

## Inleiding

De *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup> ligt aan de oorsprong van meerdere pathologieën waaronder invasieve infecties zoals meningitis, sepsis, pneumonie en oortontsteking met bacteriëmie of verborgen bacteriëmie en niet-invasieve slijmvliesinfecties zoals pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis zonder bacteriëmie (CAP- community acquired pneumonia), acute otitis media (AOM) en sinusitis.

De *S. pneumoniae* koloniseert de neus- en keelholte en wordt via de lucht overgedragen.

Op basis van kapseltypering onderscheidt men 93 serotypes (ST) van *S. pneumoniae*, maar hieronder zijn er slechts een beperkt aantal verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties (IPI).

## De Vaccins

Een eerste 7-valent conjugaatvaccin tegen pneumokokken (PCV7) werd in 2004 in het vaccinatieschema geïntroduceerd. Op dit ogenblik zijn er twee conjugaatvaccins geregistreerd voor de vaccinatie van kinderen. Ze bevatten respectievelijk 10 (PCV10) en 13 serotypes (PCV13).

Voor het vaccin PCV10 zijn er 8 ST geconjugeerd met een eiwit van de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* en ST 18C en 19F zijn geconjugeerd met respectievelijk tetanustoxoïd en differietoxoïd (zie Tabel 1). Voor vaccin PCV13 zijn, zoals bij PCV7, alle ST individueel geconjugeerd met aangepast differietoxoïd.

TABEL 1: SAMENSTELLING VAN DE PNEUMOKOKKENCONJUGAATVACCINS

VACCIN	SEROTYPES			DRAGEREIWITEN
	PCV7	PCV10 NON PCV7	PCV13 NON PCV10	
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			CRM 197
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F		Proteïne D van niet-typeerbare <i>H. influenzae</i> (behalve 18C en 19F) Tetanustoxoïd (18C) Differietoxoïd (19F)
PCV13 (Prevenar 13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	3, 6A, 19A	CRM 197

<sup>1</sup> Voor meer informatie en fundamentele wetenschappelijke referenties, zie advies 8813 (2015) HGR.

## Epidemiologie

Naast de invasieve infecties is de pneumokok verantwoordelijk voor een groot aantal bacteriële hogere en lagere luchtwegeninfecties. Zo heeft een studie naar gehospitaliseerde CAP in België tussen 2008 en 2009 bij kinderen jonger dan 15 jaar aangetoond dat 73,9% het gevolg was van een *S. pneumoniae*-infectie. Eveneens worden 80% van de middenoorontstekingen (AOM) veroorzaakt door *S. pneumoniae* en/of *Haemophilus influenzae*. De jaarlijkse incidentie van AOM in België bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt op 136/1.000 geraamd. Deze lokale infecties zijn verantwoordelijk voor een hoge medische en maatschappelijke kost.

De diagnose van invasieve pneumokokken infectie (IPI) gebeurt op basis van het detecteren van *Streptococcus pneumoniae* in lichaamsvocht dat normaal gezien steriel is (bloed, cerebrospinaal vocht, pleuravocht, peritoneaal vocht, gewrichtsvocht).

In België is de epidemiologie van IPI sterk gewijzigd onder invloed van de vaccinatie geïntroduceerd in 2004, die vanaf 2007 veralgemeend werd voor kinderen met PCV7 en daarna met PCV13 vanaf 2011. In juli 2015 (Vlaanderen) en mei 2016 (Wallonië) werd PCV13 vervangen door PCV10.

De surveillance van IPI door het Nationaal Referentiecentrum voor *S. pneumoniae* kan reeds jaren rekenen op een stabiel netwerk van meer dan 100 laboratoria, verspreid over heel België<sup>2</sup>. Het aantal IPI bij kinderen jonger dan 2 jaar, gerapporteerd door het Nationaal Referentiecentrum, is gestegen van 101 gevallen in 2015, 96 gevallen in 2016 tot 120 gevallen in 2017. In de eerste drie kwartalen (januari tot en met september) van 2018 werden 95 IPI's gerapporteerd.

In 2017 en 2018, ongeveer 2 jaar na de introductie van PCV10, wordt er in vergelijking met 2015 een verschuiving gezien in de belangrijkste serotypes (ST) die IPI veroorzaken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

In 2015 waren de belangrijkste serotypes ST12F (21 %), ST10A (16 %), ST33F (9 %) en ST38 (7 %). 94 % van de IPI's werd toen veroorzaakt door serotypes niet aanwezig in de conjugaatvaccins (non PCV), 2 % door serotypes aanwezig in zowel PCV10 en PCV13 (PCV10 non PCV7) en 4 % door serotypes enkel aanwezig in PCV13, maar niet in PCV10 (PCV13 non PCV10) (ST19A (2 %) en ST3 (2 %)).

