

P R E V E N T I E V A N E R N S T I G E
P N E U M O K O K K E N I N F E C T I E S B I J V O L W A S S E N E N
Gevalideerd door CEBAM onder het nummer 2005/03

AUTEURS: NATHALIE VAN DE VYVER, FRANS GOVAERTS, ANN PILAET

Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom moet door een heldere communicatie de vraag van de patiënt voor de huisarts duidelijk zijn en moet de huisarts de patiënt voldoende informeren over alle aspecten van de verschillende beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Inleiding

Sinds 1995 is in België het 23-valent polysaccharidepneumokokkenvaccin geregistreerd. Het gebruik van dit vaccin blijft in ons land echter beperkt. Voor de indicatieleeftijd boven 60 jaar werd in 2000 een vaccinatiegraad vooropgesteld van 22 % in Vlaanderen en 32 % in Wallonië ¹. Tot op heden zijn er weinig studies verricht die het effect van het vaccin onderzoeken op het verminderen van de door pneumokokkeninfecties veroorzaakte morbiditeit en mortaliteit, in het bijzonder pneumokokkenpneumonieën, bij bejaarden en risicogroepen voor wie het vaccin klassiek wordt aanbevolen ². In 2000 werden de resultaten gepubliceerd van de 'Kaiser Permanente Efficacy Trial', een Randomised Controlled Trial (RCT) die de effectiviteit van een 7-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin in de preventie van pneumokokkeninfecties bij kinderen diende vast te stellen ³. Dit 7-valent geconjugeerde vaccin werd specifiek ontwikkeld voor gebruik bij jonge kinderen ⁴, gezien hun hoge risico op

invasieve pneumokokkeninfecties en de afwezigheid van effectiviteit van het polysaccharidepneumokokkenvaccin. De bespreking van dit nieuwe vaccin en vaccinatie bij jonge kinderen valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

De pneumokok

Epidemiologie van pneumokokkeninfecties

De *Streptococcus pneumoniae* is met 30-40 % de belangrijkste etiologische kiem van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie ⁵ en een belangrijke oorzaak van invasieve infecties ⁶. In de Verenigde Staten wordt de jaarlijkse incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties geschat op 15 à 30 per honderdduizend personen in de open populatie. Deze incidentiecijfers zijn tweemaal zo hoog voor 65-plussers (50 à 83 op honderdduizend per jaar) en bijna tienmaal zo hoog bij kinderen onder de twee jaar (160 op honderdduizend per jaar) ⁷. De incidentiecijfers voor pneumokokkenpneumonie zijn onbetrouwbaar. Dit komt onder meer door het probleem

1 Bossuyt N, Van Casteren V. Pneumokokkenvaccinatie bij bejaarden door de huisarts. *Epidemiologisch Bulletin* 2002;42.

2 www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/Brochures/nl2002_pneumokokken.pdf

3 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.

4 Afhankelijk van de leeftijd zijn andere serotypes verantwoordelijk voor pneumokokkeninfecties. De 7-valenties die werden opgenomen in het geconjugeerde vaccin zijn diegene die het meest verantwoordelijk zijn voor infecties bij kinderen. In principe heeft dit vaccin geen plaats voor gebruik bij volwassenen.

5 Jonkers RE, Boersma WG. Pneumokokkenvaccinatie van volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:437-41.

6 Men spreekt van invasieve infecties als de kiem geïsoleerd wordt uit een normaal steriele vloeistof van het lichaam. In 90 % van de gevallen betreft dit een bacteriëmie.

7 Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.

van de diagnosestelling, vooral in geval van een niet-bacteriële vorm⁸. In Nederland schommelen de cijfers voor pneumokokkenpneumonie tussen 1 à 12 per duizend personen per jaar⁹. In Vlaanderen wordt de diagnose pneumonie in de huisartsenpraktijk bijna 5 keer per duizend patiënten per jaar gesteld¹⁰. Voor de leeftijdsgroep ouder dan 60 jaar gaat men uit van incidentiecijfers voor pneumonie van 25 per duizend per jaar, waarvan 30 à 40 % veroorzaakt door pneumokokken¹¹.

De sterfte gerelateerd aan pneumokokkenpneumonie en pneumokokkenbacteriëmie bedraagt respectievelijk 5 à 10 % en 15 à 20 %. De mortaliteit van invasieve pneumokokkeninfecties bij oudere patiënten en patiënten met chronische ziekten stijgt tot 30-50 %¹².

Het aantal invasieve infecties bij personen ouder dan 65 jaar wordt in ons land op 1 000 tot 1 200 per jaar geraamd¹³.

