

Epidemiologische surveillance van invasieve pneumokokkeninfecties (IPD) - 2019 tot 2022

Auteurs: Toon Braeye¹, Ilse Peeters¹, Pierre Hubin¹, Tine Grammens¹, Laura Cornelissen¹

Revisie: Lize Cuypers², Stefanie Desmet², Heidi Theeten³, Paloma Carrillo⁴

¹Epidemiologie van infectieziekten, Sciensano; ²Nationaal Referentiecentrum voor invasieve infecties met *Streptococcus pneumoniae*, UZ Leuven; ³Departement Zorg; ⁴Agence pour une Vie de Qualité

Hoofdpunten

- Sinds de introductie van pneumokokken vaccins in de kindervaccinatie programma's in 2007 daalde de Invasieve Pneumokokken Ziekte (IPZ/IPD, Invasive Pneumococcal Disease)-incidentie bij kinderen jonger dan 2 jaar. Initieel werd gevaccineerd met PCV7 gevolgd door PCV13 vanaf 2011.
- Van 2011 tot 2015 werd er een daling vastgesteld voornamelijk bij kinderen.
- Nadat PCV13 vervangen werd door PCV10, van 2016 tot 2019, steeg de incidentie. De stijging was meest uitgesproken bij jonge kinderen en voornamelijk geassocieerd met PCV13 serotypes die niet vervat zaten in het 10-valent vaccin (3, 6A, 19A, PCV13nt10). Gedurende de COVID-19 epidemie (2020-2021) was er een algemene daling van de circulatie van respiratoire pathogenen, waaronder dus ook *S pneumoniae*.
- Sinds 2019, het jaar van de herintroductie van PCV13 in de basisvaccinatie, is er een daling van PCV13nt10 serotypes bij jonge kinderen.
- In 2022 was er bij oudere personen en voor serotypes niet opgenomen in PCV13 een stijging van de incidentie tot het niveau van voor de COVID-19 epidemie.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
1. Gegevensbronnen	3
2. Gevalsdefinitie	3
3. Representativiteit van de gegevens	3
4. Resultaten van de surveillance	4
4.1. Aantal gevallen	4
4.2. Serotype distributie	7
4.3. Meningitis	10
5. Belang voor volksgezondheid	11
6. Meer informatie	11
7. Bijlage	12
Bijlage 1: Vaccinatie	12
Bijlage 2: Hospitalisatie en mortaliteit bij kinderen <2 jaar met meningitis (Pedisurv, 2019-2022, België)	13

1. Gegevensbronnen

De surveillance van het IPD in België is gebaseerd op gegevens uit verschillende bronnen:

- Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG): alle niet-psychiatrische ziekenhuizen in België zijn verplicht bij te dragen aan de geanonimiseerde registratie van administratieve, medische en verpleegkundige gegevens over alle ziekenhuisopnames. Ziekten worden sinds 2015 gecodeerd volgens de "International Classification of Diseases", 10^e versie (ICD-10-CM). De gegevens zijn beschikbaar met een vertraging van ongeveer twee jaar, voor dit verslag werden gegevens tussen 2016 en 2021 geanalyseerd voor IPD. *Nota: Voor 2015 zijn de minimale ziekenhuis gegevens niet beschikbaar vanwege de verandering van code van ICD-9 naar ICD-10.*
- Netwerk van peillaboratoria: sentinel surveillance gerund door Sciensano. Sinds 1993 worden gevallen van IPD geregistreerd.
- Nationaal referentiecentrum (NRC) voor invasieve *Streptococcus pneumoniae* (UZ Leuven): het NRC draagt actief bij tot de epidemiologische surveillance door serotypering en opvolging van de antibiotica-resistentie. Jaarrapport 2022 NRC voor IPD.
- Netwerk van huisartsen en pediaters, Pedisurv: dit surveillancenetwerk, gerund door Sciensano, heeft een bereik in gans België met deelname van 403 pediaters (België) en huisartsen (Brussel) in 2022. Deelnemende artsen krijgen maandelijks een uitnodiging met de vraag eventuele gevallen te registreren. Indien er zich geen gevallen voordeden, wordt de arts gevraagd dit te bevestigen door het versturen van een 'nulmelding'.

2. Gevalsdefinitie

Een invasieve infectie met *Streptococcus pneumoniae* wordt gedefinieerd door volgende laboratoriumcriteria: isolatie en/of detectie van *S. pneumoniae* nucleïnezuur en/of antigen in een normaal steriele site (bloed, cerebrospinaal vocht (CSV), of andere diepe site). Deze gevalsdefinitie wordt gebruikt door het NRC en de peillaboratoria en Pedisurv. De site van sampling is gekend voor alle door het NRC gerapporteerde gevallen. De gevallen gerapporteerd door de peillaboratoria en Pedisurv waarbij deze info ontbreekt worden niet meegenomen in de analyses. Voor de MZG baseren we ons op ziekenhuisverblijven met als hoofddiagnose de volgende codes: ICD9-O38.2 of ICD10-A403 (pneumokokken sepsis), ICD9-320.1 of ICD10-G001 (pneumokokken meningitis).

