



DIENT EPIDEMIOLOGIE  
VAN INFECTIEZIEKTEN

# **INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN DIE VOORKOMEN KUNNEN WORDEN DOOR VACCINATIE**

Trends en Ontwikkelingen in België  
en de Gemeenschappen, 2012



INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN  
DIE VOORKOMEN KUNNEN  
WORDEN DOOR VACCINATIE

*Dit project werd gefinancierd door:*



*Wetenschap ten dienste van Volksgezondheid, Voedselveiligheid en Leefmilieu.*

Volksgezondheid en Surveillance | januari 2014 | Brussel, België

Intern referentienummer: 2014-003

Depotnummer of ISSN: D/2014/2505/03

## AUTEURS

**Martine SABBE<sup>1</sup>, Toon BRAEYE<sup>1</sup>, Didier HUE<sup>1</sup>, Tine GRAMMENS<sup>1</sup>, Sophie QUOILIN<sup>1</sup>**

## CO-AUTEURS (ALFABETISCHE VOLGORDE):

**Sophie BERTRAND<sup>2</sup>, Sophie BLUMENTAL<sup>3</sup>, Johan BOTS<sup>4</sup>, Pia COX<sup>5</sup>, Anne DEDISTE<sup>6</sup>, Koen DE SCHRIJVER<sup>7</sup>, Geneviève DUOFFRE<sup>1</sup>, Patrick GOUBAU<sup>8</sup>, Corinne HEYMANS<sup>6</sup>, Kris HUYGEN<sup>9</sup>, Veronik HUTSE<sup>10,11</sup>, Philippe LEPAGE<sup>3</sup>, Indra LININA<sup>1,12</sup>, Ruud MAK<sup>13</sup>, Sarah MOREELS<sup>14</sup>, Gaetan MUYLDERMANS<sup>1</sup>, Denis PIERARD<sup>15,16</sup>, Carole SCHIRVEL<sup>17</sup>, Béatrice SWENNEN<sup>18</sup>, Geert TOP<sup>13</sup>, Viviane VAN CASTEREN<sup>14</sup>, Steven VAN GUCHT<sup>10,11</sup>, Marc VAN RANST<sup>19,20,21</sup>, Jan VERHAEGEN<sup>22</sup>**

- 1 Dienst Epidemiologie van infectieziekten, operationele directie Volksgezondheid en Surveillance, WIV-ISP
- 2 Nationaal Referentie Centrum voor *Neisseria meningitidis*, Dienst Bacteriële ziekten, operationele directie Overdraagbare en besmettelijke ziekten, WIV-ISP
- 3 Dienst Infectiologie, Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola, Brussel
- 4 Dienst «Inspectie voor hygiëne» van de Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie van Brussel-Hoofdstad
- 5 Dienst Toezicht Volksgezondheid Provincie Vlaams-Brabant, Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid
- 6 Nationaal Referentie Centrum voor *Haemophilus influenzae*, Laboratoire Microbiologie, Laboratoire de la Porte de Hal – CHU St-Pierre
- 7 Dienst Toezicht Volksgezondheid Provincie Antwerpen, Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid
- 8 Voorzitter van het Comité voor de eliminatie van Mazelen en Rubella in België. Service de microbiologie, Département de biologie clinique et d'anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL
- 9 Nationaal Referentie Centrum voor *Bordetella pertussis* (associatie partner met het UZ Brussel), Dienst Immunologie, operationele directie Overdraagbare en besmettelijke ziekten, WIV-ISP
- 10 Nationaal Referentie Centrum voor Mazelenvirus en Rubellavirus, Dienst Virale ziekten, operationele directie Overdraagbare en besmettelijke ziekten, WIV-ISP
- 11 Nationaal Referentie Centrum voor virale hepatitis, Dienst Virale ziekten, operationele directie Overdraagbare en besmettelijke ziekten, WIV-ISP
- 12 European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Zweden
- 13 Infectieziektebestrijding en Vaccinaties, Toezicht Volksgezondheid, Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid
- 14 Dienst Gezondheidszorgonderzoek, operationele directie Volksgezondheid en Surveillance, WIV-ISP
- 15 Nationaal Referentie Centrum voor *Bordetella pertussis*, Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, Universitair Ziekenhuis Brussel
- 16 Nationaal Referentie Centrum voor *Corynebacterium diphtheriae*, Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, Universitair Ziekenhuis Brussel
- 17 Inspection d'hygiène, Direction Générale de la Santé, Fédération Wallonie-Bruxelles
- 18 PROVAC, Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles
- 19 Nationaal Referentie Centrum voor Enteroviruses inclusief poliovirus en parechovirus, Departement Laboratoriumgeneeskunde – Laboratorium voor Klinische Virologie, UZ Leuven/KU Leuven
- 20 Nationaal Referentie Centrum voor Rotavirus, Departement Laboratoriumgeneeskunde – Laboratorium voor Klinische Virologie, UZ Leuven/KU Leuven
- 21 Voorzitter van het Belgisch Certificatie Comité (BCC) voor de Eradicatie van Poliomyelitis. Departement Laboratoriumgeneeskunde – Laboratorium voor Klinische Virologie, UZ Leuven/KU Leuven
- 22 Nationaal Referentie Centrum voor invasieve *Streptococcus pneumoniae*, Departement Laboratoriumgeneeskunde – Microbiologie, UZ Leuven/KU Leuven

**Contact**

Dr. Martine Sabbe  
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid  
Volksgezondheid en Surveillance  
Juliette Wytsmanstraat 14  
1050 Brussel  
België  
Tel: +32 2 642 57 47  
Email: [martine.sabbe@wiv-isp.be](mailto:martine.sabbe@wiv-isp.be)

Dit document is beschikbaar op de website van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid  
[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

**Dankwoord**

De dienst Epidemiologie van Infectieziekten van het WIV-ISP dankt alle artsen en microbiologen die bijgedragen hebben tot de aanlevering van de gegevens.

Dank aan de artsen infectieziektenbestrijding van de Gemeenschappen en de leden van het Belgisch Certificatie Comité (BCC) voor de Eradicatie van poliomyelitis, het Comité voor de eliminatie van mazelen en rubella in België, het comité PediSurv en het Comité Invasieve Pneumokokken Infecties bij kinderen.

**Lay-out**

Nathalie da Costa Maya, Centre de Diffusion de la Culture Sanitaire asbl

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2014  
Verantwoordelijke uitgever: Dr. Johan Peeters  
Intern referentienummer: 2014-003  
Depotnummer of ISSN: D/2014/2505/03

[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

# INHOUDSTAFEL

LIJST AFKORTINGEN	6
SAMENVATTING	7
<b>HOOFDSTUK 1. SURVEILLANCE METHODOLOGIE</b>	<b>11</b>
Verplichte melding	11
Peillaboratoria	12
Huisartsenpeilpraktijken	12
Referentielaboratoria en de Nationale Referentiecentra voor humane microbiologie	12
PediSurv	13
<b>HOOFDSTUK 2. INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN DIE VOORKOMEN KUNNEN WORDEN DOOR VACCINATIE</b>	<b>15</b>
Poliomyelitis	15
Difterie	20
Kinkhoest	23
<i>Haemophilus influenzae</i>	33
Meningokokken infecties	38
Mazelen	46
BOF	52
Rubella	59
Rotavirus	65
Invasieve pneumokokkeninfecties	69
Andere infecties	75
<b>HOOFDSTUK 3. MOGELIJKE KANDIDAAT VACCINS</b>	<b>77</b>
<b>HOOFDSTUK 4. VACCINATIEGRAAD</b>	<b>85</b>
<b>HOOFDSTUK 5. VACCINATIEADVIES EN BELEID IN BELGIË</b>	<b>87</b>
BIJLAGEN	89
Bijlage 1. Alfabetisch lijst van relevante websites	89
Bijlage 2. Samenstelling begeleidingscomités, 2012	90
REFERENTIES	92