In 2017 en de eerste drie kwartalen van 2018 werden respectievelijk 78 % en 66 % van de IPI's veroorzaakt door serotypes niet aanwezig in de conjugaat vaccins. In 2017 werd 3 % van de IPI veroorzaakt door serotypes PCV10 non PCV7, en 18 % door serotypes PCV13 non PCV10 (14 % ST19A en 4 % ST3). Deze trend zet zich door in de eerste drie kwartalen van 2018, met 30 % van de IPI's veroorzaakt door serotypes PCV13 non PCV 10 (6 % ST3 en 24 % ST19A). ST19A (24%), ST12F (11 %), ST24F (9,5 %) en ST3 (6 %) zijn dan ook de belangrijkste IPI serotypes bij kinderen jonger dan 2 jaar in de eerste drie kwartalen van 2018 (figuur en tabel in annex).

<sup>2</sup> Report National Reference Centre invasive *S. pneumoniae* 2017-2018. Available from: [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/streptococcus\\_pneumoniae\\_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf); accessed 15-10-2018



Tevens zijn er gegevens over dragerschap van pneumokokken bij Belgische peuters (leeftijd 6-30 maanden) in kinderdagverblijven die sinds het winterseizoen 2015-2016 jaarlijks verzameld via een studie uitgevoerd door UAntwerpen, ism het referentielaboratorium pneumokokken (Wouters et al, *Vaccine* 2018)<sup>3</sup>. Cultuurdetectie toont dat dragerschap van vaccin serotypes (PCV10 of PCV13) vrij stabiel bleef, behalve voor serotype 19A. Serotype 19A werd aanvankelijk zelden aangetroffen - bij <1 % van de kinderen in 2015-2016 (i.c. bij 2 op 760 kinderen waarvan 61 % de pneumokok droegen) - maar werd meer recent vaker (>5 %) gedetecteerd (volgens voorlopige gegevens in 2017-2018 bij 44 van 953 kinderen waarvan 68 % de pneumokok droegen).

### Aanbevelingen en vaccinatieschema

Pneumokokkenvaccinatie wordt aanbevolen voor alle zuigelingen.

De twee vaccins PCV10 en PCV13 zijn geregistreerd voor de actieve immunisatie van kinderen tegen invasieve pneumokokkeninfecties (IPI), *community acquired pneumonia* (CAP) en *acute otitis media* (OMA) veroorzaakt door *S. pneumoniae*.

Ongeacht de mogelijke indirecte effecten van het vaccineren van kinderen op de niet-gevaccineerde volwassen bevolking (geleidelijke verhoging van de niet-vaccin serotypes (ST) en de stijgende trend van de globale incidentie van IPI), blijkt uit de evolutie van de IPI-epidemiologie in België sinds de twee gemeenschappen (juli 2015 VL; mei 2016 WL) zijn overgestapt naar een ander vaccin (PCV13 => PCV10), dat het totale aantal IPI en het aantal IPI ST19A zijn gestegen, terwijl er geen wijziging is in het aantal IPI met niet-vaccin ST.

Volgens de Hoge Gezondheidsraad ligt de prioriteit op het vlak van volksgezondheid bij de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties meer specifiek bij de doelgroep van kinderen jonger dan 2 jaar. Rekening houdend met de lokale epidemiologie en de evolutie ervan na de introductie van de verschillende conjugaatvaccins, moet het vaccin gekozen worden dat de breedste bescherming tegen deze ernstige infecties.

Op dit moment beantwoordt een 13-valent pneumokokkenvaccin met de serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F het best aan deze voorwaarden. Daarom wordt, op basis van de huidige beschikbare gegevens, voorgesteld om voor de overheidsprogramma's over te schakelen op dit 13-valent pneumokokkenvaccin wanneer de huidige overheidsopdrachten van de Gemeenschappen aflopen. Dit advies kan worden aangepast wanneer er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn die een herziening noodzakelijk maken.

#### Het vaccinatieschema:

- Voor zuigelingen: 3 dosissen van het conjugaatvaccin (2+1) op de leeftijd van 8, 16 weken en 12 maanden (volledige primovaccinatie).
- Voor prematuren (< 37 weken) wordt een schema met 4 dosissen aanbevolen (3+1) op de leeftijd van 8, 12, 16 weken en 12 maanden.

<sup>3</sup> Nasopharyngeal *S. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme. Wouters et al. *Vaccine*. 2018 Jan 2;36(1):15-22



## Ongewenste effecten

De conjugaatvaccins worden doorgaans goed verdragen.

De meest gemelde ongewenste effecten zijn: koorts; prikkelbaarheid; roodheid, verharding/zwelling of pijn/gevoeligheid op de injectieplaats; slaperigheid; slechte slaapkwaliteit.

Roodheid of verharding/zwelling op de injectieplaats van 2,5 cm - 7,0 cm komt vaker voor na de booster dosis en bij oudere kinderen [van 2 tot 5 jaar].