3. Representativiteit van de gegevens

Gebaseerd op de terugbetaling van bloedculturen (het aantal terugbetalingen aan laboratoria die stalen aanbieden aan het NRC gedeeld door het totaal aantal terugbetalingen aan alle laboratoria in België) wordt de representativiteit van het NRC geschat op 87-93 % voor de periode 2007-2018 voor bloedculturen. Volgens dezelfde methode wordt de surveillance van de peillaboratoria geschat rond de 50%.

Het netwerk Pedisurv registreert gevallen van invasieve pneumokokkeninfecties sinds 2005. Er zijn geen specifieke representativiteitsgegevens voor de rapportering van IPD, maar de representativiteit van het netwerk Pedisurv werd geëvalueerd op 69% van de pediatrie hospitalisaties in 2022.

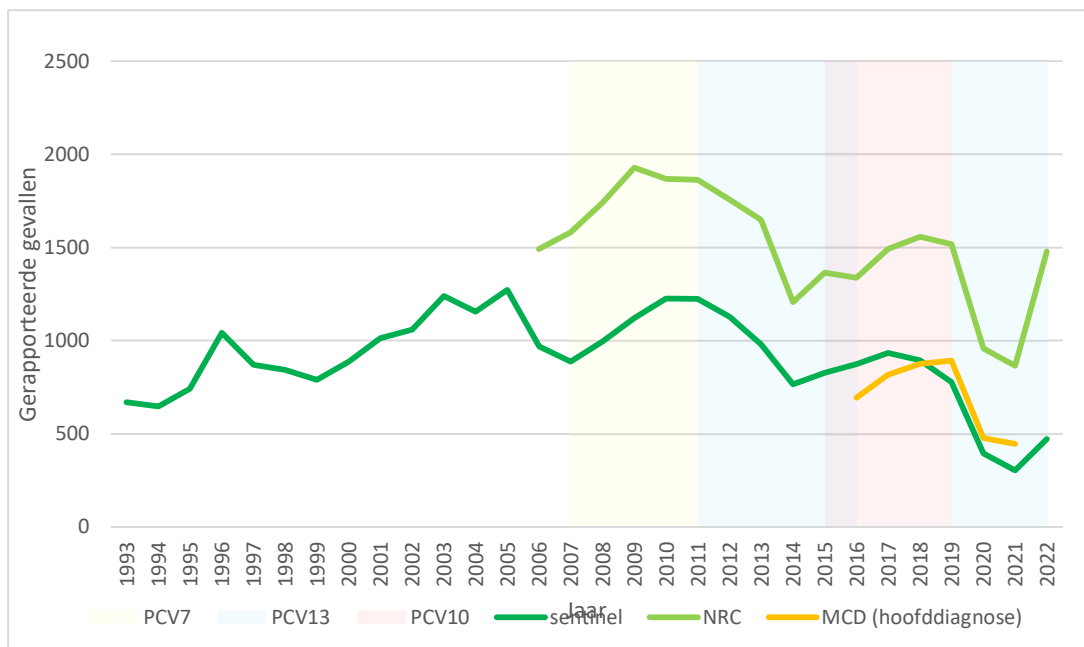
4. Resultaten van de surveillance

4.1. Aantal gevallen

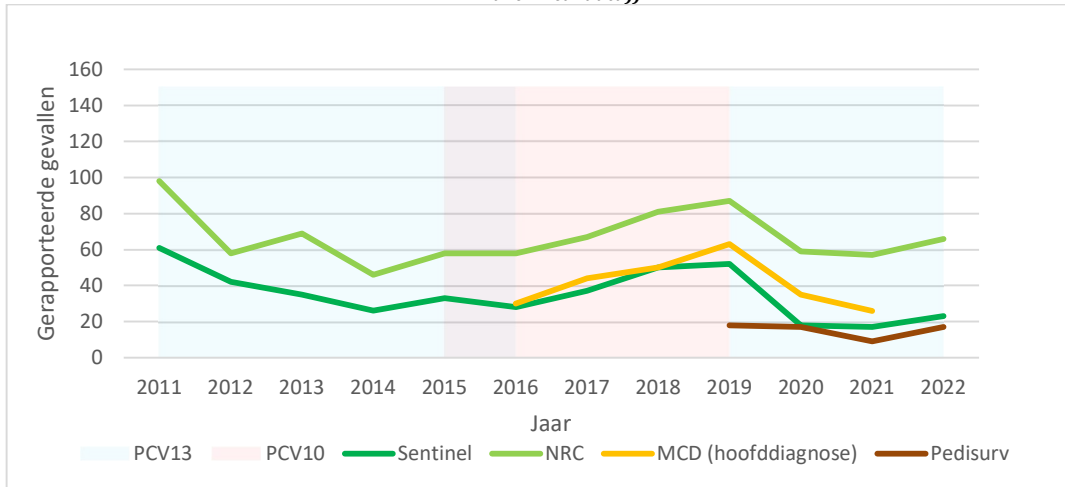
In 2019, 2020, 2021 en 2022 ontving het NRC in totaal respectievelijk 1518, 958, 865 en 1478 *Streptococcus pneumoniae* stammen afkomstig van stalen uit normaal steriele sites.

