

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten et al.

Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Netherlands

N Engl J Med 2015;372:1114-25

Hintergrund

- Wesentliche Ursache für CA-Pneumonie bei älteren Menschen
- Meist nicht-invasive Erkrankung. Invasive Pneumokokken-Erkrankung in ca. 25%
- Wirksamkeit von Polysaccharid-Impfstoff (PPV) bei Erwachsenen ist nicht gesichert
- Konjugierter Polysaccharid-Impfstoffe (PCV) wirksam in Verhinderung Pneumokokken-Pneumonie, invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und Otitis media bei Kindern, sowie Pneumokokken-Infektionen bei Erwachsenen und Kindern mit HIV-Infektion
- Wirksamkeit von konjugiertem Pneumokokken-Impfstoffe zur Prävention von invasiver und nicht-invasiver CA-Pneumonie bei Erwachsenen über 65 nicht bekannt

Studienziele

- Wirksamkeit der Prävention von vaccine-type-invasiver und nicht invasiver CA-Pneumonie bei Erwachsenen über 65 Jahren durch 13-valenten konjugierten Pneumokokken-impfstoff (PCV13)
- Voraussetzung: Entwicklung eines serotyp-spezifischen Urin-Antigen-Nachweistest
- Kollaboration Universitätsklinikum Utrecht und Wyeth (Pfizer)

Methoden

- Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie, 09/2008 – 01/2010
- Einschluss: 65 Jahre oder älter, keine vorgängige Pneumokokken-Impfung, keine Immunsuppression
- Separater Einschluss einer Safety-group
- Zufällig PCV13 oder Placebo intramuskulär im Verhältnis 1:1
 - o PCV13-Serotypen: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F & 23F, konjugiert an nicht-toxisches Diphtherie-Toxin
- Primary Objective:
 - o Wirksamkeit in Prävention erster Episode einer vaccine-type CA-Pneumonie
- Secondary Objectives:
 - o Wirksamkeit in Prävention erster Episode einer nicht-bakteriämen, nicht-invasive vaccine-type CA-Pneumonie und invasiver vaccine-type-Erkrankungen
- Viele zusätzliche exploratorische Endpunkte (u.a. serotyp-unabhängige Pneumonien, nicht-Pneumokokken-Pneumonien, Tod)
- Safety-Analyse: Inzidenz-Raten von unerwünschten Ereignissen
- Definierter Ablauf für alle Patienten die sich mit Symptomen einer Atemwegsinfektion in definierten Zentren vorstellten
 - o Abgleich mit Studien-Datenbank
 - o Urin für Serotypspezifischen Urin-Antigennachweis & Binax
 - o Röntgenbilder zentral interpretiert
- Safety-Group:
 - o elektronische Tagebücher für Reaktionen und Ereignisse
 - o Zusätzlich Hausbesuche durch Study Nurses
- Überwachung für Tod, loss-to-follow-up, etc. durch regelmäßige Nachfrage bei GP
- Statistik:
 - o 130 primäre Endpunkt Ereignisse erforderlich um signifikante Aussage zu machen
 - o Analyse vorwiegend in Per-Protokoll-Population
 - o Analyse aller Episoden von CA-Pneumonie in modifizierter Intention-to-treat-Population

Resultate

- 84.496 Probanden, davon erhielten 42.240 PCV13 und 42.256 Placebo (Abb. 1)
- Loss-to-Followup vergleichbar (12,4% in PCV13 Gruppe & 12,6% in Placebo-Gruppe)
- Baseline Charakteristika ausgeglichen (Tbl. 1)
- Tbl. 2:
 - o Vaccine-type CA-Pneumonie bei 49 der PCV13 Gruppe und 90 der Placebo-Gruppe (Efficacy 45,6%; CI 21,8 - 62,5, p <0,001)
 - o Non-bakteriämisch, non-invasiv vaccine-type CA-Pneumonie bei 33 der PCV13 Gruppe und 60 in der Placebogruppe (Efficacy 45%, CI 14,2-65,3, p=0.007)
 - o Vaccine-type invasive Pneumokokken-Erkrankung bei 7 der PCV13 Gruppe und 28 in Placebo-Gruppe (Efficacy 75,0%, CI 41.4-90.8, p<0.001)
 - o Ebenfalls signifikant bei gleichen drei Endpunkte in modifizierter Intention-to-treat Population
 - o Keine Signifikanz bei non-bakteriämisch, non-invasiv, non-vaccine-type CA-Pneumonie
 - o Keine Signifikanz bei CA-Pneumonie jeglicher Ursache
 - o Keine Signifikanz bei All-cause-Mortality
- Safety-Analyse (Tbl.3): AE häufiger in PCV13-Gruppe als in Placebo-Gruppe, vorwiegend leichte und mittelschwere Reaktionen

Diskussion

- Frühere randomisierten Studien der Impfung bei älteren Menschen waren underpowered bzgl Wirksamkeit bei CA-Pneumonie. Ergebnisse waren inkonsistent.
- PCV13 signifikant wirksam in Verhinderung von vaccine-type CA-Pneumonie und vaccine-type invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen über 65 Jahre
- Wirksam bereits kurz nach der Impfung und aufrechterhaltung über Dauer der Studie (ca.4 Jahre) (Fig.2)

Limitationen

- Einzelnes Land mit homogener Population und niedriger Pneumokokken-Inzidenz
- Einführung des 7-valenten PCV-Impfstoffes bei Neugeborenen 2006. 2011 Einführung des 10-valenten Impfstoffes.
- Anzahl invasive Pneumokokken-Erkrankungen bei >65-jährigen durch vaccine-type Serotypen war 2008 bei 68.4%. 2013 betrug dieser Anteil noch 42.3%
- Zahl der Immunsupprimierten zu gering um eine Aussage über die Wirksamkeit in dieser Subpopulation zu machen
- Durch höhere Sensitivität des serotyp-spezifischen Antigennachweis im Urin eventuell Überschätzung der vaccine-type Pneumonien und somit der Wirksamkeit des Impfstoffes

Konklusionen

- Beeindruckend grosse und aufwändige Studie
- Deutliche Wirksamkeit zur Prävention von vaccine-type Pneumokokken-Erkrankungen
- Bedeutung in der Schweiz?
- PCV13 seit 2010 für Kinder <5y empfohlen
- PPV23 seit 02/2014 nicht mehr grundsätzlich empfohlen für >65jährig (BAG 02/2014). Entscheidung für Empfehlung des PCV13 für Erwachsene wurde vertagt
- Re-Evaluation der Impfung-Empfehlung für >65jährige notwendig?
- Hohe Durchimpfung bei Kleinkinder mit PCV13 kann zu einer Herdenimmunität bei >65 Jahren führen