# LIJST AFKORTINGEN

AFP	Acute Flaccid Paralysis – Acute slappe verlamming
BCC	Belgisch Certificatie Comité voor de eradicatie van poliomyelitis
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA
CLB	Centrum voor Leerlingen Begeleiding
CMV	Cytomegalovirus
CRS	Congenitaal Rubella Syndroom
DTP	Difterie-Tetanus-Pertussis
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
Euvac.Net	European Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Diseases
HBV	Hepatitis B virus
HGR	Hoge Gezondheidsraad
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
HPV	Humaan Papilloma Virus
IPD	Invasieve Pneumokokkeninfecties
IPV	Inactivated Poliovirus Vaccine
KCE	Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MBR	Mazelen-Bof-Rubella
MenC	Meningokok C
NRC	Nationaal Referentiecentrum voor humane microbiologie
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (OESO: Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling)
ONE	Office de la Naissance et de l'Enfance (Franse Gemeenschap)
OPV	Oraal Polio Vaccin
PCV	Pneumococcal Conjugated Vaccine
PediSurv	Pediatric Surveillance – Surveillancesysteem van pediatrie infectieuze aandoeningen
PSE	Promotion de la santé à l'école (Diensten voor de promotie van gezondheid op school, Franse Gemeenschap)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Nederland
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RSV	Respiratoir Syncytiaal Virus
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase chain reaction
WGO	Wereld Gezondheidsorganisatie
WIV-ISP	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
WPV	Wild Polio Virus



# SAMENVATTING

## INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN DIE VOORKOMEN KUNNEN WORDEN DOOR VACCINATIE – TRENDS EN ONTWIKKELINGEN IN BELGIË EN DE GEMEENSCHAPPEN, 2012

Dit rapport geeft een overzicht van de mate waarin infectieziekten waartegen kinderen gevaccineerd worden voorkwamen in 2012. We raadpleegden verschillende informatiebronnen om de impact van vaccinatie op te volgen, zoals de verplichte meldingen, gegevens van Peillaboratoria, Nationale Referentiecentra en surveillancenetwerken van kinderartsen of huisartsen. Waar mogelijk worden naast nationale cijfers ook gegevens gerapporteerd op het niveau van de gemeenschappen.

Er is een duidelijke trend naar een verbeterde controle van infectieziekten die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Ziekten zoals **difterie, tetanus, polio, *Haemophilus influenzae* type b, rubella en meningokokken serogroep C** komen niet of maar weinig meer voor. Het aantal gevallen van **mazelen, rotavirus** infecties en van **invasieve pneumokokkeninfecties** nam aanzienlijk af.

Sinds veralgemeende vaccinatie met het mazelen-bof-rubella vaccin daalde de incidentie van deze ziekten aanzienlijk. In 2012 vond echter een uitbraak van **bof** plaats die vooral jongvolwassenen in de studentensteden trof. De meerderheid was één of twee maal gevaccineerd. Om deze uitbraak terug te dringen is het noodzakelijk om (onder het huidige vaccin) de vaccinatiegraad voldoende hoog te houden, net omwille van de lagere vaccinatie effectiviteit.

Voor **kinkhoest** werd in 2012 ook een sterke stijging vastgesteld in vergelijking met de voorbije jaren. Zuigelingen zijn nog steeds de meest getroffen groep, maar de toename deed zich vooral voor in de oudere leeftijdsgroepen. Om de meest kwetsbare groep te beschermen beveelt de Hoge Gezondheidsraad daarom naast de cocoon vaccinatie sinds augustus 2013 ook kinkhoestvaccinatie aan bij iedere zwangerschap.

Bij kinderen zijn de serotypes die vervat zijn in het 7-valente **pneumokokken** vaccin zo goed als verdwenen. In 2011 werd overgeschakeld van het 7-valente pneumokokken vaccin naar het 13-valente vaccin. Sinds 1 juli 2011 werd dit vaccin gebruikt in de vaccinatiecampagnes van de Vlaamse Gemeenschap. In de Franse Gemeenschap schakelde men op 1 september 2011 over naar het 13-valente vaccin. In 2012 werd een duidelijke daling gezien van gevallen van invasieve pneumokokken infecties veroorzaakt door serotypes vervat in het 13-valente vaccin. In de leeftijdsgroep < 1 jaar werd een daling opgemerkt van 70 % in vergelijking met 2011.

Sinds de introductie van de vaccinatie tegen **meningokokken C** (2001-2002) daalde het aantal gevallen drastisch. In 2012 werden in Vlaanderen 6 gevallen van meningokokken C gerapporteerd, in Wallonië nog 12 gevallen en in Brussel 3 gevallen. Deze verschillen zijn waarschijnlijk te wijten aan een verschil in vaccinatiecampagne in de gemeenschappen waarbij andere leeftijdsgroepen werden gekozen.

Sinds januari 2007 beveelt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie tegen **rotavirus** aan. Deze vaccins zijn echter niet opgenomen in het basisvaccinatieschema van de gemeenschappen, maar worden wel gedeeltelijk terugbetaald door het RIZIV. Sindsdien is een aanzienlijke daling van het aantal laboratorium bevestigde gevallen van rotavirus te observeren, tegelijk met een 4 à 6 weken later optreden van de piekincidentie in de loop van het jaar. Ook werd een daling waargenomen van het aantal hospitaalopnames sinds het vaccin werd aanbevolen.

Sinds september 2009 implementeerde men in België de systematische vaccinatie tegen **hepatitis B** van twee groepen van kinderen, nl. zuigelingen en preadolescenten (11-12 jaar). Deze systematische vaccinatiestrategie werd gekozen omdat dit het meest kosteneffectief is om progressief de bevolking te beschermen. Naast de vaccinatie van zuigelingen werden in de Vlaamse Gemeenschap de kinderen van het eerste jaar secundair onderwijs gevaccineerd, in de Franse Gemeenschap werden leerlingen van het zesde leerjaar gevaccineerd. Het aantal meldingen van acute Hepatitis B in de Vlaamse Gemeenschap daalde met 33 % (van 64 naar 43 meldingen) tussen 2010 en 2012.

De **vaccinatiegraad** wordt opgevolgd aan de hand van vaccinatiegraadstudies door de Vlaamse en Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest, met de meest recente studies uitgevoerd in 2012. Hieruit blijkt een stijging van vaccinatiegraad voor alle vaccins die deel uitmaken van de vaccinatieprogramma's sinds de eerste vaccinatiegraadmetingen. De vaccinatiegraad voor de derde dosis van het difterie-tetanus-pertussis vaccin in België (gewogen gemiddelde op basis van de gegevens van Vlaanderen, Brussel en Wallonië) wordt momenteel geschat op 98,9 % en behoort hiermee tot de hoogste in Europa.

Continue surveillance op het vlak van ziektelast, vaccinatiegraad en seroprevalentie blijft nodig om het vaccinatiebeleid te onderbouwen en het vaccinatieschema te optimaliseren. De meer recente vaccins, die bescherming bieden tegen bepaalde serogroepen of serotypes, zorgen voor een toenemende complexiteit om de impact van vaccinatie op te volgen. Verbeterde surveillance is dan ook essentieel om veranderingen in klinische presentatie of serotype op te volgen.

