



Pneumokokkenziekte Richtlijn



pneumokokkenziekte

pneumokokkeninfectie

Streptococcus pneumoniae

Samenvatting

Verwekker: *Streptococcus pneumoniae*-bacterie

Transmissieroute: Aerogeen of door direct contact.

Incubatieperiode: Niet van toepassing. Pneumokokken zijn frequente commensalen van bovenste luchtwegen die soms ziekte veroorzaken.

Besmettelijke periode: Transmissie vooral bij hoge dichtheid van pneumokokkendragerschap; kinderen jonger dan 5 jaar zijn de belangrijkste dragers en verspreiders van pneumokokken in de populatie.

Maatregelen: Bij uitzondering in een geval van een cluster: vaccinatie als preventie bij hoogrisicogroepen en speciale groepen zoals personen met asplenie.

Meldingsplicht: Groep C voor invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen geboren vanaf 2006.

Ziektebeelden: Volledig spectrum van invasieve pneumokokkenziekte als sepsis, meningitis, maar ook artritis of peritonitis tot niet invasieve pneumokokkeninfecties van de luchtwegen als otitis.

Versiebeheer

Deze richtlijn is herzien en vastgesteld in het LOI in november 2019. De gehele richtlijn is herzien door Imke Schreuder met een grote bijdrage van Lieke Sanders, kinderarts-infectioloog. De eerdere richtlijn besprak voornamelijk invasieve infecties, deze richtlijn is breder en bespreekt alle infecties door pneumokokken. Ook is in deze richtlijn meer aandacht voor primaire preventie door vaccinatie. Op verzoek van de OSIRIS-gebruikersgroep zijn alle ziektebeelden die genoemd zijn in OSIRIS ook genoemd in de richtlijn.

Diagnostiek herzien door: dr. Bart Vlaminckx, Medisch Microbioloog Antonius ziekenhuis (NVMM). Vastgesteld NVMM: 5 april 2019.

Wijzigingen:

- 11-09-2020: Personen met longschade na COVID-19-infectie toegevoegd in risicogroepen.
- 10-07-2020: Duidelijkere omschrijving van het vaccinatieschema voor kinderen binnen het RVP.
- 04-05-2020: Aanpassingen in paragraaf Immunisatie op basis van het [advies](#) van de Gezondheidsraad op 20 april 2020 en het besluit van de staatssecretaris van VWS op 30 april ([kamerbrief](#)) in het licht van de COVID-19-pandemie.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) is een grampositieve diplokok die regelmatig de bovenste luchtwegen van mensen koloniseert zonder ziekte te veroorzaken (asymptotisch dragerschap)[1, 2]. Met name na recente acquisitie van een nieuw serotype of bij virale infecties van de luchtwegen (bijvoorbeeld influenza, RSV) of bij een verzwakte afweer kan de pneumokok een luchtweginfectie veroorzaken (otitis, sinusitis, pneumonie) of een invasieve infectie (invasieve pneumonie, sepsis, meningitis). Sommige serotypen zijn meer invasief dan anderen.

Pathogene pneumokokken zijn vrijwel altijd omhuld door een polysacharidekapsel. Op basis van de samenstelling van het kapsel worden meer dan negentig verschillende serotypen onderscheiden[3, 4]. Slechts een kwart van de serotypen veroorzaakt meer dan 80% van alle invasieve infecties.

Pathogenese

S. pneumoniae behoort tot de commensale flora van de bovenste luchtwegen van de mens. Dragerschap kan overgaan in ziekte wanneer de afweer verzwakt, of als de bacterie uitgroeit na recente acquisitie van een nieuw serotype of tijdens een virale luchtweginfectie. Jonge kinderen met immature afweer, ouderen, personen met (functionele) asplenie en immuungecompromitteerde personen zijn het meest vatbaar voor pneumokokkenziekte.

De belangrijkste virulentiefactor van de pneumokok is het polysacharidekapsel. Niet-gekapselde pneumokokken zijn weinig pathogeen[5]. Het kapsel hindert fagocytose door granulocyten en macrofagen. De serotypen die verschillen in kapselcompositie en dikte van het kapsel, verschillen onderling in resistentie tegen fagocytose, in complementremming en in invasieve kenmerken. Er zijn daardoor verschillen tussen serotypen in pathogeniciteit, morbiditeit en mortaliteit, maar ook in de duur van dragerschap[1].

Lokale infectie

Kolonisatie van het luchtwegepitheel is mogelijk omdat de bacterie de natuurlijke barrières van mucus en lysozymen kan ontwijken en zich vervolgens bindt aan luchtwegepitheel of een biofilm vormt. Bij lokale verspreiding van de pneumokok kan dit leiden tot otitis media (vooral bij kinderen), sinusitis en pneumonie. De lokale verspreiding wordt mede bepaald door de mate van bacteriële adhesie aan luchtwegepitheel, bacteriële replicatie, excretie van bacteriële toxines en de inflammatoire respons. Ook de compositie van het lokale microbioom, inclusief al dan niet aanwezige virale luchtweginfecties, bepalen mede het gedrag van pneumokokken.

Invasieve infectie

De kans op een invasieve pneumokokkeninfectie na kolonisatie is onder andere serotype-afhankelijk[1, 2]. De serotypen 6A, 6B, 19F, 23F, die kinderen veel bij zich dragen, zijn weinig invasief. Andere serotypen zoals 1 of 7F zijn meer invasief en worden weinig aangetroffen in dragerschap bij deze groep[1, 6]. De serotypen die in het verleden de meeste invasieve infecties veroorzaakten bij kinderen zijn opgenomen in de huidige 10- en 13-valente conjugaatvaccins[7, 8].

Een invasieve infectie ontstaat wanneer een pneumokok via de luchtwegepitheelcel de bloedcirculatie bereikt en zich vermenigvuldigt en verspreidt. Pneumolysine, een bacterieel cytotoxine dat gastheercellen lyseert en *tight junctions* slosmaakt, speelt hierbij een belangrijke rol [6]. Eenmaal in de bloedbaan bemoeilijkt het polysacharidenkapsel opsonisatie en daarmee dus fagocytose. De milt is een belangrijk orgaan voor het verwijderen van ongeopsoniseerde pneumokokken die in de bloedbaan zijn terechtgekomen.

Incubatieperiode

Vanwege het frequent voorkomen van asymptomatische kolonisatie spreekt men niet van een incubatieperiode.

Ziekteverschijnselen

Ziektebeelden veroorzaakt door *S. pneumoniae* zijn in twee hoofdgroepen te onderscheiden, namelijk niet-invasieve (respiratoire) ziektebeelden en invasieve ziektebeelden.

Niet-invasieve respiratoire ziektebeelden

- Otitis media en sinusitis

Deze ziektebeelden treden meestal op na recente besmetting door een nieuw serotype, tijdens of na een virale luchtweginfectie of bij een verminderde afweer. Otitis media is het meest voorkomende ziektebeeld door pneumokokken en komt vooral voor bij jonge kinderen. Sinusitis wordt meer gezien bij oudere kinderen en volwassenen. Driekwart van de kinderen maakt voor het derde levensjaar minstens één otitis media ziekte-episode door waarvan in 10-55% van de gevallen *S. pneumoniae* de verwekker is (Mandell 2015, [Pink Book](#) [9]).

- Niet-invasieve pneumokokkenpneumonie

Wanneer de bacterie wordt geaspireerd kan deze in de alveolaire ruimte terechtkomen en zich daar vermenigvuldigen. Dit gebeurt vooral bij ouderen en na een virale luchtweginfectie (Mandell 2015, Brachmann 2009). Een pneumonie zonder bacteriëmie of empyeem wordt als niet-invasief beschouwd.

