1)</p> <p>Pneumonie (alle oorzaken) Geïndustrialiseerd (N = 9) Hoge-risico (N = 3) Ouderen (N = 2) Niet-geïndustrialiseerd (N = 3)</p> <p>Pneumokokkenpneumonie Geïndustrialiseerd (N = 5) Hoge-risico (N = 2) Ouderen (N = 2) Niet-geïndustrialiseerd (N = 0)</p> <p>Bacteriemie (pneumokokken) Geïndustrialiseerd (N = 6) Hoge-risico (N = 1) Niet-geïndustrialiseerd (N = 1)</p>	<p>RR<sub>fixed</sub> 1,07 [0,97;1,18] RR<sub>random</sub> 1,07 [0,97;1,18] RR<sub>fixed</sub> 1,20 [1,00;1,42] RR<sub>random</sub> 1,15 [0,87;1,52] RR<sub>fixed</sub> 0,99 [0,80;1,22] RR<sub>random</sub> 0,99 [0,80;1,22] RR<sub>fixed</sub> 0,79 [0,63;0,99] RR<sub>random</sub> 0,79 [0,63;0,99]</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 1,06 [0,97;1,17] RR<sub>random</sub> 1,03 [0,86;1,25] * RR<sub>fixed</sub> 1,17 [0,86;1,60] RR<sub>random</sub> 1,13 [0,79;1,62] RR<sub>fixed</sub> 1,15 [0,95;1,40] RR<sub>random</sub> 1,15 [0,95;1,40] RR<sub>fixed</sub> 0,67 [0,52;1,87] RR<sub>random</sub> 0,67 [0,52;1,87]</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 1,06 [0,82;1,37] RR<sub>random</sub> 1,06 [0,82;1,38] RR<sub>fixed</sub> 1,07 [0,58;1,97] RR<sub>random</sub> 0,91 [0,33;2,53] * RR<sub>fixed</sub> 1,02 [0,75;1,40] RR<sub>random</sub> 1,01 [0,69;1,49] * -</p> <p>RR<sub>fixed</sub> 0,53 [0,22;1,29] RR<sub>random</sub> 0,53 [0,20;1,43] RR<sub>fixed</sub> 0,81 [0,05;12,16] RR<sub>random</sub> 0,81 [0,05;12,16] RR<sub>fixed</sub> 0,14 [0,02;1,14] RR<sub>random</sub> 0,14 [0,02;1,14]</p>

**Legenda**

- ¶ OR = oddsratio; RR = relatief risico; RV = risicoverschil (berekend als verschil in “events” tussen interventie- en controlegroep per 1000 deelnemers); fixed = berekend volgens fixed effects-model; random = berekend volgens het random-effectsmodel
- £ Fine, 1994 (15): getallen voor het RV zijn overgenomen zoals in het artikel gepresenteerd; een positief RV duidt op een beschermend effect van pneumokokkenvaccinatie
- † \* = statistische heterogeniteit tussen de studies; @ = minder dan 2 studies: statistische heterogeniteit door auteurs niet getoetst; \*\* vanwege geringe sensitiviteit van testen voor statistische heterogeniteit geven de auteurs geen rapportage van de statistische heterogeniteit; alles is gepoold met fixed-effects model

**TABEL 5A** Trials bij ouderen in westerse landen waarin de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op griepvaccinatie is onderzocht.

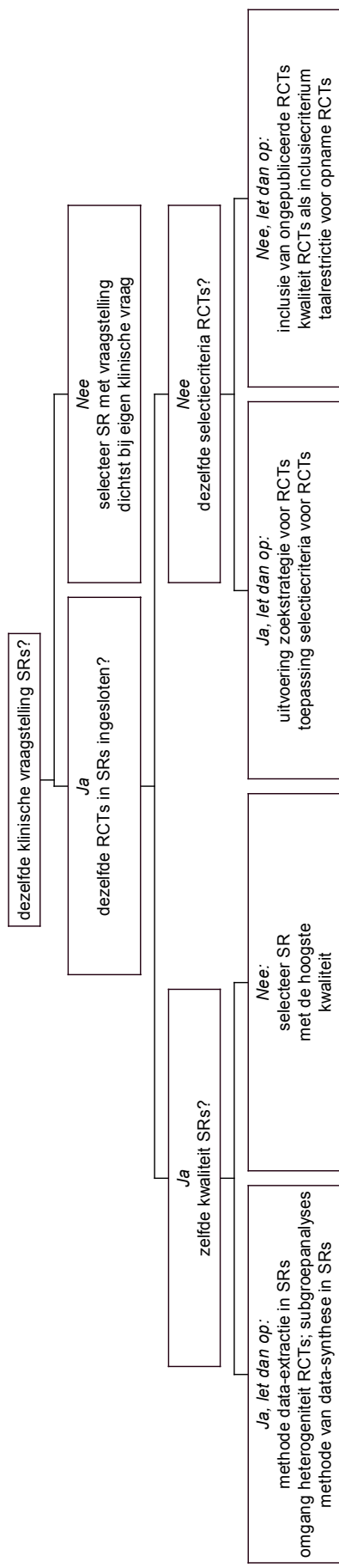
	Koivula, 1997 (1)	Honkanen, 1999 (2)
<b>Studiekenmerken</b>		
Land	Finland	Finland
Onderzoekperiode	1982 - 1985	1992 – 1994
Inclusie	Ouderen ≥ 60 jaar	Ouderen ≥ 65 jaar
Exclusie	Niet beschreven	Acute koortsende ziekten, terminale ziekten
Interventie	14-valent pneumokokkenvaccin plus griepvaccin (valentie niet beschreven) (N = 1364) versus placebo en griepvaccin (N = 1473)	23-valent pneumokokkenvaccin plus 3-valent griepvaccin (N = 13980) versus placebo en griepvaccin (N = 12945)
Uitkomstmaten	Pneumonie Pneumokokkenpneumonie	Pneumonie Pneumokokkenpneumonie Pneumokokkenbacteriëmie
Follow-up	3 jaar	3 jaar
<b>Methoden</b>		
Randomisatie	Ja	Pseudorandom (allocatie op geboortedatum)
Blinding van allocatie	Ja	Nee
Volledigheid follow-up	Informatie te weinig gedetailleerd	Informatie te weinig gedetailleerd
Intention-to-treat analyse	Ja	Ja
Blinding patiënten	Ja	Informatie te weinig gedetailleerd
Blinding behandelaars	Ja	Informatie te weinig gedetailleerd
Blinding effectbeoordelaars	Ja	Informatie te weinig gedetailleerd
Vergelijkbaarheid groepen op baseline	Ja	Ja
Preventie van co-interventies	Informatie te weinig gedetailleerd	Informatie te weinig gedetailleerd
<b>Uitkomsten</b>		
	Pneumonie RR 1,16 [95% BI: 0,83 – 1,62] Pneumokokkenpneumonie RR 0,85 [95% BI: 0,51 – 1,42] NB 1. De enige statistisch significante uitkomst uit 15 analyses is de RR voor pneumokokken-pneumonie voor de “verhoogde risicogroep”: RR = 0,42 [95% BI: 0,19 – 0,94] NB 2. Voor dezelfde “verhoogde risicogroep” voor de uitkomst alle pneumonie (inclusief pneumokokkenpneumonie) RR = 0,99 [95% BI: 0,63 – 1,57]	Pneumonie RR 1,2 [95 BI: 0,9 – 1,5] Pneumokokkenpneumonie RR 1,2 [95% BI: 0,8 – 1,9] Pneumokokkenbacteriëmie RR 0,4 [95% BI: 0,1 – 1,9]