Risicofactoren voor pneumokokkeninfecties

Een hoog risico op pneumokokkeninfectie wordt gedefinieerd als een verhoogde kans op en/of een ernstiger verloop van een pneumokokkeninfectie bij een groep individuen, in vergelijking met de algemene populatie. Men ziet pneumokokkeninfecties vaker bij personen met een verminderde afweer tegen infecties. Ook bij bepaalde ziektebeelden doen pneumokokkeninfecties zich gemakkelijker voor of vertonen ze een slechtere prognose.

Pneumokokkeninfecties komen vaker voor bij zuigelingen, jonge kinderen en personen ouder dan 60 jaar. Ze hebben bij deze groepen ook een slechtere prognose. Personen met asplenie, sikkelcelziekte, liquorlekkage en hiv-infecties hebben een sterk toegenomen kans op infectie. Andere risicogroepen zijn patiënten met de ziekte van Hodgkin, met chronische lymfatische leukemie, multipel myeloom, nierziekten, auto-immuunziekten, personen die een orgaan-

transplantatie hebben ondergaan en onder immunosuppressieve therapie staan¹⁴. Personen met alcoholisme, chronisch hartfalen, COPD (geen astma) vertonen eveneens een toegenomen incidentie of slechter verloop van de infectie. Patiënten met diabetes mellitus worden vaak vermeld als risicogroep, hoewel er geen aanwijzing is van een verhoogd risico op pneumokokkeninfecties, tenzij geassocieerd met één van de hogervermelde risicofactoren¹⁵.

Antimicrobiële resistentie

De verminderde gevoeligheid van pneumokokken aan antibiotica is een feit. Jaarlijks wordt in België een progressieve toename gerapporteerd van de resistentie tegen penicillines, tetracyclines en erythromycines. Voor 2002 is er sprake van een zekere stabilisatie (respectievelijk 15,1 %, 30,7 % en 36,1 %) ¹⁶. Afhankelijk van het kapseltype zijn er ook verschillen in de resistentieprofielen. De meest voorkomende kapseltypen die invasieve infecties veroorzaken, zijn diegene die de meeste resistentie vertonen aan vermelde antibiotica.

Motivatie voor de aanbeveling

Uit de epidemiologische gegevens kunnen we afleiden dat pneumokokkeninfecties, vooral pneumokokkenpneumonie, frequent voorkomen en dat iedere huisarts ze vaak ziet. Bovendien stelt men tijdens griepepidemies een mortaliteit vast die meestal wordt toegeschreven aan pulmonale oorzaken.

Het polysaccharidepneumokokkenvaccin zou nuttig kunnen zijn als het goed beschermt. We willen weten:

- of het vaccin nuttig is om pneumokokkeninfecties te verminderen, hoe nuttig het is en voor wie?
- of er een additief effect is van het pneumokokkenvaccin

8 Tien tot 25 % van de pneumokokkenpneumoniën wordt gecompliceerd met bacteriëmie.

9 Hak E, Van Essen GA, Grobbee DE. Hoe doelmatig is pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1998;10:470-5.

10 Diagnose R81 pneumonie (registratieperiode 1999-2003); www.intego.be (geraadpleegd op 23 juni 2005).

11 Fedson D, Henrichsen J, Makela PH, et al. Immunization of elderly people with polyvalent pneumococcal vaccine. *Infection* 1989;17:437-41.

12 Peetermans W. Argumenten voor pneumokokkenvaccinatie bij iedereen ouder dan 65 jaar. *Tijdschr Geneesk* 2000;56:1318-24.

13 Het nationale referentielaboratorium ontvangt isolaten van meer dan honderd laboratoria, en de bereikte populatie wordt op meer dan 50 % van de Belgische bevolking geschat. Voor 2002 zijn er 641 stalen ontvangen voor de leeftijdsgroep van 60-plussers (bacteriëmie, pleuritis en meningitis). Deze leeftijdsgroep is verantwoordelijk voor bijna 50 % van de invasieve pneumokokkeninfecties. Hieruit kan een jaarlijkse incidentie van 54 op honderdduizend berekend worden, hetgeen overeenkomt met de internationale literatuur.

• Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. [Rapport] Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

14 Bruyn GAW, van Furth R. Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:897-910.

15 Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.

16 Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. [Rapport] Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

in het verminderen van pulmonale complicaties van influenza in de risicogroepen?

- welke vaccins beschikbaar zijn, hoe ze moeten worden toegediend en wat hun veiligheidsprofiel is?
- welke strategieën we gaan gebruiken om de doelgroepen te bereiken?

Werkzaamheid op voorkomen van pneumokokkeninfecties

Als we de richtlijnen van andere verenigingen of overheden¹⁷ vergelijken, kunnen we besluiten dat er geen unanimititeit bestaat over de doelgroepen¹⁸.

