

Pneumokokkenvaccins ter preventie van otitis media

Veenhoeven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361: 2189-95.

Duiding: P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is het geconjugeerde 7-valente pneumokokkenvaccin werkzaam in de preventie van recidiverende acute otitis media (OMA) bij kinderen tussen 1 en 7 jaar?

Achtergrond

De pneumokok is het meest gevreesde pathogeen bij acute otitis media. Het klassieke 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin is niet werkzaam bij kinderen jonger dan twee jaar. Het 7-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin daarentegen is effectief gebleken in de preventie van acute otitis media bij kinderen jonger dan 2 jaar¹⁻³ en in het bijzonder bij kinderen met recidiverende otitiden¹. Maar is het ook werkzaam bij kinderen tussen 1 en 7 jaar die reeds OMA doormaakten?

Bestudeerde populatie

Men includeerde 383 kinderen tussen 1 en 7 jaar oud die minstens twee episodes van OMA doormaakten in het jaar voorafgaand aan de studie. De basiskarakteristieken waren identiek voor de twee groepen met een meerderheid van jongens (62%) en een gemiddelde leeftijd van 2,09 en 2,36 jaar.

Onderzoeksoepzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studie werd uitgevoerd in een algemeen ziekenhuis en een tertiair ziekenhuis in Nederland. Episodes van OMA werden geïdentificeerd op basis van anamnese (ouders) en medische diagnostiek. Het exclusie criterium was elk geval van primaire of secundaire immunodeficiëntie. De kinderen kregen ofwel het geconjugeerde 7-valente pneumokokkenvaccin (n=190), ofwel een vaccin tegen hepatitis A of B (n=193). Zij werden in vier groepen gerandomiseerd in functie van hun leeftijd (12-24 maanden en 25-84 maanden) en van het aantal doorgemaakte episodes van OMA (2 tot 3 of ≥ 4). Het geconjugeerde vaccin werd tweemaal toegediend in de groep van 12 tot 24 maanden en éénmaal in de groep van 25-84 maanden en werd in beide groepen gevolgd door een boosterinjectie met het 23-valente polysaccharidevaccin. Gelijktijdig met de injecties in de interventiegroepen werd in de controlegroep het vaccin tegen hepatitis B (12-24 maanden) of A (25-84 maanden) toegediend.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het aantal episodes van OMA gedurende een opvolgingsperiode van 18 maanden vanaf één maand na het einde van de volledige vaccinatie. Otitis werd gediagnosticeerd volgens de criteria van de NHG-standaard⁴: een abnormaal trommelvlies (rood, mat of bomberend) of otorroe en ten minste één teken van acute infectie, waaronder acute otalgie, recente otorroe, prikkelbaarheid of rectale temperatuur $>38,5^{\circ}\text{C}$ of axillair $>38^{\circ}\text{C}$. Er werden stalen voor bacteriologie afgenomen: nasofaryngeaal bij het begin en tijdens opvolgconsultaties en stalen na myringotomie in geval van OMA voor de bepaling van capsulaire serotypes van de betreffende pneumokok (al dan niet opgenomen in de twee vaccintypes). De resultaten werden volgens **intention-to-treat** en **per protocol** geanalyseerd.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up was gelijk in de twee groepen (18,1 en 18,0 maanden). Slechts één kind stakte de studie. In de per protocolanalyse werden in de groep die de volledige pneumokokkenvaccinatie kreeg 275 episodes van OMA geregistreerd bij 107 van de 186 kinderen (58%) (hervalfrequentie van 1,1 episode per patiëntjaar) tegenover 200 episodes bij 101 van de 181 kinderen in de controlegroep (56%) (hervalfrequentie van 0,83 episode per patiëntjaar). Dit komt overeen met een significant groter aantal recidieven in de groep die het pneumokokkenvaccin kreeg (RR 1,29; 95% BI 1,02 tot 1,62). Bij intention-to-treat analyse was dit verschil echter niet significant (RR 1,25; 95% BI 0,99 tot 1,57). De subgroepanalyses toonden evenmin een significant verschil. Bij aanvang van de studie was 49% van alle kinderen drager van pneumokokken, maar slechts 53% van de pneumokokken had een serotype dat was opgenomen in het geconjugeerde vaccin. Na vaccinatie was het aantal dragers van pneumokokken in de nasofarynx niet gedaald, aangezien de serotypes, die niet in het vaccin waren opgenomen, de zeven serotypes van het vaccin hadden vervangen. Bij de kinderen met pneumokokkenvaccinatie werd vaker *Staphylococcus aureus* gekweekt in het vocht dat bij een otitis episode werd gepuncteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van een geconjugerd pneumokokkenvaccin en een polysaccharidevaccin niet werkzaam is ter preventie van OMA bij kinderen ouder dan één jaar die herhaaldelijk een OMA doormaken.

Financiering

De studie werd gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling ZonMw en de verzekeringsmaatschappij Zilveren Kruis-Achmea. De vaccins werden gratis geleverd door de producerende firma's.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.