Bij volwassenen is pneumokokkenpneumonie de meest voorkomende klinische presentatie van een pneumokokkeninfectie ([Pink Book](#)). Symptomen ontstaan vaak acuut - soms binnen enkele uren - en bestaan uit hoge koorts (39-41°C), soms met koude rillingen, productieve hoest (mogelijk met bloedbijmenging), benauwdheid, pijn bij het ademen, tachypnoe, hypoxemie, hartkloppingen en algehele malaise ([Pink Book](#), Mandell 2015).

De case fatality rate van pneumokokkenpneumonie bij alle leeftijdsgroepen bedraagt ongeveer 5-7% ([Pink Book](#)). De case fatality rate varieert met de leeftijd, onderliggend lijden en het serotype. Bij jonge kinderen is de case fatality rate na een pneumonie na tijdig starten met antibiotica laag; bij ouderen (>65 jaar) is deze hoog en kan oplopen met de leeftijd tot 40%[10]([Pink Book](#)).

In geval van een afwijkende thoraxfoto met een pneumoniebeeld wordt de *S. pneumoniae* het meest als verwekker geïdentificeerd[11]. Bij ongeveer 40% van de patiënten met een bacteriële pneumonie wordt röntgenologisch ophoping van pleuravocht geconstateerd. In 5-10% van de gevallen van pleuravochtophoping ontstaat pleura-empyem. De case fatality rate bij pleura-empyem is 4-20%, afhankelijk van de leeftijd, de klinische toestand van de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeit[12, 13].

Invasieve ziektebeelden

Bij invasie in bloed (bacteriëmie) of andere steriele ruimten als liquor of gewrichten, spreekt men van invasieve pneumokokkenziekte. Het ziektebeeld van invasieve pneumokokkenziekte (IPD) verschilt sterk met de leeftijd: bij kinderen <5 jaar komen meningitis en sepsis het meest voor (70-75% van alle IPD), bij ouderen komt invasieve pneumokokkenpneumonie het meest voor (80-85% van alle IPD), bij ouderen betreft slechts 10% van de IPD gevallen een pneumokokkenmeningitis[14]. De case fatality rate en kans op restverschijnselen verschillen per invasief ziektebeeld en per leeftijdsgroep, met een overall case fatality rate (alle leeftijden) van ~15%[14]. De case fatality rate van invasieve pneumokokkenziekte neemt daarnaast ook toe bij een verstoorde afweer; van circa 10% bij gezonde volwassenen tot >25% na stamceltransplantatie[15].

Invasieve ziektebeelden komen meestal geïsoleerd voor, maar in instellingen zijn soms ook clusters beschreven[16].

- **Invasieve pneumokokkenpneumonie**
Het meest voorkomend van alle invasieve pneumokokkenziekte is de invasieve pneumonie. Bij ouderen die zijn opgenomen met een pneumokokkenpneumonie heeft 20-30% een positieve bloedkweek. Echter, bloedkweken worden niet altijd nodig geacht voor de diagnostiek en behandeling. Het blijkt dat de ernst van ziekte tussen invasieve- en niet invasieve pneumonie weinig verschilt bij volwassenen die wegens pneumonie in het ziekenhuis zijn opgenomen[17]. Complicaties van een pneumokokkenpneumonie zijn onder meer empyeem, pericarditis en respiratoir falen[18]. Er lijkt een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen in de eerste jaren na het doormaken van een pneumonie[19].
- **Pneumokokkenmeningitis**
In Westerse landen wordt een bacteriële meningitis in ongeveer de helft van de gevallen veroorzaakt door pneumokokken. Pneumokokkenmeningitis kan optreden wanneer de bloed-liquorbarrière wordt doorbroken bij een bacteriëmie of na een schedeltrauma met een open verbinding tussen de nasofarynx en de subarachnoïdale ruimte. Niet-traumatische meningitis treedt vooral bij jonge kinderen (<2 jaar) en ouderen. Bij volwassenen heeft een kwart van de patiënten met een pneumokokkenmeningitis tevens een pneumokokkenpneumonie[20]. De case fatality rate van pneumokokkenmeningitis is hoger dan meningitis veroorzaakt door andere verwekkers en varieert van 16 tot 37%, mede afhankelijk van het serotype en leeftijd[14, 21](Mandell 2015, [Pink Book](#)). Neurologische restverschijnselen treden frequent op (30 tot 52% van de overlevende patiënten) en bestaan onder meer uit gehoorverlies, focale neurologische uitval en cognitieve stoornissen[22].
- **Pneumokokkensepsis**
Sepsis met verspreiding van pneumokokken in de bloedbaan is een zeer ernstige invasieve pneumokokkeninfectie. Het begin kan zeer specifiek zijn met een zeer divers scala van symptomen waaronder koorts of juist een te lage temperatuur, koude rillingen, tachypneu, tachycardie, veranderd bewustzijn, verwardheid of sufheid en circulatoire problemen zoals hypotensie leidend tot septische shock en multi-orgaanfalen[23, 24]. De case fatality rate van pneumokokkensepsis is ~25%, maar kan oplopen tot wel 70% bij bepaalde (risico)groepen als ouderen en personen met (functionele) asplenie([Pink Book](#)) [14, 23-25].

Overige ziektebeelden

- Conjunctivitis (bindvliesontsteking)
- Endocarditis
- Mastoiditis

- Osteomyelitis
- Peritonitis
- Pleura-empyeem
- Septische artritis

Natuurlijke immuniteit

De natuurlijke immuniteit wordt in de loop van het leven opgebouwd en bestaat onder meer uit CD4/Th17 T-cellen die onafhankelijk van het serotype rijpen met de leeftijd. Met name na een infectie komen ook serotype-specifieke antistoffen op die beschermen tegen ziekte door het betreffende serotype, maar niet tegen de andere serotypen (Rijkers 2016[26]). De relatie tussen dragerschap en het ontwikkelen van natuurlijke immuniteit is onduidelijk.

Reservoir

De mens is het belangrijkste reservoir van pneumokokken[22]. Vrijwel iedereen maakt vroeg in het leven één of meerdere periodes van pneumokokkenkolonisatie door[2]. Asymptotisch dragerschap van pneumokokken start vrij snel na de geboorte. Zuigelingen dragen de bacterie gedurende enige weken tot een paar maanden na besmetting. De ecologische niche voor pneumokokken is met name de nasofarynx bij jonge kinderen. In westerse landen neemt de prevalentie van dragerschap snel toe in de tweede helft van het 1e levensjaar. Deze kan oplopen tot 90% met een puntprevalentie rond de leeftijd van 1-3 jaar en neemt na de leeftijd van 5 jaar weer af [1, 27-29]. Dragerschapduur en dichtheid verminderen met de leeftijd en zijn langer bij jonge kinderen (~43 dagen) ten opzichte van oudere kinderen (~25 dagen). Dit varieert overigens per serotype[30].

Kinderen zijn de belangrijkste verspreiders van pneumokokken in de populatie. Bij kweken van de nasofarynx en/of orofarynx met een nasofarynx of keelwat wordt meestal alleen het dominante serotype gevonden met de hoogste densiteit. Echter, kolonisatie met meerdere serotypen komt regelmatig voor, zeker bij kinderen[31, 32]. De duur van pneumokokkenkolonisatie is bij gezonden is afhankelijk van leeftijd en het serotype[33].

Bij het ouder worden lijkt de orofarynx een belangrijker niche dan de nasofarynx. Naarmate men ouder wordt neemt de prevalentie en duur van dragerschap af. Op basis van de conventionele kweek wordt bij 10-15% van de volwassenen dragerschap gevonden, bij ouders van jonge kinderen is dit hoger en bij volwassenen zonder frequent contact met jonge kinderen is het juist heel laag. Ook dragerschap bij ouderen is bij afname van een neus- en keelwat en kweek erg laag (meestal <5%). Bij het inzetten van moleculaire diagnostiek (PCR) en meenemen van speeksel loopt het dragerschap bij ouderen op tot 20% of hoger[32, 34].

Besmettingsweg

Overdracht van *S. pneumoniae* geschiedt via direct contact (bijvoorbeeld zoenen) of aerogeen via druppeltjes vanuit de bovenste luchtwegen. Pneumokokken kunnen onder gunstige omstandigheden tot enige weken buiten het lichaam overleven[35].