Om de effectiviteit van het pneumokokkenvaccin te onderzoeken, zijn er slechts enkele RCT's uitgevoerd¹⁹. Deze studies gebeurden bovendien onder zeer uiteenlopende omstandigheden: verschillende bevolkingsgroepen en continenten, met wisselende valenties van het vaccin en over een zeer brede periode (1946-1999). Sommige RCT's werden zelfs met zulke kleine groepen gedaan dat het effect van de interventie moeilijk kan worden aangetoond.

Over de werkzaamheid van het pneumokokkenvaccin bij volwassenen zijn er acht meta-analyses verschenen²⁰. Uit de studies met het hoogste niveau van bewijskracht kunnen we het volgende besluiten²¹:

- 17 • Canadian Immunization Guide. Health Canada, Population and Public Health Branch, 2002;177-84. www.ahrq.gov/clinic/2ndcps/adultimm.pdf
• Richtlijnen van de Nederlandse Gezondheidsraad: www.gr.nl

De richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) voor het gebruik van het pneumokokkenvaccin werd geformuleerd in 1993. Er wordt niet verwezen naar wetenschappelijke literatuur. Er is geen melding van het niveau van bewijskracht of van de sterkte van de aanbeveling per doelgroep. De richtlijn werd in 1996 bekrachtigd door de Belgische werkgroep pneumokokkenvaccin in een consensusrapport. In 1999 werd een update van het consensusrapport gemaakt met verwijzingen naar de literatuur: Peleman RA, Peetermans WE, Van Laethem Y, Bachez PG, et al. Prevention of pneumococcal disease: an update on the Belgian consensus report. *Acta Clinica Belgica* 1999;54:321-8.

- www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/Brochures/nl2002_pneumokoken.pdf
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/59/section9.html
- Canadian Task Force on Preventive Health Care: www.ctfphc.org
- US Centers of Disease Control and Prevention; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Pneumococcal Polysaccharide: www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm
- WHO-position paper over pneumokokkenvaccinatie: www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7423.pdf

18 Het vaccin wordt in de meeste richtlijnen aanbevolen voor 65-plussers, maar niet door de 'Canadian Task Force on Preventive Health Care' en de Nederlandse Gezondheidsraad, die zich beroepen op een meta-analyse van het 'Dutch Cochrane Centre'. Bij de meeste aanbevelingen wordt de kracht van de aanbeveling voor elke doelgroep vermeld en ook het niveau van bewijskracht van de ondersteunende wetenschappelijke literatuur. Voor de doelgroep 65-plussers is de kracht van de aanbeveling in de internationale richtlijnen 'gemiddeld'. De motivatie voor het aanbevelen van het vaccin voor ouderen is vooral gebaseerd op observationeel retrospectief onderzoek waaruit blijkt dat het aannemelijk is dat het vaccin effectief is om het aantal invasieve pneumokokkeninfecties in deze doelgroep te verminderen.

- 19 • Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide - results of a 6 years study. *Arch Intern Med* 1947;79:518-31.
- MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberg M, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445-65.
 - Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Phys* 1976;89:184-94.
 - Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
 - Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977;1:1338-41.
 - Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. Bethesda, Md: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1980:1-59. National Institutes of Health publication DAB-VDP-12-84; Contract N01 A13257.
 - Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, et al. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204-12.
 - Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361-5.
 - Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez les personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1985;33:437-44.
 - Klastersky J, Mommen P, Cantraine F, et al. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:807-13.
 - Simberloff MS, Cross AP, Al IM, Geiseler PJ, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.
 - Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
 - Koivu I, Sten M, Leinonen M, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.
 - Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, 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.
- 20 • 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.
- Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine meta-analysis. *Can Fam Phys* 1999;45:2381-93.
 - Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
 - Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.

- De werkzaamheid van het vaccin kon niet worden aangetoond bij *hoogrisicopatiënten en ouderen* voor de uitkomst pneumokokkenpneumonie en pneumoniespecifieke mortaliteit^{22,23}.
- De twee meest recente meta-analyses suggereren een effect van het vaccin in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen en ouderen^{24,25}.
- De werkzaamheid van het vaccin kon niet worden aangetoond bij patiënten met COPD of bronchuscarcinoom voor klinische eindpunten zoals pneumonie, pneumokokkenpneumonie en invasieve pneumokokkeninfecties²⁶.
- Enkele meta-analyses vinden een effect van het vaccin bij *laagriscogroepen* voor de uitkomsten pneumokokkenpneumonie²⁷, invasieve pneumokokkeninfecties²⁸ en pneumoniespecifieke mortaliteit²⁹. Maar om tot deze resultaten te komen, werden zeer oude onderzoeksgegevens gebruikt of gegevens van studies die niet in vergelijkbare omstandigheden werden uitgevoerd.