BESPREKING

Tegenstrijdige resultaten

Deze studie onderzoekt niet het globale nut van een pneumokokkenvaccin bij het jonge kind. Ze heeft bovendien enkel betrekking op kinderen ouder dan één jaar. Deze bespreking heeft het dus niet over het mogelijke belang van dit geconjugerde 7-valente vaccin in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan twee jaar, zoals behandeld in andere studies^{1,5}. Eerdere studies gaven tegenstrijdige resultaten van het effect van het geconjugerde vaccin bij jonge kinderen ter preventie van OMA. In zijn studie bij kinderen jonger dan twee jaar vond Black¹ met het geconjugerde vaccin bij intention-to-treat analyse een vermindering van 6,4% (95% BI 3,9 tot 8,7) van het aantal OMA-episodes (versus meningokokken C-vaccin) met een werkzaamheid van 66,72% voor de serotypes opgenomen in het vaccin (geanalyseerd op stalen van spontane otorroe). Eskola et al.² konden geen effect van dit vaccin aantonen op het aantal episodes van OMA. De geobserveerde reductie van 6% was niet significant (95% BI -4 tot 16). In deze studie werd de vermindering (51%) van het aantal infecties van serotypes in het vaccin afgewogen tegen een stijging (33%) van episodes door serotypes die niet in het vaccin zaten. Fireman et al.³ daarentegen vonden een daling van 7,5% (95% BI 4,4 tot 10,6) van het aantal doktersbezoeken voor otitis na een volledige vaccinatie met booster bij per protocolanalyse (cijfers van intention-to-treat zijn niet gegeven). In de groep ouder dan twee jaar waren de resultaten niet meer significant (3,7% daling van het aantal doktersbezoeken met 95% BI -1,8 tot 8,8).

Geen effect bij oudere kinderen

In een oudere populatie (gemiddeld 2 jaar) dan in voorgaande studies vinden Veenhoeven et al. geen effect van het geconjugerde vaccin gevolgd door een polysaccharidevaccin met betrekking tot het uitbreiden van de immuniteit naar andere serotypes van de pneumokok. Het idee is aantrekkelijk, maar de klinische effectiviteit is nul. Ondanks een correcte serologische respons was het aantal episodes van OMA niet gewijzigd in vergelijking met de controlegroep. Het absolute aantal episodes per jaar daalde wel. Dit illustreert eens te meer dat het aantal episodes van OMA vermindert met de leeftijd van het kind.

Deze studie bevestigt evenzeer de vrees dat de serotypes van pneumokokken die niet in het vaccin zijn opgenomen, de vaccins serotypes vervangen. De significante stijging van de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* doet vragen rijzen.

In de discussie erkennen de auteurs aanvankelijk de tegenslag van hun studie. Ze benadrukken vervolgens het belang om zo vroeg mogelijk in het leven van het kind met dit geconjugerde vaccin te beginnen, vóór de eerste episode van OMA (dikwijls veroorzaakt door pneumokokken) en vóór de nasofaryngeale kolonisatie met andere serotypes van de pneumokok. Deze timing, verschillend van die in hun studie, zou volgens hen wel effectief zijn. Deze stelling kan niet volledig worden bevestigd, aangezien de resultaten van andere studies over het algemeen tegenstrijdig zijn. De zeven serotypes in het actuele geconjugerde vaccin zouden eveneens minder betrokken zijn bij invasieve infecties in onze regio⁶ vergeleken met de Verenigde Staten. Er is een verschil tussen de serotypes in het vaccin en deze die in België in stalen van myringotomie worden aangetroffen⁷.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat een geconjugerd pneumokokkenvaccin gevolgd door een polysaccharidevaccin (booster) niet werkzaam is in de preventie van recidieven van OMA bij kinderen die gemiddeld twee jaar oud zijn. De studieresultaten over preventie van OMA bij kinderen jonger dan twee jaar zijn tegenstrijdig. Voorlopig kan het geconjugerde vaccin dus niet voor deze indicatie worden aanbevolen.

De redactie

Literatuur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42(8):362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
6. Prescrire Rédaction. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences. Préviend les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001;21(221):645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Productnamen

23-valent pneumokokkenvaccin: Pneumo-23®

Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

Duiding: P. Sunaert, L. Feyen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intensieve, doelgerichte, multifactoriële interventie op het optreden van cardiovasculaire complicaties bij diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben in vergelijking met niet-diabetespatiënten een twee- tot viermaal hoger risico van cardiovasculaire aandoeningen (coronair, perifeer en cerebrovasculair vaatlijden). In verscheidene RCT's is aangetoond dat een intensieve behandeling van bloeddruk en lipidenstoornissen het aantal cardiovasculaire complicaties significant vermindert. Intensieve glykemieregeling toont een dalende trend in cardiovasculaire complicaties, doch tot nu toe ontbreken RCT's die een significante reductie aantonen. Van rookstop en regelmatige fysieke activiteit kan hetzelfde positief resultaat verwacht worden als bij niet-diabetespatiënten¹. Deze onderzoeksresultaten zijn vertaald in (inter)nationale richtlijnen waarin een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren wordt aanbevolen. Gegevens over het effect van een dergelijke multifactoriële aanpak in de praktijk ontbraken tot nu toe.

Bestudeerde populatie

In de periode 1992-1993 werden 315 diabetes type 2-patiënten gerekruteerd in het Steno Diabetes Center in Kopenhagen². Patiënten tussen 40 en 65 jaar met een urinaire albumine-excretie van 30-300 mg/24 uur (vier van de zes 24-uursstalen positief) kwamen voor het onderzoek in aanmerking. Exclusiecriteria waren: pancreasinsufficiëntie of secundaire diabetes ten gevolge van pancreatitis, alcoholmisbruik, niet-diabetisch nierlijden, kanker en een levensverwachting korter dan vier jaar. Uiteindelijk namen 160 patiënten (onder wie 41 vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 55,1 jaar, deel aan het onderzoek. Hun BMI was gemiddeld ongeveer 30 kg/m², de bloeddruk was gemiddeld 146/85 mm Hg in de interventiegroep en 149/86 mm Hg in de conventioneel behandelde groep.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde open studie werden patiënten na stratificatie voor microalbuminurie (30-100 en 101-300 mg/24 uur) aselekt toegewezen aan een interventiegroep (intensieve behandeling) of een controle-groep (conventionele behandeling). Voorafgaand aan de randomisatie kregen beide groepen individueel dieetadvies.