### Toekomstige kandidaat vaccins

Verschillende vaccins kunnen mogelijks opgenomen worden in het vaccinatieschema.

Het al dan niet veralgemeend vaccineren tegen **varicella** en **herpes zoster** werd eind 2010 geëvalueerd door het Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Een veralgemeende vaccinatie tegen varicella kon niet aanbevolen worden, gezien het aantal gevallen van zona hierdoor tijdelijk zou kunnen toenemen. Bovendien bestaat er onzekerheid of een voldoende hoge vaccinatiegraad kan verkregen worden. Ook vaccinatie van volwassenen tegen zona werd niet kosteneffectief bevonden. Surveillance gegevens op basis van de gegevens van de Huisartsenpeilpraktijken tonen jaarlijkse fluctuaties maar geen opvallende veranderingen in de epidemiologie van varicella en herpes zoster.

In 2012 vertegenwoordigden infecties met **meningokokken serogroep B** het grootste aandeel van de invasieve meningokokken infecties in België. De incidentie van meningokokken B infecties stabiliseerde sinds 2008 na een dalende trend sinds 1999. Een vaccin tegen B meningokokken werd door het EMA geregistreerd in 2013.

Universele vaccinatie tegen **hepatitis A** op de leeftijd van 1 jaar werd niet kosteneffectief bevonden door het Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Vaccinatie zou het meest kosteneffectief zijn bij kinderen van 1 tot 12 jaar die op reis gaan naar gebieden die hoog-endemisch zijn voor hepatitis A.



# HOOFDSTUK 1.

## SURVEILLANCE METHODOLOGIE

### Verplichte melding

Artsen zijn verplicht om, bij vermoeden of vaststelling van een aantal infectieziekten, melding te doen bij de bevoegde diensten. Voor Brussel is dit de gezondheidsinspectie van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. Voor Vlaanderen zijn dit de diensten Infectieziektenbestrijding van de Vlaamse Overheid (1). Voor Wallonië is dit de gezondheidsinspectie van de Franse Gemeenschap. Sinds 2007 beschikt de Franse Gemeenschap naast de meldingen via telefoon en fax over een elektronisch systeem om deze meldingen te kunnen doen: “MATRA” (Maladies Transmissibles) (2). Sinds 2010 is deze toepassing beschikbaar onder de naam “MATRA-Bru” in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (3). In Vlaanderen gebeurt de registratie bij de dienst Infectieziektebestrijding van Toezicht Volksgezondheid in de verschillende provincies.

Er zijn verschillen tussen de gewesten welke aandoeningen verplicht te melden zijn. Wat de infectieziekten die voorkomen kunnen worden door vaccinatie betreft, worden deze opgelijst in Tabel 1.

**Tabel 1 | Infectieziekten die voorkomen kunnen worden door vaccinatie en meldingsplicht volgens gewest, status 2012 (1-3)**

Pathogeen	Brussels Hoofdstedelijk Gewest	Vlaamse Gemeenschap	Franse Gemeenschap
Bof	x	x <sup>(1)</sup>	x <sup>(1)</sup>
Difterie	x	x	x
<i>Haemophilus influenzae</i> (invasieve infecties)	x (alle types)	x (type B)	x (alle types)
Hepatitis A	x	x	x
Hepatitis B (acute gevallen)	x	x	x
Mazelen	x	x	x
Meningokokken (invasieve infecties)	x	x	x
Pertussis (kinkhoest)	x	x	x
Pneumokokken (invasieve infecties)			
Poliomyelitis	x	x	x
Rubella	x		
Rubella congenitaal			x
Tetanus			
Varicella			
Herpes zoster			

1 Tijdelijke verplichte melding van 16/06/2012 tot eind oktober 2013 in de Vlaamse Gemeenschap en sinds september 2012 in de Franse Gemeenschap

### Peillaboratoria

In 1983 werden verschillende laboratoria voor microbiologie samengebracht in een netwerk. Het WIV-ISP coördineert dit netwerk van Peillaboratoria. Van deze laboratoria zijn 77 % ziekenhuislaboratoria en 23 % zijn privé-laboratoria. De deelname gebeurt op vrijwillige basis. De Peillaboratoria registreren infecties ter hoogte van de luchtwegen, het centraal zenuwstelsel, gastro-intestinale infecties, geïmporteerde infecties, seksueel overdraagbare infecties en zoönosen (4).

Het netwerk van Peillaboratoria zou tussen de 50-80 % van alle laboratorium diagnoses vertegenwoordigen (5;6). In Vlaanderen nemen 55 van de 94 laboratoria deel (59 %), in Brussel 12 van de 15 (80 %) en in Wallonië 34 van de 65 (52 %).

### Huisartsenpeilpraktijken

Het netwerk van de Huisartsenpeilpraktijken werd in 1979 opgericht en verzamelt morbiditeitgegevens over zowel infectieziekten als niet-infectieuze aandoeningen in Vlaanderen, Wallonië en Brussel. De jaarlijkse registratieprogramma's omvatten telkens een 8-tal gezondheidsproblemen, en deze kunnen variëren van jaar tot jaar. Sommige thema's worden langer behouden om de incidentie op te volgen. Het netwerk geeft o.a. wekelijks het aantal gevallen door van griep, acute luchtweginfecties, varicella en herpes zoster infecties (7;8).

### Referentielaboratoria en de Nationale Referentiecentra voor humane microbiologie

Het netwerk van Referentielaboratoria bestaat uit één of meerdere Referentielaboratoria voor welbepaalde pathogene agentia. De Referentielaboratoria werken vooral op stammen die zij verkrijgen vanuit andere laboratoria, inclusief vanuit de Peillaboratoria. Hierop gebeurt verdere typering en bevestiging van het pathogeen. Afhankelijk van de pathogene agentia die worden opgevolgd doen de Referentielabo's aan serotypering, onderzoek van antigenen en onderzoek van resistentie en andere parameters. Opvolging van fenotype en/of genotype van de stammen blijft noodzakelijk om informatie te verzamelen over het opkomen van bepaalde (sub)types. Deze kunnen meer virulent zijn of vaccinatie kan hierdoor minder beschermend zijn.

In het verleden vervulden meerdere laboratoria in België deze referentie-activiteiten op vrijwillige basis. Aan 40 geselecteerde pathogenen of groepen van pathogenen werd een Nationaal Referentiecentrum (NRC), bestaande uit één of meerdere laboratoria, toegekend volgens een procedure beschreven in het Koninklijk Besluit van 9/2/2011 (9). Dit KB beschrijft eveneens het legale en financiële kader waarbinnen de NRC's functioneren (10). In Tabel 2 worden de pathogenen die voorkomen kunnen worden door vaccinatie en waarvoor een NRC werd erkend opgelijst.

**Tabel 2 |** Lijst van pathogenen die opgenomen zijn in het basisvaccinatie-schema van de Hoge Gezondheidsraad en waarvoor een NRC werd erkend, 2012

Pathogenen
<i>Bordetella pertussis</i> (Kinkhoest)
Congenital infecties: rubella
<i>Haemophilus influenzae</i>
Hepatitis B, C, D and E virussen
Mazelen virus + rubella
<i>Neisseria meningitidis</i>
Rotavirus
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (invasieve)

### PediSurv

In oktober 2002 werd een surveillancesysteem van enkele zeldzame infectieziekten bij kinderen opgericht “PediSurv” (11). De aanleiding hiervoor was de nood aan gegevens over de opvolging van polio, mazelen en rubella in het kader van de eradicatie en eliminatie doelstellingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Momenteel worden via PediSurv volgende aandoeningen opgevolgd: acute slappe verlamming, mazelen, bof, het congenitaal rubella syndroom, invasieve pneumokokken infecties en het hemolytisch uremisch syndroom. In november 2011 werd van start gegaan met een surveillance van hospitalisatie wegens varicella, met het Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola (UKZKF) als hoofdonderzoeker.