Van 2011 tot 2015 was er een algemene daling van het aantal door het NRC gerapporteerde IPD-gevallen. Van 2016 tot 2019 was er een stijgende trend, gevolgd door een sterke daling tijdens de eerste twee jaar van de COVID-19 pandemie: 2020-2021. De resultaten van de peillaboratoria en de MZG (alle hospitalisaties met een aan pneumokok-geassocieerde hoofddiagnose, selectie op basis van ICD9/ICD10 codes zoals beschreven bij "gevalse definitie") vertonen gelijkaardige trends (Figuur 1). Over alle leeftijden was er opnieuw een stijging in 2022. Het NRC rapporteerde een stijging tot pre-epidemisch niveau, bij de peillaboratoria bleef de stijging beperkt. In de jongste leeftijdsgroep (<1 jaar) bleef de stijging beperkt en onder het niveau geregistreerd tijdens de PCV10- periode: 2016-2019. De jongste leeftijdsgroep blijft de groep met de hoogste geregistreerde incidentie. De trends zijn vergelijkbaar tussen de regio's (Figuur 2).

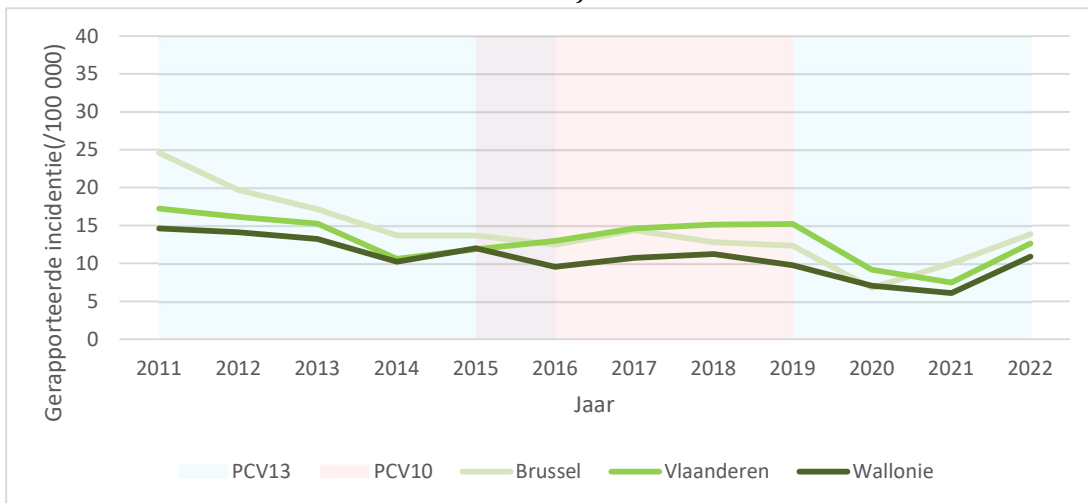
Figuur 1A: Aantal gerapporteerde gevallen van invasieve pneumokokkeninfecties per jaar voor alle leeftijden, 1993-2022, België
(Bron: NRC voor *S. pneumoniae*, UZ Leuven (NRC); Peillaboratoria, Sciensano (Sentinel); Minimale Ziekenhuisgegevens (MCD, minimal clinical data)).



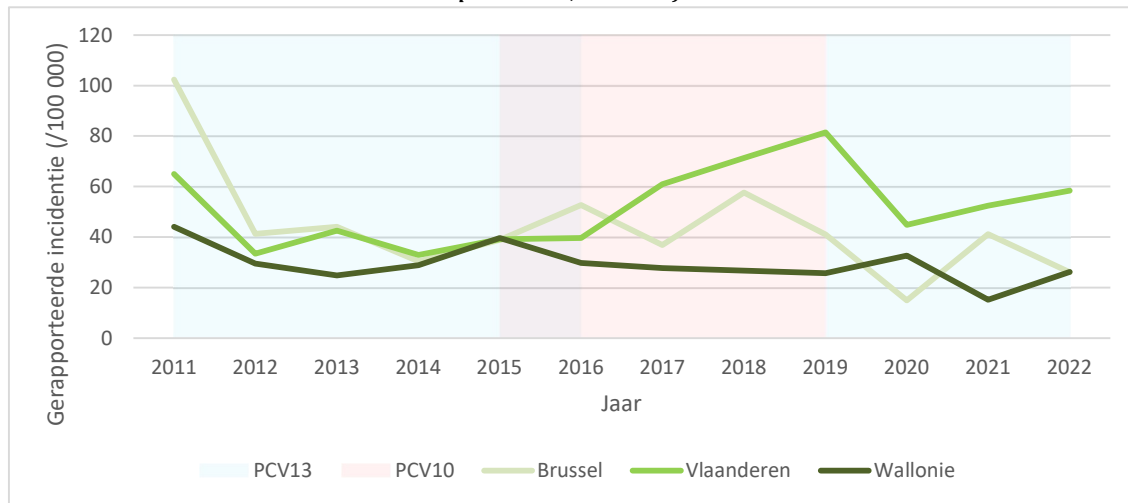
Figuur 1B: Aantal gerapporteerde gevallen van invasieve pneumokokkeninfecties per jaar voor kinderen jonger dan 1 jaar, 2011-2022, België
 (Bron: NRC voor *S. pneumoniae*, UZ Leuven (NRC); Peillaboratoria, Sciensano (Sentinel); Minimale Ziekenhuisgegevens (MCD, minimal clinical data)).