(vervolg voetnoot 20)

- Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness. *Vaccine* 2002;20:2166-73.
 - Puig-Barbera J, Belenguier Varea A, Gotteris Pinto M, et al. Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis. *Aten Primaria* 2002;30:269-83.
 - Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 1.
 - Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353-63.
- 21 Voortaan wordt bij uitspraken en adviezen in de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen een niveau van bewijskracht aangegeven dat de betrouwbaarheid van de uitspraken weerspiegelt.
- Van Royen P. Niveaus van bewijskracht: levels of evidence. *Huisarts Nu* 2002;31:54-7.
- 22 In deze studie zijn hoogrisicopatiënten gedefinieerd als mensen boven de 55 jaar met ten minste één bijkomende risicofactor, namelijk chronische hart-, long-, nier- of leveraandoening, diabetes mellitus of alcoholmisbruik.
- Simberkoff MS, Cross AP, Al IM, Geiseler PJ, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.
- 23 Twee meta-analyses bereken hoge aantallen van patiënten voor pooling, maar geen significante resultaten. De betrouwbaarheidsintervallen zijn klein.
- Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
 - Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness. *Vaccine* 2002;20:2166-73.
- 24 Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353-63.
- 25 Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 1.
- 26 De resultaten zijn niet significant en de betrouwbaarheidsintervallen zijn erg groot.
- Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, et al. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204-12.
 - Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361-5.
 - Klustersky J, Mommen P, Cantraine F, et al. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:807-13.
- 27 De effectiviteit van het vaccin voor de uitkomstmaat pneumokokkenpneumonie wordt in deze meta-analyses (Moore, Cornu, Fine) bereikt door de resultaten van drie studies (Austrian, Smit, Riley) te poolen. Deze studies vonden plaats in 1976 en 1977 bij Zuid-Afrikaanse mijnwerkers en bij volwassenen in Papua New-Guinea. Deze drie RCT's zijn, samen met twee zeer oude studies uitgevoerd net na de tweede wereldoorlog, de enige die een effectiviteit van het vaccin tegen pneumokokkenpneumonie hebben aangetoond. De meer recente RCT's hebben het effect van het vaccin in de preventie van pneumokokkenpneumonie niet meer kunnen aantonen. De resultaten van Zuid-Afrika en Papua New-Guinea zijn zeker niet te extrapoleren naar een westerse context. De studies uitgevoerd in de jaren veertig zijn methodologisch van zeer slechte kwaliteit. Hiermee kunnen we moeilijk rekening houden.
- Moore AR, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000;1:1.
 - Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.
 - 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.
 - Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. Bethesda, Md: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1980:1-59. National Institutes of Health publication DAB-VDP-12-84;Contract N01 A13257.
 - Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
 - Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977;1:1338-41.
- 28 Moore AR, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000;1:1.
- 29 • Moore AR, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000;1:1.
- Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.

Er zijn ook *observationale studies*³⁰ uitgevoerd om het nut van het vaccin aan te tonen³¹. Hieruit kunnen we besluiten dat:

- het aannemelijk is dat het vaccin effectief is in het voorkomen van *invasieve pneumokokkeninfecties* bij:
 - patiënten met anatomische asplenie, met een effectiviteit van 77 % (95 % BI 14-95)³²;
 - patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, met een effectiviteit van 69 % (95 % BI 17-88)³³;
 - patiënten met chronische longaandoeningen (ook astma), met een effectiviteit van 65 % (95 % BI 26-83)³⁴;
 - patiënten met alcoholmisbruik, met een effectiviteit van 61 % (95 % BI 47-72)³⁵;
 - patiënten ouder dan 65 jaar, met een effectiviteit van 44 % (95 % BI 7-67)³⁶.
- het niet is aangetoond dat het vaccin effectief is in het

voorkomen van *invasieve pneumokokkeninfecties* bij immunogecompromitteerde patiënten^{37,38}.

Een grote *retrospectieve cohortstudie* besluit dat het vaccin niet werkzaam is in de preventie van 'community-acquired' pneumonie bij 65-plussers³⁹.

Additief effect in de preventie van door influenza veroorzaakte pulmonale complicaties

Hiervoor kunnen we verwijzen naar drie recente studies die dit hebben onderzocht: één pseudogerandomiseerde studie bij 65-plussers⁴⁰, één prospectieve cohortstudie bij oudere patiënten met COPD⁴¹ en één grote prospectieve cohortstudie bij 65-plussers⁴².