Aan deze surveillance nemen ongeveer 480 kinderartsen en 320 huisartsen (enkel uit Brussel) deel. Ze rapporteren maandelijks via internet of brief. Deze surveillance wordt aangevuld met gegevens over bevestigde gevallen via het NRC en gevallen die gemeld worden bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen.





# HOOFDSTUK 2.

## INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN DIE VOORKOMEN KUNNEN WORDEN DOOR VACCINATIE

### POLIOMYELITIS

D. Hue, M. Sabbe, M. Van Ranst

#### Hoofdpunten

- Zolang het poliovirus niet is uitgeroeid, lopen niet-gevaccineerde kinderen uit om het even welk land het risico om kinderverlamming te krijgen.
- De surveillance van acute slappe verlamming (AFP, Acute Flaccid Paralysis) bij kinderen onder de 15 jaar blijft de pijler om bij de Wereldgezondheidsorganisatie aan te tonen dat er geen poliovirus circuleert in België.
- De kwaliteit van de surveillance van AFP is echter niet voldoende: in 2012 werden slechts vijf gevallen gemeld via het pediatrische surveillancenetwerk PediSurv, terwijl een jaarlijks aantal van 18 gevallen wordt verwacht in België. Dat kan worden verklaard door het niet-exhaustieve karakter van het surveillancenetwerk.
- In 2012 werd in België via het systeem van verplichte melding geen enkel geval van poliomyelitis geregistreerd. Het laatste geval van niet-geïmporteerde poliomyelitis dateert van 1979.
- Sinds 2012 staat India niet meer op de lijst van endemische landen.

#### INLEIDING

Sinds de lancering van het wereldwijde initiatief voor de uitroeiing van poliomyelitis veroorzaakt door het wilde poliovirus (WPV), is het aantal endemische landen gedaald van 125 in 1988 naar 3 in 2012 (Afghanistan, Nigeria en Pakistan). In 2012 werd bevestigd dat India niet langer endemisch is. Het uitroeidoel van het jaar 2000 moest achtereenvolgens worden uitgesteld tot 2005, daarna tot 2010 en nu tot 2018. Dat komt door de verspreiding van gevallen uit endemische landen die soms een nieuwe overdracht kunnen veroorzaken (12).

In 2010 werden zeven landen opnieuw besmet, waarvan twee met grote epidemische uitbraken: Congo-Brazzaville en, in de Europese regio van de WGO, Tadzjikistan (457 bevestigde gevallen van polio (type 1) en meer dan 700 gevallen van acute slappe verlamming waaronder 29 doden), van waaruit

gevallen zich verspreidden naar andere Centraal-Aziatische landen maar ook, voor de eerste keer sinds 1997, naar de Russische Federatie. In de jaren 2011 en 2012 nam het aantal geregistreerde WPV-gevallen wereldwijd af van 647 naar 223 (13). Anderzijds onderstrepen de uitbraken veroorzaakt door het circuleren van virussen afgeleid van het poliovirus Sabin die virulent zijn geworden door genetische mutatie, dat we zeer alert moeten blijven en voor deze haarden dezelfde internationale aanbevelingen moeten toepassen die oorspronkelijk werden opgesteld voor WPV. Het aanhoudende risico op de verspreiding van poliovirussen uit deze landen naar landen waar polio was uitgeroeid, waaronder België, mag niet uit het oog worden verloren. Het lijkt vroeg om vandaag een mogelijke datum naar voren te schuiven voor een totale stopzetting van vaccinaties als gevolg van een wereldwijde uitroeiing. Sinds 2002, na de onderbreking van de circulatie van het wilde virus heeft Europa zijn «poliovrije» status behouden, en dat ondanks de grote uitbraak in Tadzjikistan in 2010.

In 2012 zijn er geen gevallen gemeld van poliomyelitis in België, noch via het PediSurv-netwerk noch via de verplichte melding. Het laatste geval van niet-geïmporteerde poliomyelitis dateert van 1979 en het laatste geïmporteerde geval van 1989. Het Koninklijk Besluit van 26 oktober 1966 maakte de vaccinatie tegen polio verplicht (14).

## METHODE

Om het WGO-certificaat van eradicatiestatus te verkrijgen, moeten alle landen van de regio aantonen dat er geen wild poliovirus meer circuleert in hun land, dat er een doeltreffend surveillancesysteem bestaat voor de opsporing van vermoedelijke gevallen van polio, en dat er geen gevaar is voor de overdracht van polio uit een laboratorium (ingeperkt gebruik).

Om te voldoen aan de eisen van de WGO werd in 1998 het Belgisch Certificatie Comité (BCC) voor de eradicatie van poliomyelitis opgericht. Het comité heeft inmiddels aangetoond dat België voldoet aan de criteria van een poliovrij land en staat in voor de follow-up van dit certificaat.

Zolang het wilde poliovirus nog circuleert in een aantal landen van de wereld, moet elk poliovrij land, en dus ook België, een surveillancesysteem hebben waarmee een mogelijk geval van geïmporteerde poliomyelitis snel kan worden geïdentificeerd. De gouden standaard volgens de WGO is **de surveillance van acute slappe verlamming (AFP)**. Deze surveillance bestaat uit de registratie van alle gevallen van AFP bij kinderen, bij wie een infectie door een poliovirus werd uitgesloten op basis van een stoelgangonderzoek voor een adequate virologische diagnose van polio.

**De gevoeligheid** wordt uitgedrukt door de «non-polio AFP rate», dat wil zeggen het aantal AFP-gevallen veroorzaakt door een andere ziekte dan polio, per 100.000 kinderen jonger dan 15 jaar. In niet-endemische landen voor polio

wordt een non-polio AFP rate van minimaal 1 geval per 100.000 kinderen jonger dan 15 jaar verwacht, wat in België neerkomt op ongeveer 18 gevallen per jaar. Dat wil zeggen dat een eventueel geïmporteerd geval van polio gedetecteerd zou worden.

**Een adequate virologische diagnose** bestaat uit het zoeken naar de aanwezigheid van het poliovirus in twee stoelgangstalen, af te nemen binnen de 14 dagen na het begin van de verlamming en met ten minste 24 uur interval tussen de twee staalafnames.

Polio en elk vermoeden van polio zijn gevallen die in de Vlaamse Gemeenschap, de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest verplicht te melden zijn. In België wordt de AFP-surveillance sinds 2003 uitgevoerd door het peilnetwerk van kinderartsen «PediSurv». Het omvat ongeveer 40 % van de Belgische kinderartsen.

De virologische surveillance wordt uitgevoerd door het Nationaal Referentiecentrum (NRC) gevestigd in het UZLeuven (15).

## RESULTATEN

In 2012 heeft het surveillancenetwerk PediSurv in België 5 gevallen van AFP gemeld bij kinderen onder de 15 jaar. Voor 4 gevallen werd het Syndroom van Guillain-Barré vastgesteld. Het andere was een geval van het syndroom van Miller-Fisher. Het systeem van verplichte melding heeft geen gevallen van polio gemeld en in 2012 werd geen poliovirus ontdekt via virologische surveillance. Tabel 3 toont de verdeling van gerapporteerde gevallen in België.