Voor een volledige beschrijving, verwijzen we naar de bijsluiter voor het publiek over Prevenar 13<sup>®</sup> en Synflorix<sup>®</sup>:

<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

[http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG\\_L.cfm](http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm)

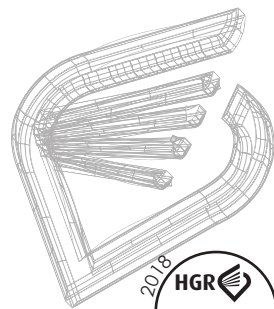
## Samenstelling van de werkgroep en goedkeurende experts

**Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad en van het College:** NEVE Jean

**Voorzitter van de permanente werkgroep "vaccinatie":** VAN LAETHEM Yves

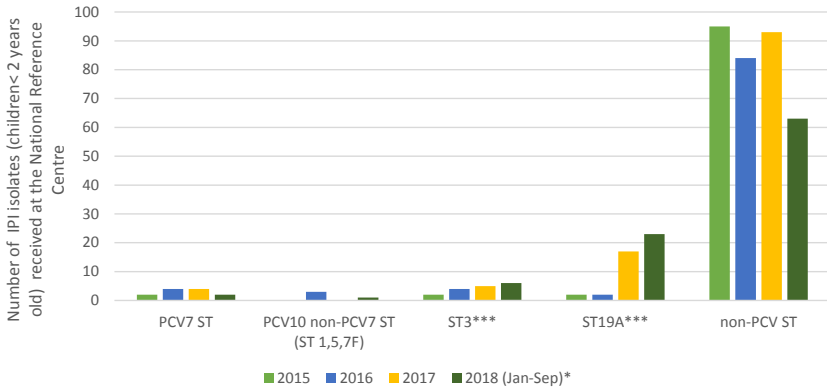
**Lijst van de goedkeurende experts:** BEUTELS Philippe, BRASSEUR Daniel, CALLENS Steven, CHATZIS Olga, FLAMAING Johan, FRERE Julie, GOETGHEBUER Tessa, LEROUX-ROELS Isabel, LEURIDAN Elke, MANIEWSKI-KELNER Ula, PEETERMANS Willy, PELEMAN Renaat, SCHELSTRAETE Petra, SWENNEN Béatrice, TUERLINCKX David, VAN DAMME Pierre, VAN HERCK Koen, VAN LAETHEM Yves, VANDERMEULEN Corinne, VERHAEGEN Jan, WAETERLOOS Geneviève, WYNDHAM-THOMAS Chloé.

Voor meer informatie betreffende de experts, hun affiliaties alsook hun belangenverklaring: <https://apps.health.belgium.be/ordsm/01/f?p=160:60:15650966339952::NO>



## Annex

Figuur en tabel: Evolutie van de serotypes (ST) die invasieve pneumokokken infecties (IPI) veroorzaken in kinderen jonger dan 2 jaar (data Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*). PCV: geconjugaatvaccin tegen pneumokokken. \*Data van januari tot en met september 2018; \*\*\* serotypes geïncludeerd in het 13-valent conjugaatvaccin (PCV13), maar niet in het 10-valente conjugaatvaccin (PCV10).



IPD < 2 years	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018* (Jan-Sep)
Number of labs	100	102	98	97	100	103	95	
Number of cases with ST determination	163	91	95	79	101	96	120	95
<b>non PCV ST (%)<sup>*</sup></b>	<b>31,3</b>	<b>65,9</b>	<b>84,2</b>	<b>88,6</b>	<b>94,0</b>	<b>86,5</b>	<b>78,3</b>	<b>66,3</b>
ST12F (%)	7,4	16,5	10,5	22,8	20,8	10,4	15,0	10,5
ST10A (%)	3,1	1,1	8,4	12,7	15,8	9,4	8,3	3,2
ST33F (%)	1,8	5,5	12,6	8,9	8,9	9,4	10,0	5,3
ST 24F (%)	4,9	7,7	12,6	3,8	5,0	4,2	7,5	9,5
ST38 (%)	2,5	4,4	4,2	1,3	6,9	2,1	1,7	0,0
<b>PCV10 non PCV 7 (%)<sup>xx</sup></b>	<b>24,5</b>	<b>14,2</b>	<b>6,3</b>	<b>1,3</b>	<b>0,0</b>	<b>3,1</b>	<b>0,0</b>	<b>1,1</b>
<b>PCV13 non PCV10 ST (%)<sup>xxx</sup></b>	<b>39,3</b>	<b>16,5</b>	<b>8,4</b>	<b>7,6</b>	<b>4,0</b>	<b>6,3</b>	<b>18,3</b>	<b>30</b>
ST19A (%)	38,0	14,3	6,3	5,1	2,0	2,1	14,2	24,2
ST 19 A (number of cases)	62	13	6	4	2	2	17	23
ST 3 (%)	0,0	1,1	2,1	2,5	2,0	4,2	4,2	6,3

<sup>x</sup> = serotypes andere dan 4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6A,19A

<sup>xx</sup> = serotypes 1,5,7F

<sup>xxx</sup> = serotypes 3,6A,19A