Besmettelijke periode

De besmettelijke periode is niet bekend maar is waarschijnlijk zolang het micro-organisme aanwezig is in de respiratoire tractus vooral bij hoge densiteit en bij virale luchtweginfecties. Antibiotica kunnen dragerschap elimineren; na 24-48 uur effectieve antibiotische therapie is men niet meer besmettelijk (Red Book 2015)[16].

Besmettelijkheid

Kinderen zijn een belangrijke bron voor het verspreiden van pneumokokken in de populatie. Volwassenen en ouderen worden verondersteld weinig aan verspreiding van pneumokokken bij te dragen[27-29].

Pneumokokkeninfecties komen doorgaans geïsoleerd voor. In kindercentra en verpleeghuizen kunnen zich wel clusters voordoen[16].

Diagnostiek

5 april 2019 vastgesteld door NVMM. Zie ook het [Diagnostisch Vademecum *Streptococcus pneumoniae*](#).

Microbiologische diagnostiek

Directe diagnostiek

Grampreparaat

Een preparaat met grampositieve diplokokken van liquor, bloed of sputum is sterk suggestief voor een pneumokok als ziekteverwekker.

Kweek

Omdat pneumokokken zeer gevoelig zijn voor antibiotische therapie moet de kweek worden afgenomen vóór het toedienen van antibiotica. Een positieve kweek van materiaal dat normaal steriel is, zoals liquor, bloed of gewrichtsvloeistof, is bewijzend voor een invasieve pneumokokkeninfectie. Een positieve sputum- of keelkweek kan passen bij zowel een pneumokokkenluchtweginfectie als bij (keel)dragerschap. Voornamelijk bij jonge, gezonde kinderen komt dragerschap frequent voor, afnemend met de leeftijd.

Na binnenkomst bij het medisch microbiologisch laboratorium duurt het 24-48 uur totdat de pneumokok gekweekt en gedetermineerd is.

Antigeentesten

Een urine-antigeentest is bruikbaar voor de diagnostiek van invasieve pneumokokken ziekte zoals pneumonie of meningitis bij volwassenen en heeft bij deze patiënten een sensitiviteit en specificiteit die variëren respectievelijk van 65 tot 80% en 97 tot 100%. Een nadeel van deze test is dat het pneumokokkenantigeen vele weken na een infectie in de urine aantoonbaar blijft. Daarnaast kan de test bij jonge kinderen niet worden ingezet omdat frequent voorkomend dragerschap (zie hierboven) tot fout-positieve uitslagen kan leiden en de test daardoor niet specifiek genoeg is in deze patiëntengroep.

Antigeen-detectietesten kunnen ook worden ingezet voor het direct aantonen van pneumokokken in liquor of pleuravocht.

Moleculaire diagnostiek

Onder andere bij pneumokokkenmeningitis kan, door reeds gestarte antibiotische therapie, de kweek negatief blijven. In soortgelijke gevallen kan een directe pneumokokken-PCR gedaan worden.

Indirecte diagnostiek

Serologie

Voor de diagnostiek van individuele pneumokokkeninfecties is serologie niet zinvol.

Overige diagnostiek

Afhankelijk van ziektebeeld.

Typering voor bron- en contactonderzoek

Typering in het kader van contactonderzoek(indien geïndiceerd, zie Maatregelen > Contactonderzoek).

Voor typering in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma sturen Nederlandse laboratoria pneumokokken die geïsoleerd zijn uit liquor en alle invasieve stammen van kinderen geboren na 2006 naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis ([NRLBM](#)), een samenwerking van het RIVM en het AMC) voor typering. Op basis van het kapselpolysacharide worden pneumokokken onderverdeeld in >90 serotypen. In het in 2006 geïntroduceerde -7-valente pneumokokken conjugaatvaccin zaten zeven serotypen, per 2011 bevat het vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma tien serotypen. Een selectie van negen laboratoria, die gezamenlijk ongeveer 25% van het land dekken, stuurt alle invasieve pneumokokken van patiënten van alle leeftijden voor typering naar het NRBM om de serotype-distributie, klinische manifestaties van invasieve pneumokokken ziekte en het effect van het conjugaatvaccin te monitoren.

Risicogroepen

Kinderen jonger dan 5 jaar (met name kinderen jonger dan 2 jaar) en personen van 60 jaar of ouder hebben een verhoogde kans op pneumokokkenziekte, vaak met risico op ernstig beloop. Hetzelfde geldt voor [15,33,36-40]:

- personen met een (functionele) asplenie;
- personen met een cochleair implantaat;
- personen met (traumatische)liquorlekkage/fistel;
- immuungecompromitteerde personen;
- personen met longschade na COVID-19-infectie (vooralsnog tijdelijk toegevoegd september 2020).

Risicogroepen werkgerelateerd

Risicoberoepen

Kwetsbare werknemers werkzaam in kinderdagverblijven, ziekenhuizen (inclusief laboratoria) en verpleeg- en verzorgingshuizen. Het risico is wel afhankelijk van bacteriële factoren (serotype) en gastheerfactoren (werknemers behorend tot de kwetsbare groepen).

Medisch kwetsbare werknemers

Dit betreft vooral werknemers met een chronische aandoening of immuungecompromitteerden (zie boven onder Verhoogde kans op ernstig beloop)

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Pneumokokkenziekte komt over de hele wereld voor. In de zones met een gematigd klimaat komen pneumokokkeninfecties vaker in de winter en het vroege voorjaar voor ([Pink Book](#)), samenhangend met het optreden van virale luchtweginfecties. Zo is er een verhoogde incidentie tijdens of net na een influenza-epidemie[41]. Clusters van pneumokokkenziekte met hetzelfde serotype komen weinig voor[33].

Sinds de registratie van het pneumokokken conjugaatvaccin (PCV7) in 2000 zijn wereldwijd het aantal pneumokokkeninfecties bij kinderen onder de leeftijd van 5 jaar met 60% tot 80% afgenomen in landen met een langer bestaand vaccinatieprogramma. Het totaal aantal sterfgevallen wereldwijd als gevolg van pneumokokkenziekte in deze leeftijdsgroep is sinds invoering van PCV7 gehalveerd van ongeveer 600.000 tot 294.000 doden per jaar in 2015 bij kinderen jonger dan 5 jaar[42].

In ontwikkelingslanden vormt pneumokokkenziekte bij kinderen onder 5 jaar nog steeds een veelvoorkomende doodsoorzaak en is *S. pneumoniae* verantwoordelijk voor 16% van alle kindersterfte[43, 44]([WHO 2016](#)). Een belangrijk probleem daarbij is het ontstaan van penicillineresistentie. In sommige landen is tot 51% van de isolaten penicillineresistent ([WHO-Global Antimicrobial Surveillance System \(GLASS\) 2018](#)).

Voorkomen in Nederland

In Nederland is de surveillance van invasieve pneumokokkenziekte gebaseerd op een sentinel-laboratoriumsurveillancesysteem, die wordt uitgevoerd door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), een samenwerking tussen het AMC Amsterdam en het RIVM. Sinds 2004 ontvangt het NRLBM alle pneumokokken-isolaten uit bloed of liquor van negen medische microbiologielaboratoria in Nederland. Deze negen sentinel-laboratoria bedienen ongeveer 25% van de Nederlandse bevolking en liggen verspreid over het land.

Incidentie

De incidentie van invasieve pneumokokkenziekte onder alle leeftijden in Nederland in 2015-2017 was 14,7/100.000 per jaar[15]. Dit betekent ongeveer 2.500 patiënten per jaar. Door invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP in 2006 is de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte door vaccin-serotypen met 90% afgenomen, zowel bij gevaccineerde als ongevaccineerde leeftijdsgroepen. Daarentegen is ziekte door de typen die niet in het vaccin zitten gestegen. Deze toename is beperkt bij kinderen maar meer uitgesproken bij ouderen. Dit resulteert in een netto daling van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen onder de 5 jaar in Nederland van 70-80% na invoering van pneumokokkenconjugaatvaccinatie en bij ouderen tot een daling van 15-20%. 7 jaar na invoering van PCV10 in het RVP blijft de totale incidentie van IPD, die vooral wordt bepaald door het voorkomen van IPD bij ouderen, vrij stabiel[14].