De non-polio AFP rate in 2012 bedroeg 0,28/100.000 kinderen jonger dan 15 jaar. Dat betekent dat 28 % van het minimale aantal jaarlijkse verwachte gevallen van AFP werd gemeld (door de WGO aanbevolen verhouding: 80 %). Tabel 4 toont de indicatoren die worden gebruikt voor de evaluatie van de surveillancekwaliteit.

**Tabel 3 | Aantal verwachte/gerapporteerde gevallen van acute slappe verlamming (AFP) per provincie, België, 2012 (PediSurv, WIV-ISP)**

Provincie/Regio	Bevolking < 15 jaar	Verwacht aantal gevallen van AFP	Gemeld aantal gevallen van AFP
ANTWERPEN	281 125	2,8	0
WAALS-BRABANT	68 799	0,7	0
BRUSSEL	193 281	1,9	1
HENEGOUWEN	228 499	2,3	1
LUIK	180 140	1,8	0
LIMBURG	129 656	1,3	0
LUXEMBURG	50 930	0,5	0
NAMEN	83 285	0,8	0
OOST-VLAANDEREN	227 349	2,3	1
VLAAMS-BRABANT	178 711	1,8	0
WEST-VLAANDEREN	176 822	1,8	2
Totaal	1 798 597	18,0	5

**Tabel 4 | Evolutie van de kwaliteitsindicatoren voor surveillance van acute slappe verlamming (AFP), België, 2003-2012 (PediSurv, WIV-ISP)**

Jaar	Non-polio AFP-rate	Aantal geregistreerde gevallen van AFP	% gevallen van AFP met ten minste 1 stoelgangstaal	% gevallen van AFP met ten minste 2 stoelgang-stalen	Non-polio AFP-index*
2012	0,28	5	0 %	0 %	0
2011	0,18	3	0 %	0 %	0
2010	0,22	4	25 %	0 %	0
2009	0,35	6	33 %	0 %	0
2008	0,18	3	33 %	0 %	0
2007	0,5	9	22 %	0 %	0
2006	0,35	6	17 %	17 %	0,06
2005	0,22	4	0 %	0 %	0
2004	0,5	9	22 %	0 %	0
2003	0,06	1	0 %	0 %	0
* Non-polio AFP-rate x % gevallen met 2 stoelgangstalen					

## DISCUSSIE

Met 3 AFP-gevallen gemeld in 2011 en 5 gevallen in 2012 blijft de non-polio AFP-rate min of meer stabiel ten opzichte van de voorgaande jaren. Volgens de WGO-criteria staat, door het ontbreken van twee stoelgangstalen per AFP-geval (waarmee de aanwezigheid van het poliovirus kan worden uitgesloten), de non-polio AFP-index echter weer op nul, terwijl door de WGO wordt aanbevolen dat minstens 80 % van de AFP gevallen een adequate virologische diagnose ondergaan. De non-polio AFP-rate is ook te laag (minder dan 1/100.000 kinderen jonger dan 15 jaar) om aan de kwaliteitscriteria voor surveillance te voldoen. De kwaliteit van de surveillance – de gevoeligheid en virologische diagnostiek – blijft dus onvoldoende om een eventueel geïmporteerd geval van AFP dat te wijten is aan het wilde poliovirus, in België te detecteren.

Er blijft een noodzaak bestaan om de bestaande surveillance te versterken en andere vormen van surveillance in te voeren om de follow-up van de poliovrije status in België te verzekeren. Een van de aanbevelingen van het BCC is de ontwikkeling van de surveillance van de omgeving (via afvalwater) en van de circulerende enterovirussen door het NRC. Ondertussen moet de AFP-surveillance via het peilnetwerk PediSurv worden versterkt en voortgezet.

Dankzij een zeer hoge vaccinatiegraad voor polio is het risico op verspreiding van het poliovirus als gevolg van een mogelijke import zeer laag. Volgens de laatste studies in 2012 is de dekking voor het vaccin IPV3 uitstekend met voor Brussel, Vlaanderen en Wallonië respectievelijk een vaccinatiegraad van 98,7 %, 98,9 % en 99,2 % (16-18).

Risicogroepen in België zijn asielzoekers uit getroffen landen en zigeuners. Vanwege het toenemende aantal asielzoekers in 2011 uit gebieden met actieve retransmissie heeft het BCC dit risico aan Fedasil gemeld.

In 2012 is het aantal asielzoekers gedaald ten opzichte van 2011, van 8.877 tot 7.892 (19).

Elke arts wordt aangespoord om voor elk geval van AFP bij een kind jonger dan 15 jaar 2 stoelgangstalen af te nemen voor het uitsluiten van een enterovirus-infectie. Ook wordt gevraagd om alle gevallen van AFP zo snel mogelijk te melden aan de bevoegde diensten van de gemeenschappen en via het PediSurv-netwerk.

## DIFTERIE

D. Hue, D. Pierard

### Hoofdpunten

- Difterie is aanzienlijk verminderd in Europa, maar circuleert nog steeds. Het komt vooral voor in de vorm van sporadische geïmporteerde gevallen met *C. diphtheriae* en inheemse gevallen met *C. ulcerans* van zoönotische oorsprong.
- De vaccinatiegraad voor DTP3 bedroeg meer dan 95 % in de Gemeenschappen en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest, volgens de laatste studies uit 2012.
- Het risico op een epidemie in België is minimaal. De import van gevallen uit endemische landen komt nog altijd voor:
  - Twee gevallen van cutane difterie werden gemeld in België in 2012: een geval met *C. ulcerans* (tox+) bij een oudere dame met vermoeden van zoönotische oorsprong, en een geval van *C. diphtheriae* (zonder informatie over het toxinegen) bij een jong meisje, na een reis naar Thailand.

Momenteel is er in België geen anti-toxine beschikbaar.

### INLEIDING

Het voorkomen in Europa van verscheidene gevallen van geïmporteerde difterie met *Corynebacterium diphtheriae* en vooral de opkomst van inheemse gevallen van difterie met *Corynebacterium ulcerans* via zoönotische transmissie tijdens de afgelopen jaren, weerspiegelt een aanhoudende circulatie van de bacil.

De ernst van difterie is gebonden aan de productie van min of meer uitgebreide valse membranen en de verspreiding van de difterietoxine (tox+) met myocardiaal en neurologisch tropisme. De klinische presentaties van de infectie met *C. diphtheriae* of *C. ulcerans* (tox+) zijn identiek en betreffen meestal neus-keel-oor (NKO) of de huid (cutane difterie). De transmissie gebeurt via directe aërogene weg en in zeldzame gevallen via huidletsels (zweren, wonden ...). Cutane difterieën zijn doorgaans geïmporteerde infecties voor wat *C. diphtheriae* betreft, terwijl in ontwikkelde landen deze soms verworven zijn via dierlijke reservoirs voor wat *C. ulcerans* betreft, waarbij ze vooral opduiken bij zwakte of slechte hygiëne (20).

De WGO heeft in 2012 wereldwijd 4.489 gevallen van difterie gemeld, en naar schatting 2.500 sterfgevallen in 2011 (21). In **Oost-Europa** werd Rusland getroffen door een enorme epidemie in twee golven: de eerste, kleinschalige, in 1982-1983, die vooral kinderen trof, en de tweede in 1990 bij een meerderheid van volwassenen. De epidemie bereikte een hoogtepunt in 1995 met ongeveer 50.000 gemelde gevallen per jaar (22). De situatie is verbeterd, hoewel er nog steeds een circulatie is van *C. diphtheriae*, namelijk in Rusland, Oekraïne en Letland (23).