**TABEL 5B** Vergelijkende cohortstudies bij ouderen in westerse landen waarin de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie in aanvulling op griepvaccinatie is onderzocht.

Nichol (22,23)	
<b>Studiekenmerken</b>	
Land	Verenigde Staten
Onderzoekperiode	1993 – 1995
Inclusie	Ouderen ≥ 65 jaar met een chronische longziekte
Exclusie	Niet beschreven
Interventie	Pneumokokkenvaccin, eventueel in combinatie met griepvaccin; gevaccineerd met pneumokokkenvaccin N = 1280; niet gevaccineerd met pneumokokkenvaccin N = 618
Uitkomstmaten	Ziekenhuisopname voor pneumonie of influenza Mortaliteit
Follow-up	2 jaar
<b>Methoden</b>	
Randomisatie	Nee (retrospectieve cohortstudie 1993-1996)
Blinding van allocatie	Nee
Volledigheid follow-up	Informatie te weinig gedetailleerd
Intention-to-treat analyse	Informatie te weinig gedetailleerd
Blinding patiënten	Nee
Blinding behandelaars	Nee
Blinding effectbeoordelaars	Informatie te weinig gedetailleerd
Vergelijkbaarheid groepen op baseline	Nee; in analyses onvoldoende voor gecorrigeerd [zie ook tekst]
Preventie van co-interventies	Informatie te weinig gedetailleerd
<b>Uitkomsten</b>	
	Gecorrigeerd voor baseline-verschillen (Arch Int Med, ref. 22)
	Ziekenhuisopname voor pneumonie of influenza
	$RR_{\text{pneumokokkenvaccin}} = 0,57$ [95% BI: 0,38 – 0,84]
	$RR_{\text{pneumokokken- en influenzavaccin}} = 0,28$ [95% BI: 0,14 – 0,58]
	Mortaliteit
	$RR_{\text{pneumokokkenvaccin}} = 0,71$ [95% BI: 0,56 – 0,91]
	$OR_{\text{pneumokokken- en influenzavaccin}}$ (onduidelijk waarom ineens OR) = 0,18 [95% BI: 0,11 – 0,31]
	Niet gecorrigeerd voor baseline-verschillen, pneumokokken- en influenzavaccins apart gerapporteerd (Vaccine, ref. 23)
	Ziekenhuisopname voor pneumonie of influenza
	$RR_{\text{pneumokokkenvaccin}} = 0,73$ [95% BI: 0,48 – 1,13]
	$RR_{\text{inflenzavaccin}} = 0,48$ [95% BI: 0,28 – 0,82]
	$RR_{\text{pneumokokken- en influenzavaccin}} = 0,37$ [95% BI: 0,20 – 0,71]
	Mortaliteit
	$RR_{\text{pneumokokkenvaccin}} = 0,66$ [95% BI: 0,48 – 1,94]
	$RR_{\text{inflenzavaccin}} = 0,30$ [95% BI: 0,11 – 0,43]
	$RR_{\text{pneumokokken- en influenzavaccin}} = 0,11$ [95% BI: 0,12 – 0,32]

# **BIJLAGEN**

**BIJLAGE 1** Algoritme voor het analyseren van discordantie van systematische review over hetzelfde onderwerp (gebaseerd op: Jadad AR et al. (9)).



**BIJLAGE 2** Analyse van heterogeniteit in de resultaten van individuele onderzoeken in een systematische review (8).