Ziektelast

- Per jaar zijn er ongeveer 2500 gevallen van pneumokokkenziekte (meningitis, sepsis of invasieve pneumonie) met positieve bloedweek in Nederland. Deze patiënten worden allemaal opgenomen in het ziekenhuis. Van deze 2500 patiënten, overlijden er ongeveer 300 en hebben 75-100 patiënten ernstige restverschijnselen.
- Invasieve pneumokokkenziekte (IPD) komt het meest voor bij kinderen onder de 2 jaar en bij ouderen (>65 jaar) (2, 3). De huidige ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte in kinderen onder de 5 jaar is relatief laag met ongeveer 50 patiënten per jaar (dit waren er 200 voor invoering van PCV7 in het RVP). De ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte is het hoogst bij ouderen van 60-79 jaar met ongeveer 1.400 cases per jaar waarvan het merendeel nu veroorzaakt wordt door serotypen die niet gedekt worden door de huidige conjugaatvaccins. In het epidemiologisch jaar 2015-2016 werd 35% van de IPD veroorzaakt door serotypen die in PCV13 zitten.

- Daarnaast worden er naar schatting respectievelijk 71,2 (65-74 jaar), 147,0 (75-84 jaar) en 229,4 (>85 jaar) per 100.000 personen per jaar opgenomen in het ziekenhuis met een CAP. Deze incidentie is hoger bij risicogroepen. Het is onduidelijk welk percentage hiervan veroorzaakt wordt door pneumokokken (2). De [Gezondheidsraad](#) schat in dat er jaarlijks gemiddeld tussen de 2600 en 5600 65-plussers in het ziekenhuis worden opgenomen vanwege een pneumokokkenpneumonie.
- De exacte incidentie van niet-invasieve pneumokokkenziekte waaronder pneumonie is niet goed bekend omdat hiervoor geen meldingsplicht bestaat. Naar schatting zijn er minimaal 60.000 tot 70.000 gevallen van niet-invasieve pneumokokkenziekte bij alle leeftijdsgroepen (3).
In Nederland is penicillineresistentie in vergelijking met laag (5-6%) ([Nethmap 2018](#)).

Beroepsgerelateerde infecties

Bij het Nederlands Centrum voor beroepsziekten (NCvB) zijn er in de afgelopen jaren geen beroepsgebonden pneumokokkeninfecties gemeld (rapportage januari 2019).

Preventie

Actieve immunisatie

Geregistreerde vaccins en eigenschappen

Op de markt zijn momenteel twee soorten vaccins beschikbaar: pneumokokkenpolysaccharidevaccins (PPV) en pneumokokkenconjugaatvaccins (PCV).

Polysaccharidevaccins bevatten stukjes van het polysaccharidekapsel van de bacterie als antigeen om een afweerrespons op te wekken. De immunorespons hierop is T-cel onafhankelijk. Na vaccinatie met het polysaccharidevaccin wordt geen immunologisch geheugen opgebouwd en is de beschermingsduur beperkt (twee tot vijf jaar). Polysaccharidevaccins zijn onvoldoende immunogeen bij kinderen jonger dan 2 jaar, vanwege een nog onvoldoende gerijpt immuunsysteem. Vanaf de leeftijd van 5 jaar is de aanmaak van anti-polysaccharideantistoffen goed, maar pas optimaal bij jonge, gezonde volwassenen. In Nederland is Pneumovax23[®] als PPV23 geregistreerd en biedt bescherming tegen 23 serotypen. Zie ook [Geregistreerde vaccins Pneumokokken voor ouderen](#).

Bij pneumokokkenconjugaatvaccins zijn de kapselpolysacchariden geconjugeerd aan een dragereiwit. De immunorespons is T-cel afhankelijk met inductie van immunologisch geheugen leidend tot een booster respons met hogere IgG-antistofconcentraties na revaccinatie[45]. Conjugaatvaccins zijn immunogeen vanaf jonge zuigelingenleeftijd en induceren beschermende antistoffen na meerdere vaccinaties.

In Nederland zijn er twee pneumokokkenconjugaatvaccins beschikbaar: PCV10 (Synflorix[®]) en PCV13 (Prevenar13[®]).

Voor een overzicht van de serotypen die in de vaccins zitten zie onderstaande tabel.

Tabel 1. S. pneumoniae-serotypen in de pneumokokkenvaccins. * PCV7 vaccin is niet langer geregistreerd in Nederland (tot 2011 gebruikt in RVP).

	4	9v	6	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17	
PCV7*	V	V	V	V	V	V	V															
PCV10	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V												
PCV13	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V									

	4	9v	6	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17	
PPV23	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V

Indicaties

Er zijn verschillende redenen om personen te vaccineren tegen pneumokokkenziekte:

• Rijksvaccinatieprogramma

In Nederland is vaccinatie tegen pneumokokken met een conjugaatvaccin sinds 2006 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Van 2006 tot 2011 werd PCV7 toegediend op 2, 3, 4 en 11 maanden (3+1-schema). Sinds 2011 is PCV7 vervangen door PCV10. Sinds 2013 krijgen kinderen PCV10 op 2, 4 en 11 maanden (2+1-schema). Vanaf 2020 is het schema iets aangepast en krijgen kinderen standaard PVC10 op 3, 5 en 11 maanden [46]. Prematuren, bij wie de eerste vaccinatie onder monitorbewaking plaatsvindt, kunnen op indicatie van de kinderarts op 2, 5 en 11 maanden gevaccineerd worden, zodat de eerste pneumokokkenvaccinatie ook onder monitorbewaking plaatsvindt. Kinderen die hun pneumokokkenvaccinaties in het kader van het RVP gemist hebben kunnen deze tot de leeftijd van 2 jaar inhalen (zie [RVP-richtlijn Uitvoering](#)).

• Vaccinatie van volwassenen >60 jaar

De Gezondheidsraad heeft in 2018 een [Advies uitgebracht over vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen](#). In het licht van de COVID-19-pandemie heeft de Gezondheidsraad in april 2020 een [aanvullend advies](#) uitgebracht. In het najaar van 2020 zal in Nederland iedereen die dit jaar 73 tot en met 79 jaar wordt (geboren van 1-1-1941 t/m 31-12-1947) het 23-valente polysaccharidevaccin (PPV23) aangeboden krijgen. Deze vaccinatie zal worden toegediend door de huisartsen en zorginstellingen. Tot die tijd is het voor ouderen eventueel mogelijk om zich op eigen kosten via hun huisarts of vaccinatiecentrum te laten vaccineren. Voor aanvullende informatie zie de [factsheet Pneumokokkenvaccinatie](#).

• Vaccinatie van (medische) risicogroepen

Vanwege de verhoogde kans op invasieve pneumokokkeninfectie, een ernstiger beloop van de ziekte en een verhoogde *case fatality rate* van invasieve pneumokokkenziekte, wordt pneumokokkenvaccinatie aanbevolen voor personen uit verschillende medische risicogroepen. Dit advies bestaat naast adviezen voor groepen die op basis van hun leeftijd al een vaccinatieadvies hebben (zuigelingen volgens het RVP met PCV10, personen 60 t/m 75 jaar met PPV23 elke 5 jaar).