De afgelopen 10 jaar werden in de landen van **West-Europa** maar enkele sporadische, meestal geïmporteerde gevallen gemeld met *C. diphtheriae*, maar ook inheemse gevallen met *C. ulcerans* (24;25). Een recent geval van inheemse besmetting met *C. diphtheriae* werd beschreven in het Verenigd Koninkrijk (26).

**In Frankrijk** werden, na een afwezigheid van gemelde gevallen van difterie veroorzaakt door *C. diphtheriae* tussen 1989 (laatste inheemse geval) en 2001, 9 gevallen gemeld met *C. diphtheriae* (tox+) tussen 2002 en 2012, allemaal geïmporteerd met uitzondering van een asymptomatische drager. Tussen 2003 en 2012 werden 22 gevallen van *C. ulcerans* (tox+) gemeld. Van deze 22 personen waren er 16 die een huisdier hadden of in contact waren geweest met huisdieren (20).

**In België** werd in 1959 een algemene vaccinatie tegen difterie ingevoerd. De surveillance van difterie steunt op de verplichte melding van gevallen. De gevalsdefinitie, tot dan beperkt tot de identificatie van de toxinogene *C. diphtheriae*, werd in 2008 door het ECDC uitgebreid naar toxinogene *C. ulcerans*. Deze gevalsdefinitie gaat niet om niet-toxine-producerende stammen. De laatste grote Belgische epidemie van *C. diphtheriae* gaat terug tot de jaren '40 (16.000 gevallen in 1943). Veralgemeende vaccinatie heeft het aantal gevallen en sterfgevallen doen teruglopen. Het laatste gemelde geval van difterie dateert uit 1993 na een reis naar Moskou (27). Van 2000 tot 2011 werd geen enkele toxinogene stam met *C. diphtheriae* bevestigd door het referentielaboratorium. Enkel de jaarlijkse identificatie van enkele atoxinogene stammen werd bevestigd.

Alle landen van de Europese Unie hebben informatie gegeven over hun surveillancesysteem voor difterie en hun vermogen om gegevens te verzamelen na de melding van een geval (28). Deze gegevens worden sinds februari 2011 verzameld door het European Diphtheria Surveillance Network (EDSN), voorheen het DipNet-netwerk.

## METHODE

Difterie is een ziekte die moet worden aangegeven in de Vlaamse Gemeenschap, in de Franse Gemeenschap en in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest.

De kweek is essentieel voor de bevestiging van de diagnose van difterie. De staalname moet zo snel mogelijk worden uitgevoerd in geval van een vermoeden van difterie, zelfs als een antibiotische behandeling reeds is opgestart. *C. diphtheriae* kan ook worden geïsoleerd uit huidletsels. De meeste huidisolaten zijn niet-toxinogeen. Het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor *Corynebacterium* in het UZ Brussel biedt de kweek aan en de detectie van dragers van *C. diphtheriae* in het kader van een contactonderzoek met een indexgeval. Biochemische tests zijn nodig voor de identificatie van de subtypes van *C. diphtheriae*.

## RESULTATEN

In 2012 werden twee gevallen van difterie gemeld (het laatste geïmporteerde geval dateerde van 1993). Het eerste geval was een geval van cutane difterie met *C. ulcerans* in de provincie Luik, bij een dame van 73 jaar die in orde was met vaccinatie (herhaling dTpa ontvangen in 2005) maar in slechte hygiënische omstandigheden leefde (29). De patiënte woonde met meerdere zwervkatten, wat een zoönotische oorsprong suggereert. Het andere geval betrof een meisje van 16 jaar (wonende in de provincie Vlaams-Brabant) na een verblijf in Thailand. De kweek van de huidbiopsie was positief voor *C. diphtheriae* (maar zonder informatie over het toxinegen). Ze was niet in orde met de herhalingsvaccinatie.

## DISCUSSIE

Dankzij vaccinatie is de incidentie van difterie sterk gedaald in België: ze daalde van 7.412 gevallen met 370 sterfgevallen tussen 1950 en 1959 naar slechts 3 gevallen voor de periode 1980-1989. Ons land vertoont een hoge vaccinatiegraad voor DTP3 bij kinderen met 98,7 % voor Brussel, 98,7 % voor Vlaanderen en 99,2 % voor Wallonië in 2012 (16-18). Difterie is een moeilijk te elimineren ziekte; het vaccin beschermt wel doeltreffend tegen de symptomen die te wijten zijn aan het toxine, maar verhindert de kolonisatie van de keel niet, zelfs niet bij gevaccineerde personen. Er bestaat dus een reële behoefte om deze bescherming te versterken door herhalingsvaccins tussen 14 en 16 jaar. De immuniteit wordt verkregen vanaf de tweede injectie bij kinderen en blijft minstens vijf jaar na de herhalingsvaccinatie aanhouden. Volgens een studie in 2006 in België werd de serobescherming tegen difterie ( $> 0,1$  IE/ml) slechts bereikt in 55,2 % van de algemene bevolking, maar bedroeg deze meer dan 70 % bij kinderen, wat voldoende zou moeten zijn om een groepsimmuniteit mogelijk te maken (30). Deze studie toont aan dat 20-45 % van de patiënten van 40 jaar en ouder geen detecteerbare antilichaamtiter heeft of een titer heeft die lager is dan de beschermende drempel van 0,1 IE/ml.

Bij een geïsoleerd geval moeten dringende maatregelen worden genomen met betrekking tot de contacten om de verspreiding van de bacterie te beperken. Het antitoxine voor difterie is niet beschikbaar in België en is niet op korte termijn, dat wil zeggen binnen de 48 uur, te verkrijgen (31). De snelle toediening binnen 48 uur is echter van cruciaal belang als men het risico op overlijden of latere gevolgen zoals myocarditis of neuritis wil vermijden.

Momenteel worden er slechts sporadisch gevallen waargenomen in Europa. De circulatie van de toxinogene stammen wordt echter nog waargenomen in alle regio's van de wereld en vormt daardoor een constante bedreiging voor de populatie met een laag serobeschermingsniveau. Recenter nog werd *C. ulcerans* steeds meer geïsoleerd als zoönotisch agens afkomstig van difterie bij huisdieren zoals honden of katten. Dat geeft aan dat de ziekte, die de laatste 20 jaar onder controle leek te zijn, nog steeds een bedreiging vormt (20).



### Hoofdpunten

- In 2012 werd via de **Peillaboratoria** melding gemaakt van 331 gevallen van pertussis. Dit is een sterke stijging in vergelijking met de voorbije jaren. De aantallen voor 2009, 2010 en 2011 waren respectievelijk 268, 179 en 140.
  - Zuigelingen zijn nog steeds de meest getroffen groep, 30 % van de pertussis slachtoffers is jonger dan 1 jaar (N=98). De hogere incidentie is evenwel vooral een gevolg van een absolute stijging van het aantal gevallen in oudere leeftijdsgroepen.
  - De meerderheid (64 %) van de gevallen komt nog steeds uit Vlaanderen (N=213).
  - De andere informatiebronnen (verplichte melding, Nationale Referentiecentra) bevestigen de stijging in het aantal pertussis gevallen.
- Bijkomende gegevens worden verzameld via de **Nationale Referentiecentra**.
  - PCR (Polymerase Chain Reaction) is nog steeds de voorkeursteknik voor zuigelingen, serologie is complementair aan deze techniek en toont aan dat *B. pertussis* nog altijd circuleert bij kinderen en volwassenen.
  - De genetische diversiteit van *B. pertussis* in België blijft de laatste jaren beperkt tot MLST5. De isolaten bezitten prn2.
  - In 2012 werden 20 gevallen van *B. parapertussis* vastgesteld.
- Voor 2012 werd een **incidentieschatting** gemaakt op basis van de gegevens van de verplichte melding, de Peillaboratoria en de Nationale Referentiecentra.
  - Voor België wordt de incidentie van pertussis geschat tussen 7,6/100.000 (alle in België geobserveerde gevallen) en 10,8/100.000 (op basis van capture-recapture modellering).