Uit deze studies blijkt dat patiënten gevaccineerd met beide vaccins inderdaad een verminderde kans hebben om in het ziekenhuis te worden opgenomen voor de diagnose in-

30 Dit soort studies wordt onder andere gehanteerd wanneer een RCT niet mogelijk is, zoals bij een aandoening die niet frequent voorkomt, omdat hiervoor de studiegroepen te groot zouden worden. Bij dit soort studies moet men steeds voor ogen houden dat de studiegroepen niet 'at random' worden verdeeld en er dus steeds een kans is op selectiebias.

31 • Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
 • Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
 • Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-40.
 • Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987;83:425-30.
 • Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, et al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.
 • Nichol KL, Baken L, Wuorena J, et al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2000;159:2437-42.
 • Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003;348:1747-55.

32 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.

33 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.

34 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.

35 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New Engl J Med* 1991;325:1453-60.

36 Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003;348:1747-55.

37 Onder andere multipel myeloom, leukemie, non-Hodgkin lymfoom, Hodgkin lymfoom, chronische nierinsufficiëntie en immunoglobuline deficiënties

38 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.

39 Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003;348:1747-55.

40 Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, 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.

41 In deze prospectieve cohortstudie werd een significante vermindering gevonden in het aantal ziekenhuisopnames voor de diagnose influenza en pneumonie in de groep die het pneumokokkenvaccin had gekregen. Deze groep was echter significant meer gevaccineerd tegen influenza (80 % tegen 56 %).
 • 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.

42 Dit is een grote prospectieve cohortstudie die in Stockholm werd uitgevoerd over een periode van drie jaar. Over deze studie verschenen tot op heden twee publicaties: de eerste (Hedlund) geeft resultaten van het eerste follow-up jaar, de tweede (Christenson) bespreekt de resultaten van het tweede follow-up jaar. Hoewel in de studies niet volledig op een gelijkaardige manier wordt gerapporteerd, zijn de resultaten vergelijkbaar: personen gevaccineerd met beide vaccins hebben een verminderde kans op hospitalisatie voor de diagnose influenza en pneumonie en een verminderde globale mortaliteit.

• Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003;21:3906-11.
 • Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004; 23:363-8.

fluenza en pneumonie. Hieruit kan men echter niet besluiten dat het effect additief is, wegens de gekende effectiviteit van het influenzavaccin tegen deze uitkomstmaten.

Besluit en aanbeveling

Meta-analyses, RCT's en observationeel onderzoek konden niet aantonen dat het polysaccharidepneumokokkenvaccin werkzaam is in het voorkomen van pneumokokkenpneumonie bij hoogrisicopatiënten en ouderen. De meest recente meta-analyses wezen wel op een beschermend effect van het vaccin in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij ouderen (zie kader).

Ook uit observationele studies zijn er aanwijzingen dat het

vaccin effect heeft op de preventie van invasieve infecties bij ouderen en sommige risicogroepen. Of het vaccin een additief beschermend effect heeft op de pulmonale complicaties van griep, is tot op heden niet bewezen.

Uitvoeren van de vaccinatie

Pneumokokkenvaccins

Sinds oktober 2004 zijn er op de Belgische markt twee types pneumokokkenvaccins beschikbaar: het 23-valent polysaccharidepneumokokkenvaccin (Pneumo 23®) en het 7-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccin (Prevenar®).

HET POLYSACCHARIDEPNEUMOKOKKENVACCIN

Het thans beschikbare polysaccharidevaccin (Pneumo 23®) bevat 23 gezuiverde capsulaire polysaccharideantigenen van *Streptococcus Pneumoniae*. Volgens de cijfers van het nationale referentielaboratorium bevat het vaccin 95 % van de serotypes die in 2002 werden geïsoleerd als oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties. In het vaccin werden de serotypes opgenomen die de meeste resistentie vertonen aan antibiotica. Na vaccinatie verschijnen er typespecifieke antistoffen. De immunorespons is niet even sterk voor elk kapseltype. Polysaccharidevaccins zijn niet immunogeen bij kinderen jonger dan twee jaar (zie verder). Ze zijn ook minder immunogeen bij personen met een gestoord immuunapparaat ⁴³.