De volgende medische risicogroepen hebben een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie [15, 33, 36-40]. Hierin volgen we in grote lijnen de adviezen van de SAGE-werkgroep pneumokokkenvaccinatie van de WHO en National immunization technical advisory groups (NITAGS) uit meerdere landen waaronder USA en UK [15, 33, 36-40]:

- personen met een (functionele) asplenie [50] (inclusief homozygote sikkelcelanemie, andere hemoglobinopathieën en sommige patiënten met ernstige vorm van coeliakie die hiervoor onder behandeling zijn) – voor het vaccinatiebeleid voor deze mensen verwijzen wij naar de Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) asplenie;
- personen met een cochleair implantaat – een cochleair implantaat richtlijn is in ontwikkeling;
- personen met (traumatische) liquorlekkage/fistel;
- immuungecompromitteerde personen* waaronder:
 - aangeboren (primaire) immuundeficiëntie (zoals symptomatische hypo- of dysgammaglobulinemie, complementstoornissen, T-cel en fagocyttaire stoornissen);
 - verworven (secundaire) immuundeficiënties, zoals:

- bij behandeling van kanker;
 - hiv;
 - immuunsuppressieve therapie inclusief hoge of langdurige systemische steroïden en bestraling;
- na een orgaantransplantatie;
- na allogene en autologe stamceltransplantatie;
- hematologische aandoeningen
- Mensen die longschade hebben opgelopen door COVID-19. Deze groep is, op basis van het advies van de Gezondheidsraad en het besluit van de staatssecretaris van VWS in april 2020, voorlopig toegevoegd aan de groepen die op medische indicatie in aanmerking komen voor pneumokokkenvaccinatie. Lees meer over dit Gezondheidsraadadvies en VWS-besluit onder [Wijziging doelgroep pneumokokkenvaccinatie in 2020](#). ZIN heeft in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose [de exacte criteriageformuleerd](#) op basis waarvan ex-COVID-19-patiënten geïndiceerd kunnen worden voor PPV23-vaccinatie. De indicatie wordt gesteld door de longarts.

*Bij immuungecompromitteerde risicogroepen dient een individuele afweging door de behandelend specialist te worden gemaakt die kijkt op welk moment er het beste gevaccineerd kan worden met het oog op optimale vaccineffectiviteit, vaccinatieoediening(en) en het vervoltraject voor de patiënt (meestal in overleg met de huisarts).

Keuze vaccin voor de medische risicogroepen

Voor de medische risicogroepen - ongeacht de leeftijd - wordt geadviseerd te vaccineren met een conjugaatvaccin met de breedste dekking (tot op heden het 13-valente pneumokokkenconjugaatvaccin-13; PCV13) in combinatie met het 23-valente polysaccharidevaccin; PPV23 met als doel een zo breed mogelijke dekking van de serotypen. Het polysaccharidevaccin wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 2 jaar.

Start de vaccinaties met PCV13 gevolgd door PPV23 na een minimuminterval van 2 maanden in verband met de mogelijkheid van het optreden van hyporesponsiviteit tegen de 13 overlappende vaccintypen bij een korter interval[47, 48]. Indien PPV23 eerder dan PCV is toegediend, wordt een interval van minimaal 1 jaar tussen PPV23 en PCV13 geadviseerd[49]. Revaccinatie met PPV23 elke 5 jaar wordt voor de onderstaande groepen aangeraden.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de hulpstof(fen) of bij gebruik van PCV in verband met het difterietoxoïd. Voor een volledige lijst van de in een vaccin aanwezige bestanddelen of gebruikte hulpstoffen wordt verwezen naar de betreffende SmPC-tekst. Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Echter, bij aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, is uitstel van vaccinatie niet nodig.

Vaccineffectiviteit Polysaccharidevaccin (PPV23)

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de vaccineffectiviteit van PPV23 bij ouderen. Zij laten echter uiteenlopende resultaten zien. De vaccineffectiviteit neemt af naarmate iemand ouder wordt, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in het antilichaamrepertoire en/of een vermindering in IgM-antilichaamproductie geassocieerd met verouderingsafhankelijke veranderingen in B- en T-cel-subpopulaties[51, 52]. De vaccineffectiviteit voor preventie van invasieve ziekten door vaccinserotypen wordt geschat op 40-75%[51, 53-56]. Een recent Engels onderzoek in 2018 liet zien dat de impact van PPV23 bij 65-plussers afneemt met de tijd; van 41% reductie van invasieve pneumokokkenziekte binnen twee jaar navaccinatie tot 34% twee tot vier jaar na PPV23 vaccinatie tot slechts 23% bij diegenen die langer dan 5 jaar geleden gevaccineerd zijn[57]. De Gezondheidsraad hanteert een conservatieve schatting van 37% effectiviteit tegen alle serotypen. In het epidemiologisch jaar 2015-2016 werd 82% van de invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door serotypen die in PPV23 zitten.

Er zijn minder studies gedaan naar de vaccineffectiviteit van PPV23 bij kinderen omdat kinderen minder vaak een indicatie voor PPV23 hebben. Een review uit 2018 naar de immunrespons van pneumokkenvaccins bij kinderen en volwassenen laat zien dat vaccinatie met PPV23 bij kinderen 2 jaar over het algemeen leidt tot zeer hoge postvaccinatie titers, afhankelijk van serotypen, en dat vaccineren ter bescherming van invasieve pneumokokkeninfectie bij kinderen 2 jaar effectief is[51].

Conjugaatvaccin (PCV13)

Het aantal onderzoeken naar de vaccineffectiviteit van PCV13 bij ouderen in het voorkomen van invasieve pneumokokkeninfectie is beperkt. Een groot Nederlands onderzoek (CAPiTA studie [58-61]) naar de effectiviteit van het conjugaatvaccin onder bijna 85.000 immunocompetente 65-plussers die gevaccineerd zijn met PCV13 in de periode 2008-2011, laat een vaccineffectiviteit van 37,5% en 75% zien ter bescherming van respectievelijk pneumokokkenpneumonie en invasieve pneumokokkeninfectie tegen de vaccinserotypen. Tegen elke pneumokokkenpneumonie, ongeacht het serotype, was dit 22,4%. Na het invoeren van PCV10 voor alle kinderen in het RVP is er echter een gestage daling van het aantal vaccintypes in de populatie.

Voor kinderen geldt dat er meer onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van pneumokokkenconjugaatvaccinatie op de vermindering van invasieve pneumokokkenziekte na afronden van een primaire vaccinatieserie. De overall vaccineffectiviteit van PCV10 en PCV13 bij kinderen van 0-2 jaar oud tegen de vaccinserotypen is respectievelijk 82%[62] en 86% [63]. Na het verdwijnen van de PCV7 vaccinserotypen wordt de effectiviteit vooral bepaald door de hoge effectiviteit tegen de serotypen 19A (in PCV13) en 7F (in zowel PCV10 als PCV13 geïncorporeerd).

De vaccinimpact van de conjugaatvaccins tegen een niet-invasieve pneumonie, ongeacht de verwekker (dus niet alleen pneumokokken), is lager en wordt geschat bij jonge kinderen op 20-40% en bij ouderen op rond de 5%[64, 65].

Circulatie van serotypen

Door invoering van PCV7/10 in het RVP is invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door de tien serotypen in deze conjugaatvaccins met 90% afgenomen in zowel gevaccineerde als ongevaccineerde leeftijdsgroepen ([RIVM RVP-jaarrapport 2018](#)). Dit komt doordat PCV het dragerschap van PCV-serotypen bij kinderen vrijwel elimineert in de loop der jaren waardoor de transmissie naar andere leeftijdsgroepen, bijvoorbeeld ouderen, verdwijnt. De vaccinserotypen veroorzaken daardoor minder ziekte in de hele populatie. Het wegvallen van PCV-serotypen worden ingevuld door opkomende niet-vaccinserotypen in dragerschap en verspreiden door gevaccineerde kinderen (*replacement*). Het gevolg hiervan is dat ziekte door niet-PCV-serotypen toeneemt, in zeer beperkte mate bij kinderen waardoor het netto rendement van vaccineren bij deze groep hoog (60-80% reductie van IPD) blijft, maar bij ouderen substantieel is toegenomen, waardoor de impact bij ouderen in Nederland beperkt is tot 15-20% reductie van IPD.