Figuur 2A: Gerapporteerde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (gevallen/100,000 personen) per jaar, per gefedereerde entiteit voor alle leeftijden, 2011-2022, België
 (Bron: NRC voor *S. pneumoniae*, UZ Leuven).



Figuur 2B: Gerapporteerde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (gevallen/100,000 personen) per jaar, per gefedereerde entiteit bij kinderen jonger dan 2 jaar, 2011-2022, België (Bron: NRC voor S. pneumoniae, UZ Leuven).



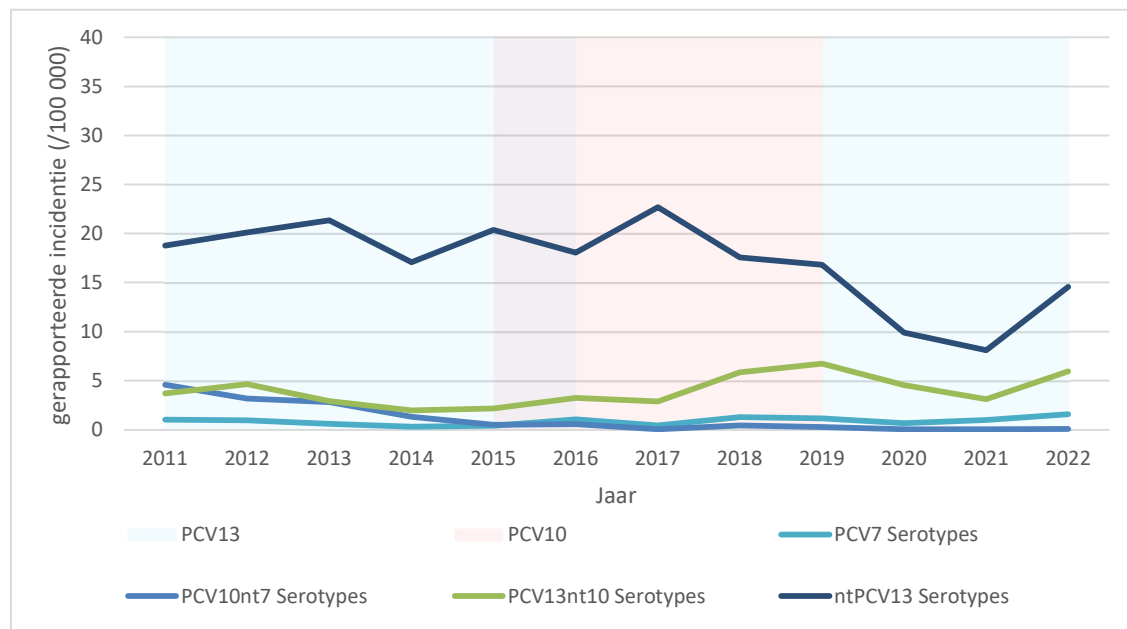
4.2. Serotype distributie

In totaal zijn er meer dan 100 pneumokokken serotypes beschreven, maar slechts een deel veroorzaken invasieve pneumokokken ziekte. De pneumokokken vaccins momenteel op de markt bieden bescherming tegen een deel van de invasieve pneumokokken serotypes. Het gebruik van de pneumokokken vaccins heeft dan ook gezorgd voor een impact op de serotype distributie. Van 2011 tot 2015-2016 werd PCV13 gebruikt, van 2016 tot 2019 PCV10 (zie Bijlage 1). In 2019 werd beslist om bij kinderen opnieuw te gaan vaccineren met PCV13 in plaats van PCV10 na het observeren van een stijging van de IPD-incidentie sinds 2016 (Figuur 3). Deze stijging was geassocieerd met PCV13nt10 serotypes (hoofdzakelijk serotype [19A](#)). Na de herintroductie van PCV13 daalde in kinderen jonger dan één jaar het aandeel van PCV13nt10 serotypes van 52% in 2019 tot 20% in 2022. Dit was voornamelijk een gevolg van de sterke daling van het aantal infecties met 19A. Dit blijft in 2022 wel het meest frequent gediagnostiseerde serotype bij kinderen < 2 jaar (Figuur 4). Onder meer vanwege het belang van 19A beveelt de [Hoge Gezondheidsraad](#), zonder voorkeur, PCV13 of PCV15 aan boven PCV10. Bij de groep ouder dan 15 jaar is geen serotype-shift aanwezig (PCV13nt10 serotypes van 25% in 2019 tot 25% in 2022) (Tabel 1). Het [NRC](#) rapporteerde ook specifiek over de incidentie van de PCV15 en PCV20-exclusieve serotypes. Onder meer door een stijging van de serotypes 11A en 33F in 2022 werd 12.1% (22F, 33F) van de IPD bij kinderen <2 jaar veroorzaakt door PCV15 serotypes niet aanwezig in PCV13 en 26.2% (8, 12F, 10A, 11A, 15B) van de gevallen veroorzaakt door PCV20 serotypes niet aanwezig in PCV13.