### INLEIDING

Kinkhoest, een bacteriële infectieziekte die veroorzaakt wordt door *Bordetella pertussis*, kent de laatste jaren een wisselende incidentie. Vaccinatie tegen kinkhoest begon eind jaren vijftig, begin jaren zestig van de 20ste eeuw. In 2001 werd het whole cell vaccin vervangen door een acellulair vaccin. Sinds de intrede van vaccinatie werd de ziekte gedurende een lange periode enkel sporadisch gezien. Begin 2000 was er in België een stijging van de incidentie tot een piek van 3,0/100.000 inwoners in 2007. De Hoge Gezondheidsraad besliste in 2009 om een boostervaccinatie op de leeftijd van 14 tot 15 jaar aan te bevelen (32). Ook aan volwassenen die geen herhalingsinenting dTpa hebben gekregen op 14-16 jaar, en die in contact komen met ongevaccineerde of onvolledig gevaccineerde zuigelingen (< 12 maanden) wordt, volgens het principe van de cocoonvaccinatie, ook vaccinatie aanbevolen sinds 2009. In 2012 was de vaccinatiegraad in Vlaanderen bij baby's van 18-24 maanden

98,7 % (3<sup>e</sup> dosis) en 93,0 % (4<sup>e</sup> dosis) (18). In het Brussels Hoofdstedelijk gewest was de vaccinatiegraad voor de 3<sup>e</sup> dosis 98,7 % en voor de 4<sup>e</sup> dosis 91,1 % in 2012 (17). De vaccinatiegraad in Wallonië was 99,2 % voor de 3<sup>e</sup> dosis en 90,4 % voor de 4<sup>e</sup> dosis in 2012 (16).

In 2012 werd in Vlaanderen voor de eerste maal de vaccinatiegraad van de cocoonvaccinatie bepaald. De cijfers gebaseerd op de officiële documenten verschillen sterk van de cijfers gebaseerd op herinnering. Voor moeders duiden documenten op een 16,7 % vaccinatiegraad en herinnering op 83,3 %. Bij vaders is dit 21,2 % en 78,8 % (18).

## METHODE

De surveillance van pertussis gebeurt op basis van data verzameld door het netwerk van Peillaboratoria en sinds 2011 door de Nationale Referentiecentra (NRC) in een consortium tussen het UZ Brussel (kweek en moleculaire diagnostiek) en ook in het Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (serodiagnostiek). Daarnaast is pertussis een verplicht te melden infectieziekte in de verschillende gemeenschappen.

Met behulp van de "capture-recapture"-techniek kan een schatting gemaakt worden van het aantal gevallen dat niet geregistreerd werd in een van de verschillende informatiebronnen. Op deze manier kan ook een totale incidentie berekend worden. De capture-recapture techniek vergelijkt het aantal gemeenschappelijke gevallen (op basis van postcode, geboortedatum en geslacht) in de verschillende bronnen en berekent via loglineaire modellering de gevallen die niet geregistreerd worden en dus in geen enkele bron voorkomen. Het R-pakket Rcapture werd gebruikt voor de analyse (33).

## RESULTATEN

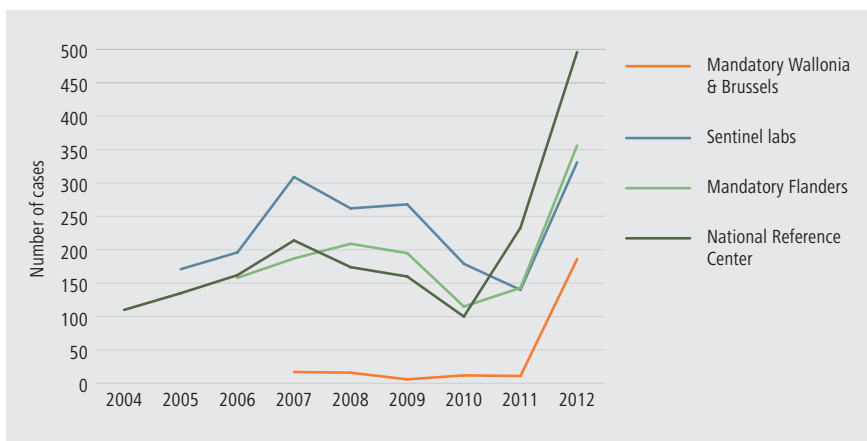
### Epidemiologische beschrijving (tijd, plaats, persoon)

Het netwerk van Peillaboratoria registreerde 331 unieke gevallen van pertussis. Dit is hoger dan de vorige piek in 2007 (N=309). Deze stijging is ook zichtbaar in het aantal verplichte meldingen. In Vlaanderen werden 356 gevallen geregistreerd in 2012. In het Waals Gewest en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest werden 186 gevallen geregistreerd. De incidentie zoals gerapporteerd door de verschillende surveillance-netwerken wordt weergegeven in figuur 1. Over het hele land was er dus een stijging van het aantal gemelde pertussis gevallen.

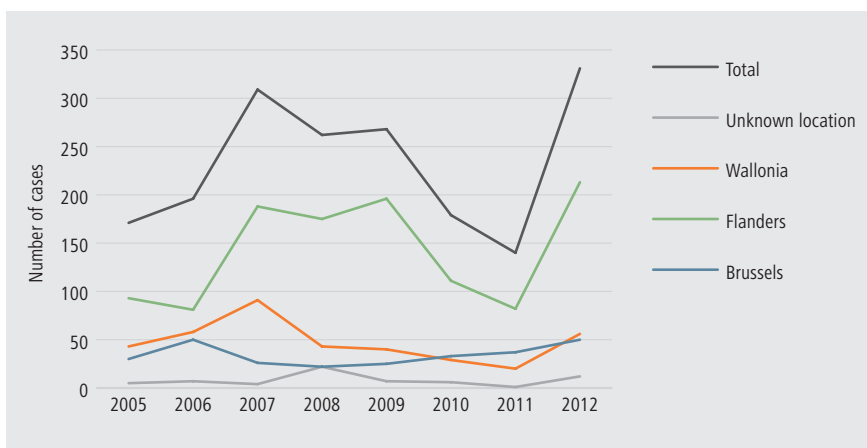
Het NRC voor pertussis trof de kiem 496 keer aan in verschillende stalen via serologie, kweek en PCR. (182 PCR-diagnoses en 302 serologie-diagnoses, 3 diagnoses door kweek alleen en 9 door PCR en kweek).

Figuur 2 vergelijkt de incidentie in de verschillende regio's op basis van de gegevens van de Peillaboratoria. Wanneer specifiek de incidentie bij zuigelingen (< 1 jaar) over de tijd wordt uitgezet dan wordt er een stijging ten opzicht van 2011 geobserveerd. Hoewel er een algemene stijging is van de incidentie in alle leeftijdsgroepen is incidentie in deze leeftijdsgroep wel lager dan in 2007 (Figuur 3).