In het epidemiologisch jaar 2015-2016 werd 35% van de invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door de extra serotypen die in PCV13 zitten en niet in PCV10 (vooral serotype 3 en 19A) terwijl 82% werd veroorzaakt door serotypen die in PPV23 zitten ([NRLBM, epidemiologisch jaar 2015-2016](#)).

Veiligheid en bijwerkingen

Vaccinatie tegen pneumokokken is veilig[60, 66-68]. Zoals bij de meeste vaccinaties kunnen milde en voorbijgaande bijwerkingen worden verwacht zoals een lokale reactie (erytheem, pijn, zwelling), al dan niet met koorts binnen 48 uur na vaccinatie. Algemene reacties zoals koorts en spierpijn komen na vaccinatie met PPV23 minder vaak voor dan bij het conjugaatvaccin[67]. Ernstige allergische reacties komen zeer zelden voor.

Voor meer informatie en een overzicht van de meldingen van vermoede bijwerkingen na een vaccinatie verwijzen wij naar de website van het Bijwerkingencentrum [Lareb](#). Een uitgebreide beschrijving van mogelijke bijwerkingen is te vinden in de bijsluiters van het vaccin.

Beschermingsduur en revaccinatie

Polysacharidevaccins (PPV)

Het is niet precies duidelijk hoe lang polysacharidevaccinatie bescherming biedt en hoe dit verschilt tussen de serotypen in het vaccin. De duur van de bescherming is over het algemeen korter bij jonge kinderen (~3 jaar) ten opzichte van ouderen (~ 2-5 jaar)[69]. Bij ouderen is 4-7 jaar na vaccinatie een antistoftiter gevonden die ongeveer gelijk is aan de titer voor vaccinatie. Wat hier de klinische betekenis van is, is onduidelijk.

Er zijn aanwijzingen voor een verminderde antistofrespons na herhaalde revaccinatie met PPV23, zogeheten hyporesponsiviteit, vooral indien er een kort interval is tussen de twee vaccinaties. Hyporesponsiviteit treedt vooral op bij aanwezigheid van een hoge concentratie polysacharide-antigenen na herhaalde revaccinatie en neemt af bij langere intervallen tussen revaccinaties van meer dan 2-3 jaar[70-72]. Hyporesponsiviteit ontstaat mogelijk doordat de al eerder gevormde memory B-cellen na herhaaldelijke PPV23 revaccinatie in aantal afnemen (en niet worden aangevuld) waardoor er een minder hoge concentratie IgG-antilichamen geproduceerd wordt[47, 48, 73, 74]. De klinische relevantie van hyporesponsiviteit is echter onbekend. Omdat bekend is dat de titers bij volwassenen na vaccinatie en revaccinatie met PPV23 na 5 jaar substantieel gezakt zijn, wordt revaccinatie met PPV23 elke 5 jaar aangeraden [70, 71].

Conjugaatvaccins (PCV)

De duur van de bescherming na vaccinatie met het conjugaatvaccin is langer dan na vaccinatie met het polysacharidevaccin, maar de exacte beschermingsduur is onbekend. Een studie bij 85.000 Nederlanders van 65 jaar en ouder laat een beschermingsduur zien van ten minste 4jaar [60]. Revaccinatie lijkt daarom vooralsnog niet nodig.

Passieve immunisatie

Niet van toepassing.

Algemene preventieve maatregelen

Hoesthygiëne beperkt de kans op overdracht.

Desinfectie

Conform de richtlijn [standaardmethoden Reiniging, desinfectie en sterilisatie](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Een invasieve pneumokokkeninfectie bij kinderen geboren vanaf 2006 is een meldingsplichtige ziekte groep C.

Het laboratorium en/of de arts melden een geval van invasieve pneumokokkeninfectie aan de GGD. De GGD meldt dit vervolgens anoniem aan het CIB-RIVM via het meldingssysteem OSIRIS conform de Wet publieke gezondheid en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Antonen van *Streptococcus pneumoniae* in een normaal steriele plaats (bijvoorbeeld bloed of liquor) bij een kind geboren vanaf 2006.

Als zich in een instelling waar kwetsbare personen verblijven meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 Wet publieke gezondheid. Meerdere gevallen van een pneumokokkenpneumonie of invasieve infecties in een instelling dienen door de directeur van de instelling te worden gemeld bij de lokale GGD.

Melding als beroepsziekte

Wanneer de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet dit door een geregistreerd bedrijfsarts gemeld worden aan het NCvB (www.beroepsziekten.nl).

Inschakelen van andere instanties

Bij meerdere gevallen in een instelling kan de lokale GGD overleggen met de LCI over het te voeren beleid.

Bronopsporing

Geen praktische betekenis.

Contactonderzoek

Contactonderzoek kan nodig zijn bij een penicillineresistente of multiresistente pneumokok op een hoogrisico-afdeling (bijvoorbeeld de intensive care).

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Bij een penicillineresistente of multiresistente pneumokok in een zorginstelling worden onderstaande maatregelen door de afdeling ziekenhuishygiëne en infectiepreventie uitgevoerd/gecoördineerd:

- Cohorteren van patiënten en gescheiden van andere patiënten verplegen[75-78].
- Bij het betreden van een kamer FFP1-masker, beschermende kleding en handschoenen dragen[77].

Daarnaast kan antibioticaprofylaxe overwogen worden bij meerdere gevallen (zie Profylaxe). Overweeg vaccinatie van personen met een verhoogde kans op een invasieve pneumokokkeninfectie als het gaat om een serotype dat in één van de vaccins vertegenwoordigd is[75].

Preventieve maatregelen op het werk

- Herhaaldelijke voorlichting over het belang van algemene hygiënemaatregelen met name ook bij hoesten/niezen (risicovorming) wanneer werknemers in de omgeving van/met kwetsbare personen werken.
- Bij het verplegen/behandelen van een patiënt met een (verdenking op) pneumokokkeninfectie dienen handschoenen, beschermende kleding en (bij mogelijk spatten) een masker (ten minste FFP2) en bril gedragen te worden.
- Laboratoriumsetting: indien er gericht wordt gewerkt met pneumokokken-geïnfecteerd materiaal (m.n. kweken of proefdieren) dient er in een biologisch veiligheidskabinet te worden gewerkt. Bij open handelingen dienen handschoenen, beschermende kleding en (bij mogelijk spatten) een masker (ten minste FFP1) en bril gedragen te worden. Verder kan gericht vaccinatie worden aangeboden aan deze doelgroep (www.gezondheidsraad/werknemers en criteria voor vaccinatie).
- Post-expositieprotocol: bij een incident met onbeschermd blootstelling aan geconcentreerd materiaal dient er een operationeel protocol aanwezig te zijn met laagdrempelige toegang tot een deskundig bedrijfsarts voor een risico-inschatting en beoordeling of er een indicatie bestaat voor een preventieve behandeling met antibiotica. De *S. Pneumoniae* hoort tot risicoklasse 2 binnen de Europese classificatielijst van biologische agentia.
- Vaccinatie met PPV23 dient te worden aangeboden aan kwetsbare werknemers werkzaam in bovengenoemde sectoren (kinderopvang, ziekenhuizen, verpleeghuizen en laboratoria) vanaf het 60e levensjaar (iedere 5 jaar) (zie ook www.kiza.nl). Dit betreft maatwerk en hangt af van de gezondheidsstatus van de werknemer en werkgebonden besmettingsrisico's, afgezet tegen de voor- en nadelen van vaccinatie.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Patiënten met een invasieve pneumokokkeninfectie of pneumokokkenpneumonie zijn in de praktijk te ziek om te werken of naar school te gaan. Na klinisch herstel mogen ze hun activiteiten hervatten. Wering van patiënten met mildere ziektebeelden (bronchitis, otitis media) is niet nodig.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Bij één enkel geval van pneumokokkeninfectie is het niet nodig om antibiotische profylaxe bij intensieve contacten voor te schrijven, omdat er zelden clusters voorkomen.