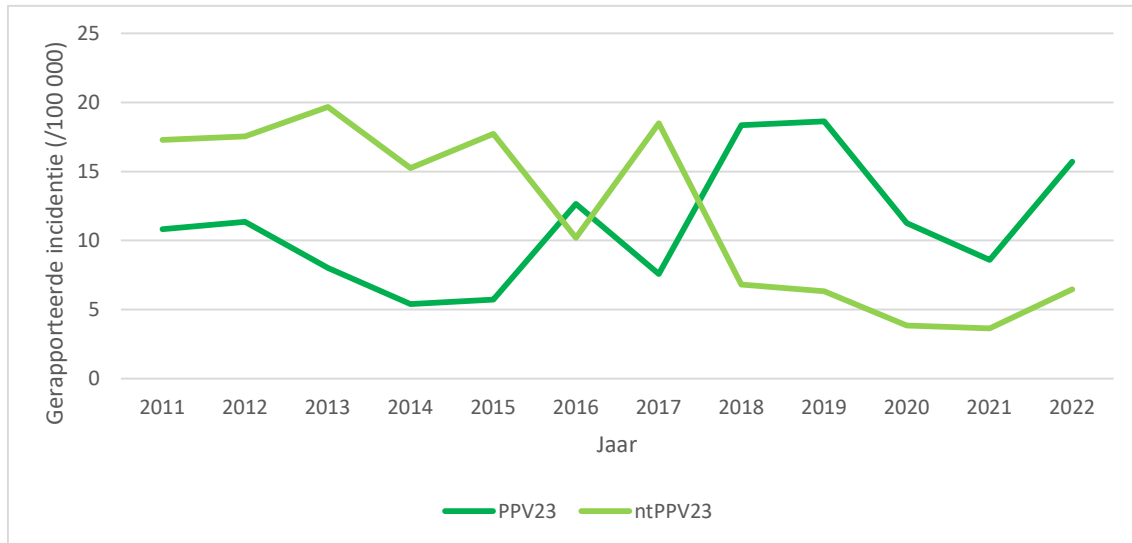
Bij volwassenen met een risicoprofiel (verhoogd risico op pneumokokkeninfectie, 50-85 jaar met comorbiditeit of gezonde personen 65-85 jaar) adviseert de [HGR](#) sinds 2022 een voorkeurschema met conjugaat vaccins, specifiek PCV20. Voordien werd gevaccineerd met PPV23 (Bijlage 1).

Naast een verandering in basisvaccinatie wordt de periode 2019-2022 ook gekenmerkt door de niet-farmaceutische (social distancing) interventies van de COVID-19 epidemie. Absolute aantallen zijn hierdoor moeilijk interpreteerbaar.

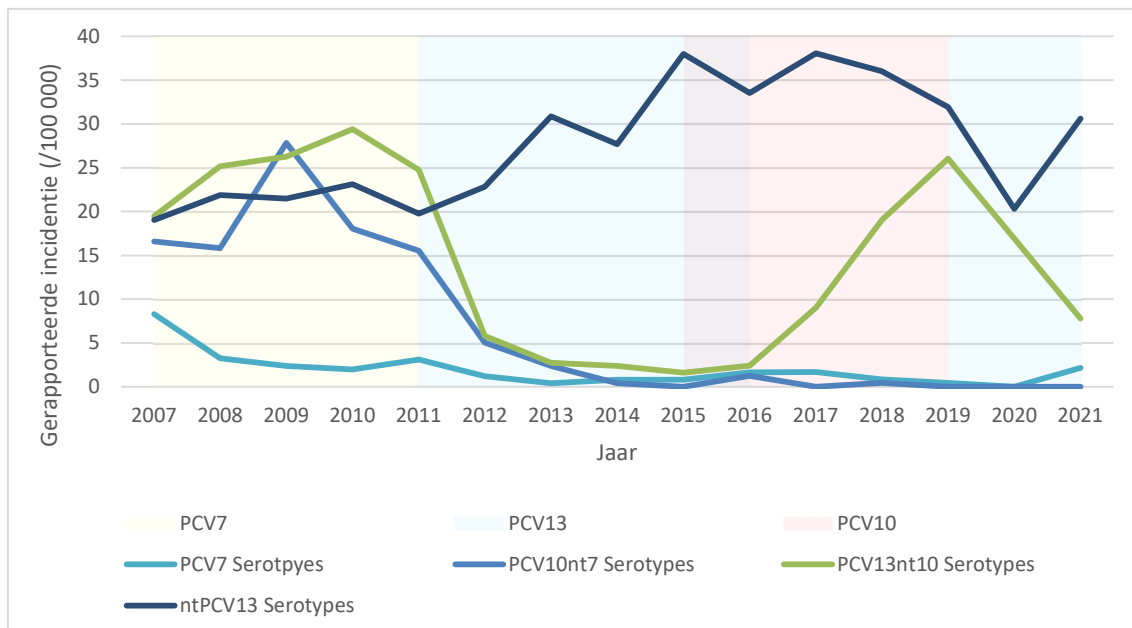
Figuur 3A: Gerapporteerde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (gevallen/100,000 personen) voor personen ouder dan 50 jaar volgens vaccin-serotypes PCV, België (Bron: NRC voor S. pneumoniae, UZ Leuven).