HET GECONJUGEERDE PNEUMOKOKKENVACCIN

Sinds kort is het geconjugeerde pneumokokkenvaccin (Prevenar®) beschikbaar dat wel immunogeen is bij zuigelingen en jonge kinderen. Het is een vaccin dat het pneumokokkenantigeen aan een eiwitdrager conjugueert. Dit vaccin bevat op dit moment zeven serotypes die frequent voorkomen bij zuigelingen en jonge kinderen. Door de fysische eigenschappen van deze eiwitconjugaten lukt het niet om een hoogvalent vaccin samen te stellen met meer dan tien serotypes. De bespreking van het gebruik van dit vaccin valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

Bereiken van de doelgroepen

Voor het bereiken van patiënten met asplenie, is een proactieve interventie van de huisarts nodig. De aanwezigheid van deze risicofactor moet genoteerd worden in het medisch dossier. De huisarts wordt attent gemaakt op de indicatie van het vaccin ⁴⁴, hetzij bij het openen van het elek-

Aanbeveling

Op basis van de huidige stand van kennis over de effectiviteit van het vaccin bevelen we Vlaamse huisartsen aan om:

- 1 ondanks de beperkte bewijskracht van de werkzaamheid van het vaccin, patiënten te vaccineren met een sterk verhoogd risico op fulminant verlopende pneumokokkeninfecties (niveau van bewijskracht 3). Tot deze groep behoren patiënten met functionele of anatomische asplenie. Bij electieve splenectomie wordt de patiënt twee weken vóór de ingreep gevaccineerd; bij niet-electieve (traumatische) splenectomie wordt het vaccin binnen de twee weken na de ingreep toegediend.
- 2 de opportuniteit van vaccinatie te bespreken met immunocompetente volwassen patiënten die een verhoogd risico hebben op invasieve pneumokokkeninfecties. Tot deze groep behoren patiënten vanaf de leeftijd van 50 jaar met chronische cardiovasculaire aandoeningen, chronische longaandoeningen (geen astma), alcoholmisbruik en patiënten ouder dan 65 jaar. Deze bespreking kan gebeuren naar aanleiding van het jaarlijkse influenzavaccinatie-moment of een ander controle-moment van de vaccinatiestatus. Thema's die aan bod moeten komen zijn: verhoogde incidentie, gebrek aan bewijs van de werkzaamheid van het vaccin in de preventie van pneumokokkenpneumonie, aanwijzingen van de werkzaamheid van het vaccin in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties, veiligheid van het vaccin, kostprijs, nevenwerkingen en hervaccinatie (niveau van bewijskracht 1).
- 3 aan patiënten die hierover vragen stellen de gepaste informatie over het vaccin te verstrekken (niveau van bewijskracht 3).

⁴³ Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.

⁴⁴ Een eerste dosis of een hervaccinatie na vijf jaar.

tronisch medisch dossier (EMD), hetzij door ruiters aan-
gebracht op de papieren patiëntendossiers. Hij kan de pa-
tiënt zo nodig uitnodigen.

Bij electieve splenectomie gebeurt de vaccinatie veertien
dagen preoperatief. Bij niet-electieve chirurgie dient het
vaccin zo snel mogelijk na splenectomie te worden gege-
ven⁴⁵. Toediening in het ziekenhuis bij ontslag van de pa-
tiënt is aan te bevelen.

De risicogroepen die overlappen met de indicaties voor het
jaarlijkse influenzavaccin, worden geïdentificeerd via de stra-
tegieën zoals ze beschreven zijn in de aanbeveling Preventie
van influenza⁴⁶. De huisarts kan dit vaccinatiemoment of
een ander consultatiemoment gebruiken om de opportuni-
teit van vaccinatie tegen pneumokokken te bespreken.

Informatie voor de patiënt

De huisarts informeert de patiënt die tot de risicogroepen
behoort, over de toegenomen kans op ernstige pneumo-
kokkeninfecties⁴⁷. Hij vermeldt dat het vaccin geen be-
wezen effect heeft in het voorkomen van pneumokok-
kenpneumonie. Het nut van het vaccin is dan ook gericht
op de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties
waarvoor het aannemelijk is dat het vaccin ongeveer 50 %
beschermt. De huisarts bespreekt tevens de veiligheid van
het vaccin, mogelijke nevenwerkingen, kostprijs en fre-
quentie van vaccineren.

Toediening, voorzorgen en contra-indicaties

Het vaccin wordt subcutaan (SC) of intramusculair (IM)
toegevend. Dit kan samen met andere vaccins, maar ui-
terwaard op een andere injectieplaats.

De veiligheid van het vaccin bij zwangere vrouwen is niet
vastgesteld. Er is echter weinig reden om te verwachten

dat vaccinatie in het eerste trimester van de zwangerschap
de ontwikkeling van de vrucht zal beïnvloeden⁴⁸.

Er zijn geen contra-indicaties voor pneumokokkenvac-
cinatie, behalve een gekende ernstige overgevoelighedsre-
actie op een vorige dosis of op één van de componenten
van het vaccin⁴⁹.

Een herhalingsinenting is tegenaangewezen bij personen
die een ernstige reactie hadden op de eerste dosis (anafy-
laxis en Arthusreactie)⁵⁰.