Wanneer er sprake is van een pneumokokkenuitbraak in een instelling, kan antibiotische profylaxe worden overwogen om transmissie te doorbreken.

Indien een cluster wordt veroorzaakt door een serotype dat in een van de vaccins vertegenwoordigd is, is vaccinatie van personen met kans op een ernstig beloop een mogelijke interventie [16].

Dosering antibiotische profylaxe

- amoxicilline (500mg 2dd 7 dagen) of
- azitromycine (500mg 1dd 3 dagen) of
- rifampicine (600mg 1dd 4 dagen (HPA)),

hierbij rekening houden met eventuele resistentie van de pneumokok tegen antibiotica.

NB Antibiotische profylaxe om transmissie te doorbreken verschilt van antibiotische profylaxe om ziekte te voorkomen bij kwetsbare groepen waaronder [patiënten met een \(functionele\) asplenie](#) waar orale penicilline zoals feneticilline of fenoxymethylpenicilline de eerste keuze is.

Behandeling

Een pneumokokkeninfectie wordt behandeld met toediening van orale of intraveneuze antibiotica en ondersteunende maatregelen (bijvoorbeeld zuurstof, beademing).

Voor de keuze van antibiotica verwijzen wij naar de SWAB.

- Pneumokokkenpneumonie: <http://swabid.nl/node/7527>
- Pneumokokkenmeningitis: <http://swabid.nl/node/7240>

Historie

De belangrijkste verwekker van de (lobaire) pneumonie werd in 1881 tegelijkertijd geïsoleerd door Louis Pasteur in Frankrijk (*Microbe septicémique du salive*) en later dat jaar door George Sternberg in de Verenigde Staten (*Micrococcus pasteurii*) uit speeksel van een patiënt [79]. Beide wetenschappers gaven de bacterie verschillende namen, totdat eind jaren 80 van de 19e eeuw de naam 'pneumokok' werd geïntroduceerd. Vervolgens werd de naam in 1920 veranderd in '*Diplococcus pneumoniae*' vanwege zijn verschijning in het grampreparaat van sputum. In 1974 werd de naam opnieuw veranderd in de huidige naam '*Streptococcus pneumoniae*' op grond van morfologische kenmerken die een grote gelijkenis vertonen met andere streptokokken [79] en werd de pneumokok als de belangrijkste verwekker van pneumonie herkend.

In het begin van de twintigste eeuw werd in een studie onder gezonde mijnwerkers in Afrika aangetoond dat vaccinatie met gedode pneumokokken tot een afname van het aantal pneumonieën bij deze groep leidde. Later bleek dat het antistoffen gericht tegen kapselpolysacchariden waren die voor bescherming zorgen. Door de komst van antibiotica verbeterde de behandeling en verminderde de mortaliteit van pneumokokkenziekte.

In 1977 en 1983 kregen de eerste polysaccharidevaccins een licentie in de Verenigde Staten. Helaas bleken deze vaccins weinig immunogeen bij kinderen onder de 2 jaar. Sinds 2000 zijn er ook conjugaatvaccins op de markt die ook kinderen onder de 2 jaar langdurig kunnen beschermen. De bescherming is vooralsnog tegen 13 meest voorkomende invasieve serotypen. Met ingang van 1 april 2006 is pneumokokkenvaccinatie middels een conjugaatvaccin in het RVP opgenomen, initieel met 7 en sinds 2011 met 10 serotypen. Daarnaast bestaat een conjugaatvaccin met 13 serotypen (Prevenar 13, geïndiceerd voor medische risicogroepen). Nieuwe conjugaatvaccins met uitbreiding van aantal serotypen (e.g. 15 tot 24 serotypen) zijn in ontwikkeling.

Literatuur

1. Sleeman, K.L., et al., *Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children*. J Infect Dis, 2006. **194**(5): p. 682-8.
2. Abdullahi, O., et al., *Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynxes of children in Kilifi District, Kenya*. J Infect Dis, 2012. **206**(7): p. 1020-9.
3. Daniels, C.C., P.D. Rogers, and C.M. Shelton, *A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016. **21**(1): p. 27-35.
4. Ouldali, N., et al., *Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(9): p. 983-991.
5. Kadioglu, A., et al., *The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease*. Nat Rev Microbiol, 2008. **6**(4): p. 288-301.
6. Henriques-Normark, B. and E.I. Tuomanen, *The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. **3**(7).
7. O'Brien, K.L., et al., *Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet, 2009. **374**(9693): p. 893-902.
8. Johnson, H.L., et al., *Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project*. PLoS Med, 2010. **7**(10).
9. Fortanier, A.C., et al., *Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **5**: p. Cd001480.
10. Renko, M., et al., *Comparison of the severity and outcome of invasive pneumococcal infections in children and adults*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(7): p. 785-8.
11. Lisboa, T., G.W. Waterer, and Y.C. Lee, *Pleural infection: changing bacteriology and its implications*. Respirology, 2011. **16**(4): p. 598-603.
12. Bauwens, A.M., C.S. de Graaff, and W.G. Boersma, *[Pleural effusion and empyema as complications of pneumonia]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2002. **146**(10): p. 464-9.
13. Sahn, S.A., *Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(11): p. 1480-6.
14. Wagenvoort, G.H., et al., *Invasive pneumococcal disease: Clinical outcomes and patient characteristics 2-6 years after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the pre-vaccine period, the Netherlands*. Vaccine, 2016. **34**(8): p. 1077-85.
15. van Aalst, M., et al., *Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis*. Travel Med Infect Dis, 2018. **24**: p. 89-100.
16. Basarab, M., et al., *Effective management in clusters of pneumococcal disease: a systematic review*. Lancet Infect Dis, 2011. **11**(2): p. 119-30.
17. van Mens, S.P., et al., *Bacteraemic and non-bacteraemic/urinary antigen-positive pneumococcal community-acquired pneumonia compared*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(1): p. 115-122.

18. Cilloniz, C., et al., *Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(11): p. 1134-42.
19. Mangen, M.J., et al., *The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly*. BMC Infect Dis, 2017. **17**(1): p. 208.
20. Engelen-Lee, J.Y., et al., *Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path)*. Acta Neuropathol Commun, 2016. **4**: p. 26.
21. Jansen, A.G., et al., *Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits*. Vaccine, 2009. **27**(17): p. 2394-401.
22. Mook-Kanamori, B.B., et al., *Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis*. Clin Microbiol Rev, 2011. **24**(3): p. 557-91.
23. 23. Lever, A. and I. Mackenzie, *Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis*. BMJ, 2007. **335**(7625): p. 879-83.
24. Gotts, J.E. and M.A. Matthay, *Sepsis: pathophysiology and clinical management*. BMJ, 2016. **353**: p. i1585.
25. Ram, S., L.A. Lewis, and P.A. Rice, *Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(4): p. 740-80.
26. Wilson, R., et al., *Naturally Acquired Human Immunity to Pneumococcus Is Dependent on Antibody to Protein Antigens*. PLoS Pathog, 2017. **13**(1): p. e1006137.
27. Bogaert, D., et al., *Dynamics of pneumococcal colonization in healthy Dutch children*. Microbiology, 2006. **152**(Pt 2): p. 377-85.
28. Bosch, A., et al., *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands*. Vaccine, 2016. **34**(4): p. 531-539.
29. van Gils, E.J., et al., *Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(2): p. 159-67.
30. Hogberg, L., et al., *Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(3): p. 948-52.
31. Wyllie, A.L., et al., *Streptococcus pneumoniae in saliva of Dutch primary school children*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e102045.
32. Trzcinski, K., et al., *Superiority of trans-oral over trans-nasal sampling in detecting Streptococcus pneumoniae colonization in adults*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e60520.
33. van der Poll, T. and S.M. Opal, *Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia*. Lancet, 2009. **374**(9700): p. 1543-56.
34. van Deursen, A.M.M., et al., *The Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage in the Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA) Study*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(1): p. 42-49.
35. Walsh, R.L. and A. Camilli, *Streptococcus pneumoniae is desiccation tolerant and infectious upon rehydration*. MBio, 2011. **2**(3): p. e00092-11.
36. Tan, T.Q., *Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines*. Clin Microbiol Rev, 2012. **25**(3): p. 409-19.
37. Simell, B., et al., *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease*. Expert Rev Vaccines, 2012. **11**(7): p. 841-55.
38. Wagenvoort, G.H., et al., *Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands*. Vaccine, 2016. **34**(3): p. 334-40.
39. *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012. **61**(40): p. 816-9.

40. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013. **62**(25): p. 521-4.
41. Shrestha, S., et al., *The role of influenza in the epidemiology of pneumonia*. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 15314.
42. Talbird, S.E., et al., *Residual economic burden of Streptococcus pneumoniae- and nontypeable Haemophilus influenzae-associated disease following vaccination with PCV-7: a multicountry analysis*. *Vaccine*, 2010. **28 Suppl 6**: p. G14-22.
43. Black, R.E., et al., *Reproductive, maternal, newborn, and child health: key messages from Disease Control Priorities 3rd Edition*. *Lancet*, 2016. **388**(10061): p. [2811-2824](#).
44. Whitney, C.G., *Measuring progress on preventing pneumonia deaths: are we there yet?* *Lancet Infect Dis*, 2017. **17**(11): p. 1100-1101.
45. Rappuoli, R. and E. De Gregorio, *A sweet T cell response*. *Nat Med*, 2011. **17**(12): p. 1551-2.
46. Barug, D., et al., *Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial*. *Lancet Infect Dis*, 2019. **19**(4): p. 392-401.
47. Papadatou, I., et al., *Long-lasting hyporesponsiveness induced by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in asplenic patients with beta-thalassemia major*. *Vaccine*, 2015. **33**(32): p. 3779-83.
48. Poolman, J. and R. Borrow, *Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines*. *Expert Rev Vaccines*, 2011. **10**(3): p. 307-22.
49. Kobayashi, M., et al., *Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. **64**(34): p. 944-7.
50. O'Neill, S.G. and D.A. Isenberg, *Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety*. *Lupus*, 2006. **15**(11): p. 778-83.
51. Wang, Y., et al., *Effectiveness and practical uses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy and special populations*. *Hum Vaccin Immunother*, 2018. **14**(4): p. 1003-1012.
52. Ruben, F.L. and M. Uhrin, *Specific immunoglobulin-class antibody responses in the elderly before and after 14-valent pneumococcal vaccine*. *J Infect Dis*, 1985. **151**(5): p. 845-9.
53. Fedson, D.S., *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review*. *Vaccine*, 1999. **17 Suppl 1**: p. S85-90.
54. Fine, M.J., et al., *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Intern Med*, 1994. **154**(23): p. 2666-77.
55. Mangtani, P., F. Cutts, and A.J. Hall, *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence*. *Lancet Infect Dis*, 2003. **3**(2): p. 71-8.
56. Melegaro, A. and W.J. Edmunds, *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses*. *Eur J Epidemiol*, 2004. **19**(4): p. 353-63.
57. Djennad, A., et al., *Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales*. *EClinicalMedicine*, 2018. **6**: p. 42-50.
58. van Werkhoven, C.H. and M.J. Bonten, *The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPiTA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly?* *Future Microbiol*, 2015. **10**(9): p. 1405-13.
59. Bonten, M.J., et al., *Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(1): p. 93.

60. Bonten, M.J., et al., *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(12): p. 1114-25.
61. Hak, E., et al., *Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults*. *Neth J Med*, 2008. **66**(9): p. 378-83.
62. Riaz, A., et al., *Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive pneumococcal disease in Pakistan*. *Int J Infect Dis*, 2019. **80**: p. 28-33.
63. Moore, M.R., et al., *Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study*. *Lancet Respir Med*, 2016. **4**(5): p. 399-406.
64. Diaz, J., et al., *Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data*. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0153141.
65. Pichichero, M., et al., *Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018. **2**(8): p. 561-568.
66. Greenberg, R.N., et al., *Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age*. *Vaccine*, 2014. **32**(20): p. 2364-74.
67. Jackson, L.A., et al., *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. *Vaccine*, 2013. **31**(35): p. 3585-93.
68. Schwarz, T.F., et al., *A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged \geq 65 years*. *Vaccine*, 2011. **29**(32): p. 5195-202.
69. Suzuki, M., et al., *Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study*. *Lancet Infect Dis*, 2017. **17**(3): p. 313-321.
70. Musher, D.M., et al., *Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults*. *J Infect Dis*, 2010. **201**(4): p. 516-24.
71. Musher, D.M., et al., *Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults*. *Hum Vaccin*, 2011. **7**(9): p. 919-28.
72. Papadatou, I. and V. Spoulou, *Pneumococcal Vaccination in High-Risk Individuals: Are We Doing It Right?* *Clin Vaccine Immunol*, 2016. **23**(5): p. 388-95.
73. Papadatou, I., et al., *Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with beta-thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. *Clin Infect Dis*, 2014. **59**(6): p. 862-5.
74. O'Brien, K.L., M. Hochman, and D. Goldblatt, *Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue?* *Lancet Infect Dis*, 2007. **7**(9): p. 597-606.
75. Carter, R.J., et al., *Failure to control an outbreak of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a long-term-care facility: emergence and ongoing transmission of a fluoroquinolone-resistant strain*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. **26**(3): p. 248-55.
76. Nuorti, J.P., et al., *An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(26): p. 1861-8.
77. Landelle, C., L. Pagani, and S. Harbarth, *Is patient isolation the single most important measure to prevent the spread of multidrug-resistant pathogens?* *Virulence*, 2013. **4**(2): p. 163-71.

78. Rosenberger, L.H., et al., *Effective cohorting and "superisolation" in a single intensive care unit in response to an outbreak of diverse multi-drug-resistant organisms*. Surg Infect (Larchmt), 2011. **12**(5): p. 345-50.
79. Watson, D.A., et al., *A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(5): p. 913-24.

Extra literatuur hoofdstuk epidemiologie

1. Wyllie AL, Wijmenga-Monsuur AJ, van Houten MA, Bosch AA, Groot JA, van Engelsdorp Gastelaars J, et al. Molecular surveillance of nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in children vaccinated with conjugated polysaccharide pneumococcal vaccines. Sci Rep. 2016;6:23809.
2. Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. Eur Respir J. 2015;46(5):1407-16.
3. Kristensen M, van Lier A, Eilers R, McDonald SA, Opstelten W, van der Maas N, et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. Vaccine. 2016;34(7):942-9.
4. Schurink-van 't Klooster T, de Melker H. The National Immunisation Programme in the Netherlands: Surveillance and developments in 2015-2016. Bilthoven: RIVM; 2016. Report No.: 2016-0141.
5. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;372(12):1114-25.
6. Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. Vaccine. 1999;17 Suppl 1:S85-90.
7. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154(23):2666-77.
8. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. Lancet Infect Dis. 2003;3(2):71-8.
9. 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(4):353-63.
10. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000422.
11. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med. 2003;348(18):1747-55.
12. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. Vaccine. 2014;32(20):2364-74.
13. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2013;31(35):3585-93.
14. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. Vaccine. 2013;31(35):3577-84.
15. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, Penzes J, Juergens C, Wenz A, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent

pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine*. 2011;29(32):5195-202.

16. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine*. 2015;33(2):327-32.

Geraadpleegde handboeken

- Rijkers, G.T. F.G.M. Kroese, C.G.M. Kallenberg, R.H.W.M. Derksen Leerboek immunologie 2016 Bohn Stafleu van Loghum EAN: [9789036802574 2016](#)
- Red Book 2018 <https://redbook.solutions.aap.org/>
- Brachman, Philip S., Abrutyn, Elias (Eds.) Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control 2009
- Pink Book CDC www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/