Figuur 3B: Gerapporteerde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (gevallen/100,000 personen) voor personen ouder dan 50 jaar, volgens vaccin-serotypes PPV, , België (Bron: NRC voor S. pneumoniae, UZ Leuven).



Figuur 3C: Gerapporteerde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (gevallen/100,000 personen) voor kinderen jonger dan 2 jaar, 2007-2021, volgens vaccin-serotypes, , België (Bron: NRC voor S. pneumoniae, UZ Leuven).

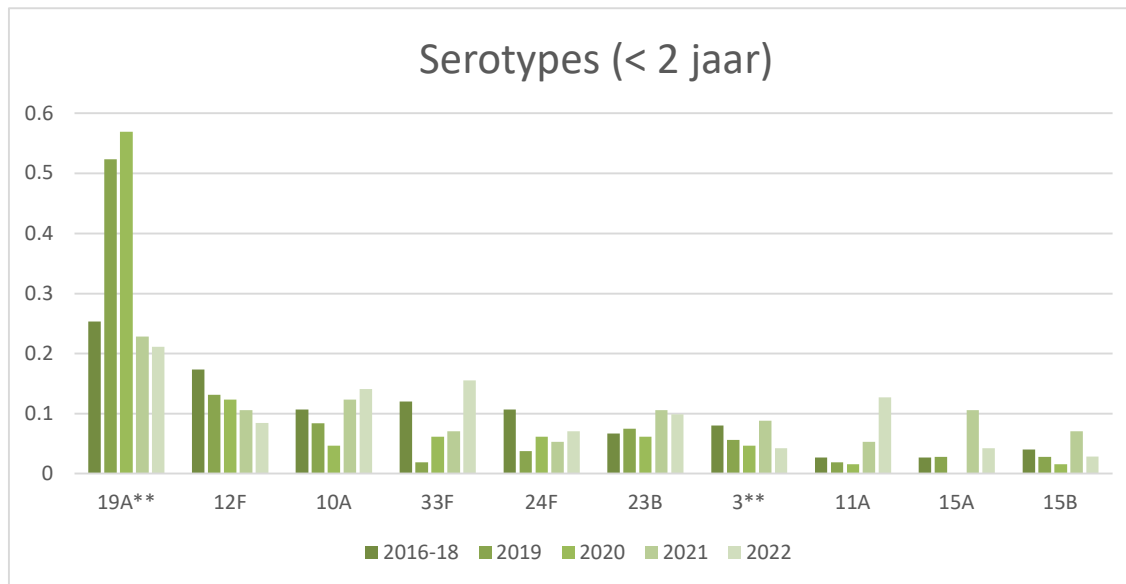


PCV7 : alle serotypes vervat in PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19 en 23F) ; PCV10nt7 : alle serotypes vervat in PCV10 maar afwezig in PCV7 (1, 5, 7F). Deze serotypes zijn eveneens vervat in PCV13 ; PCV13nt10 : serotypes vervat in PCV13 maar afwezig in PCV10 en in PCV7 (3, 6A, 19A); ntPCV13 : serotypes niet vervat in PCV13 (cfr. Bijlage 1).