Bijwerkingen beperken zich tot een gevoelige plek op de
injectieplaats en treden op bij 3 % na de eerste vaccinatie
en bij 11 % na een hervaccinatie⁵¹. Na een te vroege her-
vaccinatie (minder dan drie jaar interval) kan een meer
uitgesproken lokale reactie optreden. Ernstige of systemi-
sche nevenwerkingen zijn zeldzaam.

De toediening van het vaccin wordt in het medisch dos-
sier en op de vaccinatiekaart van de patiënt genoteerd. De
vaccinatiekaart dient vooral om over- en ondervaccinatie
te vermijden⁵².

Hervaccinatie

We bevelen aan om patiënten met functionele en anatomi-
sche asplenie éénmalig na vijf jaar te hervaccineren⁵³. Daar-
enboven wordt geadviseerd om ouderen boven de 65 jaar
éénmalig te hervaccineren als minstens vijf jaar is verlopen
sinds de eerste toediening⁵⁴. Voor de andere risicogroepen
is het niet nodig om routinematig te hervaccineren⁵⁵.

Totstandkoming

Vertrekpunt

Jaarlijks wordt door middel van een sensitieve zoekstra-
tegie in Medline en de Cochrane Library gezocht naar pu-

45 Van Dijk GW, Van Leeuwen HJ, Van Gijn J, Hoepelman IM. Geen milt meer: indicatie voor pneumokokkenvaccinatie. *Ned Tijdschrift Geneeskde* 2003;147:425-41.

46 Govaerts F, Van de Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: preventie van influenza. *Huisarts Nu*. In press.

47 Zie incidentiecijfers onder *Epidemiologie van pneumokokkeninfecties*, blz. 588

48 Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.

49 Samenstelling van het vaccin: 25 µg van 23 gezuiverde kapselantigenen, fenol als bewaarmiddel, isotone gebufferde oplossing.

50 Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.

51 www.health.gov.be/CSH_HGR/Nederlands/Brochures/nl2002_pneumokoken.pdf

52 Dillen J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Preventie van tetanus en difterie bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2001;30:146-57.

53 Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). *Vaccines* (4th Edition). Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2004:563.

54 www.health.gov.be/CSH_HGR/Nederlands/Brochures/nl2004_pneumo.pdf

55 Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.

blicaties in verband met de sleutelboodschappen van aanbevelingen.

Volgens de opvolgingsprocedure van de aanbevelingen is het naast deze jaarlijkse update nodig om een volledige herziening te doen na vijf jaar. Dit gebeurt overeenkomstig de procedures voor de samenstelling van de auteursgroep, literatuuronderzoek, toetsing bij experts en huisartsen, consensusvergaderingen en validering.

Vergelijking guidelines

De eerste stap in het zoeken naar literatuur is de vergelijking van bestaande richtlijnen over het onderwerp en van de commentaren op de oorspronkelijke studies, meta-analyses en systematische reviews die over het onderwerp zijn verschenen.

Voor de aanbeveling over het gebruik van het polysaccharidepneumokokkenvaccin bij volwassenen werden verschillende aanbevelingen en commentaren gevonden. Er werd gezocht via de website van het Project Farmaka en van 'National Guidelines Clearinghouse'. Onder andere de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad, 'Centers for Disease Control and Prevention', 'Canadian Medical Association', SIGN en 'Australian Prescriber' bespreken dit onderwerp. Commentaren werden gevonden in:

- Govaerts F. Pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:244-7.
- van Driel M. Pneumokokkenvaccinatie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:366-9.
- *Clinical Evidence* 2002;8:1546-57.
- *Revue Prescrire* 1997;17(176).
- *Revue Prescrire* 1999;19(201).
- *berichten VRGT* 1999;9(1).
- *Folia pharmacotherapeutica*, juni 2001
- *Folia pharmacotherapeutica*, augustus 2003
- *Geneesmiddelenbrief* 1997;4(1).

Aanvullend literatuuronderzoek

Na vergelijking van de bestaande richtlijnen werd in de literatuur gezocht naar de tot op heden gepubliceerde originele onderzoeken en meta-analyses over de effectiviteit van het vaccin in risicogroepen. De volgende medische databanken werden geconsulteerd: Pubmed, Cochrane library, SumSearch in de periode oktober november 2003 met de trefwoorden "Pneumococcal Vaccine" AND "Clinical Trial"

AND "RCT" AND "Practice Guideline", met als limiet "review na 1995". Na de eerste zoektocht kwamen er nog twee publicaties bij die relevant bleken voor het onderwerp, namelijk één meta-analyse en één grote cohortstudie. Over het bereiken van de doelgroepen wordt verwezen naar de tekst en bijbehorende literatuur en zoekstrategie van de aanbeveling Preventie van influenza ⁵⁶.