Tabel 1: Percentage van invasieve pneumokokkeninfecties per serotype(s) vervat in de verschillende vaccins, per leeftijdsgroep, 2018-2022, België (Bron: NRC voor *S. pneumoniae*, UZ Leuven)

Leeftijdsgroep	Serotypes	2018	2019	2020	2021	2022
<12 months	N	81	87	59	57	66
	PCV7	2.5%	1.1%	0.0%	8.8%	3.0%
	PCV10nt7	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	PCV13nt10	37.0%	51.7%	52.5%	21.1%	19.7%
	ntPCV13	59.3%	47.1%	47.5%	70.2%	77.3%
12-23 months	N	54	52	29	37	39
	PCV7	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	PCV10nt7	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	PCV13nt10	29.6%	32.7%	31.0%	16.2%	12.8%
	ntPCV13	70.4%	67.3%	69.0%	83.8%	87.2%
2-4 years	N	47	54	30	49	63
	PCV7	6.4%	3.7%	3.3%	2.0%	4.8%
	PCV10nt7	0.0%	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
	PCV13nt10	29.8%	29.6%	30.0%	38.8%	17.5%
	ntPCV13	63.8%	64.8%	66.7%	59.2%	77.8%
5-15 years	N	20	24	18	16	45
	PCV7	10.0%	4.2%	5.6%	0.0%	6.7%
	PCV10nt7	5.0%	4.2%	0.0%	0.0%	0.0%
	PCV13nt10	15.0%	8.3%	22.2%	18.8%	20.0%
	ntPCV13	70.0%	83.3%	72.2%	81.2%	73.3%
15+ years	N	1351	1301	817	700	1250
	PCV7	5.2%	4.6%	5.1%	9.7%	10.3%
	PCV10nt7	2.4%	1.1%	0.4%	0.6%	0.3%
	PCV13nt10	21.7%	25.3%	27.8%	23.9%	25.0%
	ntPCV13	70.8%	69.0%	66.7%	65.9%	64.3%

Figuur 4: Proportie per serotype geassocieerd met invasieve pneumokokkeninfecties voor de 10 meest frequent gerapporteerde serotypes bij kinderen jonger dan 2 jaar met IPD: gemiddelde van 2016 tot 2018 (N=225), cijfers voor 2019 (N=107), 2020 (N=65), 2021 (N=57) en 2022 (N=71), België (** serotypes in PCV13, Bron: NRC voor *S. pneumoniae*, UZ Leuven).



4.3. Meningitis

Het **NRC** houdt het aantal gevallen bij waarbij het doorsturende laboratorium meningitis als klinisch syndroom vermeldt en/of waarbij *S. pneumoniae* uit cerebrospinaal vocht wordt geïsoleerd. We hanteren deze dubbele definitie omdat de kweek uit cerebrospinaal vocht soms negatief is door voorafgaand antibiotica gebruik of niet doorgestuurd kan worden aan het NRC. Het aantal meningitis-gevallen bij kinderen jonger dan twee jaar gerapporteerd aan het NRC bedroeg van 2019 tot 2022: 10, 14, 9, 19 per jaar (7-18% van het totaal aantal IPD gevallen jonger dan 2 jaar). De serotypes die geassocieerd werden met meningitis-gevallen in 2022 waren bij 17 gevallen (2 niet-gevaccineerd, 9 gevaccineerd, 6 ongekende vaccinatie status) niet-geïnccludeerd in PCV13 (waarbij één PCV15-exclusief serotype 33F). Bij de twee andere gevallen (één gevaccineerd, één niet-gevaccineerd) ging het om de PCV13nt10 serotypes (19A en 3). In de periode 2019-2021 werden nog 10 meningitis gevallen met 19A gerapporteerd, ongeveer 30% van alle meningitis-gevallen in die periode. Over alle leeftijden werden in totaal 115 meningitis-gevallen gerapporteerd in 2022. De meest voorkomende serotypes geassocieerd met meningitis waren serotype 3 (PCV13) en 8 (PCV20) (beide N=13), deze komen ook vaakst voor bij IPD in het algemeen.

Via **Pedisurv** worden bijkomende klinische gegevens verzameld (Bijlage 2). Voor kinderen <2 jaar met meningitis lag de duur van hospitalisatie sinds 2019 gemiddeld rond 15-24 dagen. Voornamelijk vanwege hospitalisaties die soms langer dan 40 dagen duurden ligt het gemiddelde hoger dan de mediaan (14-15 dagen). Het aantal overlijdens bij kinderen met meningitis was 3 (14%) voor de periode 2019-2022.

Volgens de **MZG**-data was het aantal hospitalisaties voor alle leeftijden geassocieerd met meningitis 11% (n=105) in 2018, 10% (n=91) in 2019 en 10% (n=41) in 2020 en 18% (N=80) in 2021 van het totale aantal hospitalisaties met als hoofddiagnose IPD. Bij kinderen (< 1 jaar) ligt dit percentage hoger: tussen de 20-40%. MZG-gegevens voor 2022 waren nog niet beschikbaar bij het opstellen van dit rapport.