Toetsing

Na het lezen van de literatuur op basis van controlelijsten voor kritisch lezen werd de eerste tekst geschreven en besproken met de coauteurs. De eerste bespreking vond plaats op 20 januari 2004. Dit gebeurde nog eens in de stuurgroep Aanbevelingen van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen op 29 januari 2004. De opmerkingen werden in de tekst verwerkt.

Vervolgens kregen de experts de tekst doorgestuurd voor toetsing. Deze toetsing maakte deel uit van die voor de aanbeveling Preventie van influenza ⁵⁷. Tijdens een consensusvergadering op 6 juli 2004 werden de opmerkingen van de experts besproken, en werd de tekst daarna op een aantal punten aangepast ⁵⁸. De experts werden op de hoogte gebracht van de manier waarop en de mate waarin hun opmerkingen in de aanbevelingstekst werden verwerkt.

In de verschillende consensusvergaderingen bleek er onzekerheid te bestaan over de mate waarin huisartsen specifieke taken uit de aanbeveling daadwerkelijk in de praktijk zouden brengen. De belangrijkste vragen die naar voor kwamen, werden meegenomen in de toetsing door huisartsen. Een algemene vraag via e-mail aan LOK-groepen om de tekst te bespreken, leverde geen respons op. De integrale tekst en een viertal specifieke vragen (vragenlijst) werden daarom aan 37 geïnteresseerde huisartsen aangeboden. De vragenlijst zelf werd op 7 september 2004 besproken. We verwerkten zestien ingevulde antwoordformulieren. Zelfs hierna bleef er grote onduidelijkheid bestaan over één kwestie: de uitvoerbaarheid van de aanbeveling door artsen die geen computerdossier gebruiken. Dit knelpunt werd kort besproken op een navormingsavond. Op basis van de antwoorden werd de tekst verder genuanceerd.

Op 18 november 2004 gaf de stuurgroep Aanbevelingen zijn goedkeuring om de aanbeveling ter validatie voor te leggen aan CEBAM. Tezelfdertijd werd ze ter bespreking ingediend bij de redactie van Huisarts Nu.

56 Govaerts F, Van de Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: preventie van influenza. *Huisarts Nu*. In press.

57 Govaerts F, Van de Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: preventie van influenza. *Huisarts Nu*. In press.

58 Een overzicht van de opmerkingen, de doorgevoerde aanpassingen en de replieken is op vraag beschikbaar.

Auteurs en experts

De auteurs van deze aanbeveling zijn: dr. Nathalie Van de Vyver (wetenschappelijk medewerker van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen, themaverantwoordelijke vaccinaties), dr. Frans Govaerts (eerste auteur van de aanbeveling Preventie van Influenza) en dr. Ann Pilaet (verantwoordelijke van het praktijkproject Pneumokokkenvaccinatie).

De betrokken experts waren: prof. dr. W. Peetermans (Kliniekhoofd Dienst Interne geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg), prof. dr. K. Hoppenbrouwers (Hoofddocent Faculteit Geneeskunde, departement Maatschappelijke gezondheidszorg, Katholieke Universiteit Leuven), dr. K. De Schrijver (Provinciale Gezondheidsinspectie Antwerpen), prof. J. Verhaegen (Pneumokokken

Referentielabo, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg) en prof. R. Peleman (Hoofdarts Universitair Ziekenhuis Gent).

De experts en auteurs hebben geen banden met de farmaceutische industrie of met andere belangengroepen.

Deze aanbeveling werd ontwikkeld met steun van de Vlaamse Gemeenschap. Deze heeft op geen enkele manier getracht invloed uit te oefenen op de inhoud van de aanbeveling.

Opmerkingen of vragen met betrekking tot deze aanbeveling kunnen worden gericht aan de Stuurgroep Aanbevelingen van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen, Cil Leytens, Sint-Hubertusstraat 58, 2600 Berchem-Antwerpen, Tel.: 03 281 16 16, Fax: 03 218 51 84, E-mail: cil.leytens@wvvh.be

DEZE AANBEVELING KWAM TOT STAND ONDER DE COÖRDINATIE VAN DE STUURGROEP AANBEVELINGEN VAN DE WETENSCHAPPELIJKE VERENIGING VAN VLAAMSE HUISARTSEN (PROF. DR. PAUL VAN ROYEN, DR. AN DE SUTTER, DR. JAN MICHELS, DR. SAMUEL COENEN, DR. LIEVE PEREMANS, DR. HILDE PHILIPS, DR. FRANS GOVAERTS, DR. NATHALIE VAN DE VYVER EN CIL LEYTENS) EN MET DE STEUN VAN VLAAMSE GEMEENSCHAP.