5. Belang voor volksgezondheid

De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen en ouderen, wereldwijd. Deze bacterie veroorzaakt ernstige infecties, zoals bacteriële meningitis (hersenvliesontsteking), longontsteking (pneumonie) en bloedvergiftiging (septicemie). Daarnaast kan ze ook tot mildere infecties leiden zoals middenoorontsteking (otitis), en sinusitis. Voor meer info zie [de richtlijn van het Departement Zorg](#). De [vaccinatiegraad](#) bij kinderen ligt hoger dan 95% in alle regio's sinds 2011. De impact van vaccinatie vertaalt zich in een verlaagde incidentie en in veranderingen van de verdeling van circulerende serotypes. Zo is IPD veroorzaakt door serotypes vervat in het PCV7-vaccin praktisch verdwenen bij kinderen jonger dan 16 jaar. Na het veranderen van PCV13 door PCV10 in 2016 steeg de incidentie van IPD bij jonge kinderen, meer specifiek viel vooral de stijging van serotype 19A op. Na de herintroductie van PCV13 in 2019 keerde deze trend, met in 2022 een lagere IPD-incidentie in vergelijking met de jaren kort voor de COVID-19 epidemie. Bij de oudere leeftijdsgroepen zien we wel een stijging naar pre-epidemisch niveau. De lage vaccinatiegraad bij volwassen risico-groepen, [<35%](#), vereist verdere aandacht. Verder werden in 2022 meer meningitisgevallen gerapporteerd. Bij jonge kinderen gaat het vooral om serotypes niet-geïncubeerd in PCV13. Over alle leeftijden komen serotypes 3 en 8 vaakst voor, geïncubeerd in PCV13 en PCV20 respectievelijk. Het indirecte effect van vaccinatie bij kinderen op de serotype-distributie bij volwassenen is een onderwerp voor verder onderzoek. Tenslotte zagen we in 2022 ook frequent serotype 4 dat vervat zit in alle vaccins (van 38 gerapporteerde gevallen in 2021 tot 102 gevallen in 2022). Het verder opvolgen van de epidemiologie van IPD, inclusief serotype distributie en klinische presentatie is essentieel om het vaccinatiebeleid te sturen en te evalueren.

6. Meer informatie

- Jaarrapport 2022 van het NRC voor IPD, [UZ Leuven](#)
- Europese gevalsdefinitie van invasieve pneumokokkeninfecties: [ECDC](#)
- Algemene informatie over invasieve pneumokokkeninfecties: [ECDC](#)
- Informatie over vaccinatie tegen invasieve pneumokokkeninfecties: [Hoge Gezondheidsraad](#)
- Europese epidemiologie van invasieve pneumokokkeninfecties: [ECDC](#)
- Richtlijn invasieve [pneumokokkeninfecties](#) (Departement Zorg, Vlaanderen)

7. Bijlage

Bijlage 1: Vaccinatie

In België is de vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties bij zuigelingen aanbevolen door de [Hoge Gezondheidsraad](#). De vaccinatieprogramma's van de overheden hebben achtereenvolgens het geconjugeerde 7-valent vaccin (PCV7) gebruikt van 2007 tot 2011, het geconjugeerde 13-valent vaccin (PCV13) van 2011 tot juli 2015 in Vlaanderen/tot april 2016 in Wallonië en vervolgens het geconjugeerde 10-valent vaccin (PCV10). Sinds 2019 werd PCV13 opnieuw opgenomen in de vaccinatieprogramma's (Tabel 1). Tabel 2 en Tabel 3 geven een overzicht van de samenstelling van het 23-valent polysaccharide pneumokokken vaccin (PPV23) en 15- en 20-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV15 en PCV20).

Tabel 1: Samenstelling van pneumokokkenvaccins gebruikt in de vaccinatieprogramma's voor kinderen in België.

Vaccins	Serotypes	Vaccinatieprogramma van de overheid
7-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV7) (Prevenar®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Vlaanderen: Januari 2007 - Juni 2011 Fed Wallonie/Bxl: Januari 2007 – Sept. 2011
13-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV13) (Prevenar 13®)	Serotypes PCV7 + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	Vlaanderen: Juli 2011 - Juni 2015 Fed Wallonie/Bxl: Oktober 2011 - April 2016 Vlaanderen: sinds Juli 2019 Fed Wallonie/Bxl : sinds September 2019
10-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV10) (Synflorix®)	Serotypes PCV7 + 1, 5, 7F	Vlaanderen: Juli 2015 – Juni 2019 Fed Wallonie/Bxl: Mei 2016 – Augustus 2019

Tabel 2: Samenstelling van pneumokokkenvaccins gebruikt bij volwassenen met een [risicoprofiel](#) in België.

Vaccins	Serotypes	Opmerking
23-valent polysaccharide pneumokokken vaccin (PPV23)	Serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F	

Tabel 3: Samenstelling van andere recent door het EMA geregistreerde pneumokokkenvaccins.

Vaccins	Serotypes	Opmerking
15-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV15) (Vaxneuvance®)	Serotypes PCV13 + 22F, 33F	
20-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV20) (Apexxnar®)	Serotypes PCV13 + 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B	Nog niet geregistreerd voor kinderen

Bijlage 2: Hospitalisatie en mortaliteit bij kinderen <2 jaar met meningitis (Pedisurv, 2019-2022, België)

Year	N meningitis <2y	Average length of stay	deaths
2019	7	24	0
2020	5	19	1
2021	4	15	1
2022	8	16	1

Dit project wordt financieel ondersteund door :