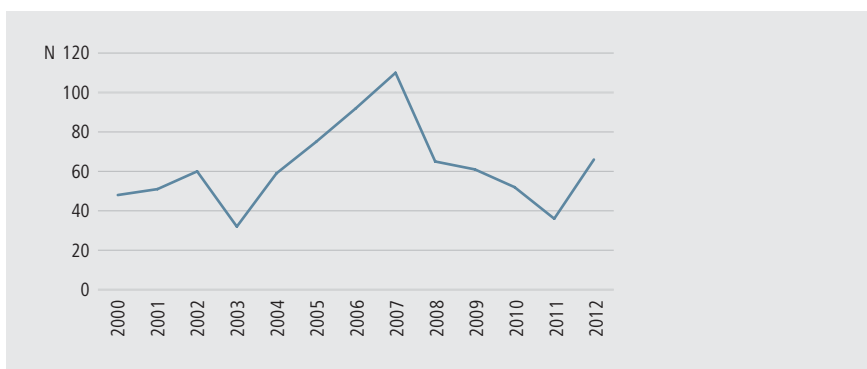
**Figuur 1 |** Aantal gevallen van kinkhoest naargelang informatiebron, België, 2004-2012 (netwerk Peillaboratoria, verplichte melding, Nationale Referentiecentra)



**Figuur 2 |** Aantal gevallen van kinkhoest volgens gewest, België, 2005-2012 (netwerk Peillaboratoria WIV-ISP)



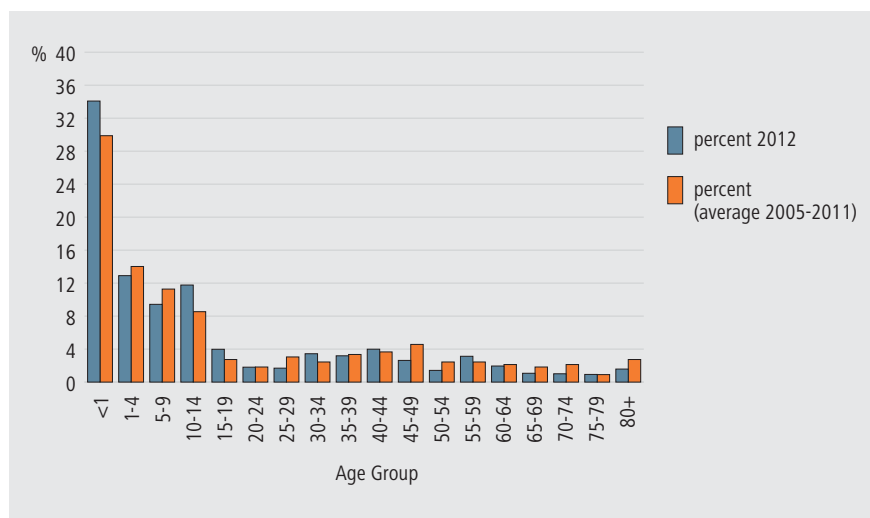
**Figuur 3 |** Aantal gevallen van kinkhoest in de leeftijdsgroep < 1 jaar, 2000-2012 (Nationale Referentiecentra, UZ Brussel en WIV-ISP)



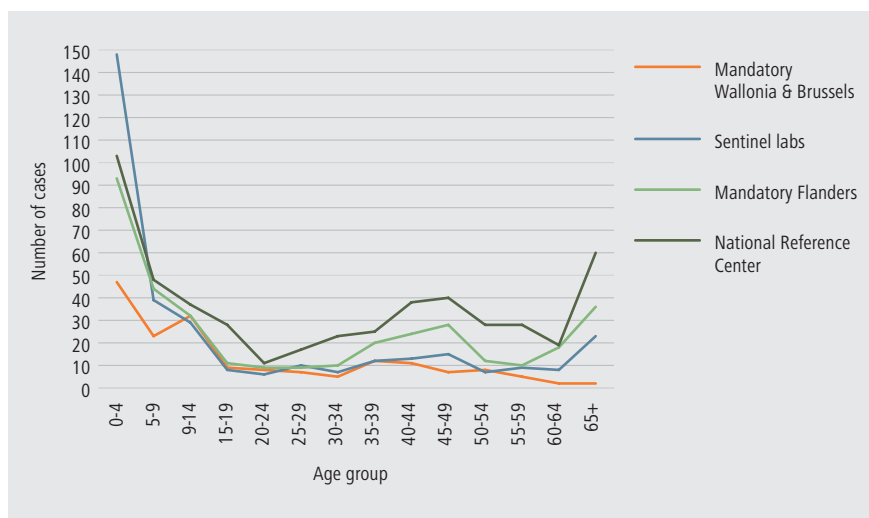
Van 2005 tot 2011 werden 34 % van de diagnoses gesteld bij zuigelingen jonger dan 1 jaar. In 2012 was het aandeel van de kinderen jonger dan 1 jaar 30 % (N=98, peillaboratoria). In deze groep zijn het merendeel van de gevallen jonger dan 6 maand (N=88) met een piek op 1-2 maand (Figuur 6, gegevens NRC). De andere meest getroffen groepen waren kinderen van 1 tot 4 jaar, 14 % (N=46), en 5 tot 9 jaar, 11 % (N=37) (Figuur 4). Vrouwen vertegenwoordigen 56,5 % (N=190) van het totale aantal gevallen, mannen 44 % (N=147). In deze gegevens en ook op basis van de gegevens van de NRC is de internationaal gekende bimodale leeftijdscurve te zien (Figuur 5).

Via de verplichte melding werden voor Vlaanderen ook gegevens over de vaccinatietoestand van de geregistreerde gevallen verzameld. Van de 190 personen van wie de vaccinatietoestand gekend was, was 41 % niet gevaccineerd (N=78), 8 % onvolledig gevaccineerd (een of meerdere vaccinaties gemist, N=16) en 51 % volledig gevaccineerd (N=96).

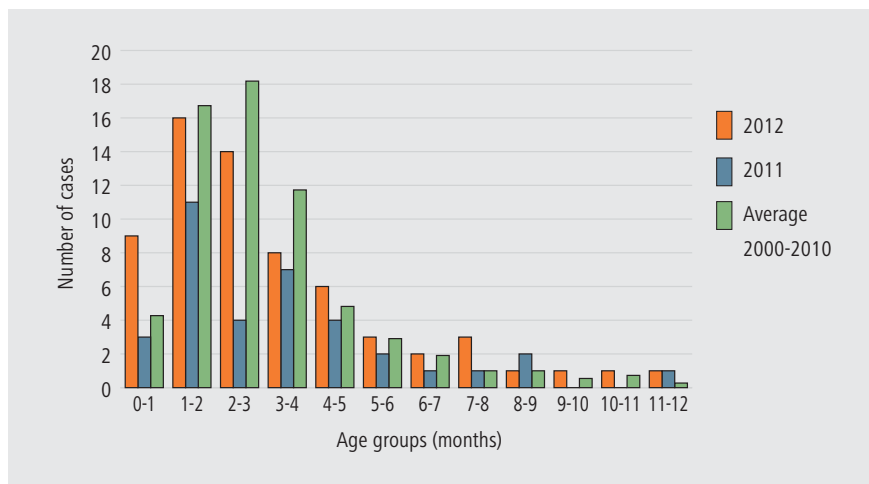
**Figuur 4 |** Leeftijdsverdeling van de gevallen van kinkhoest, in percentage, gemiddelde van 2005 -2011 en 2012, België (netwerk Peillaboratoria, WIV-ISP)



**Figuur 5 |** Aantal gevallen van kinkhoest per leeftijdsgroep (in jaren), 2012, België (Nationale Referentiecentra, netwerk Peillaboratoria, verplichte melding)

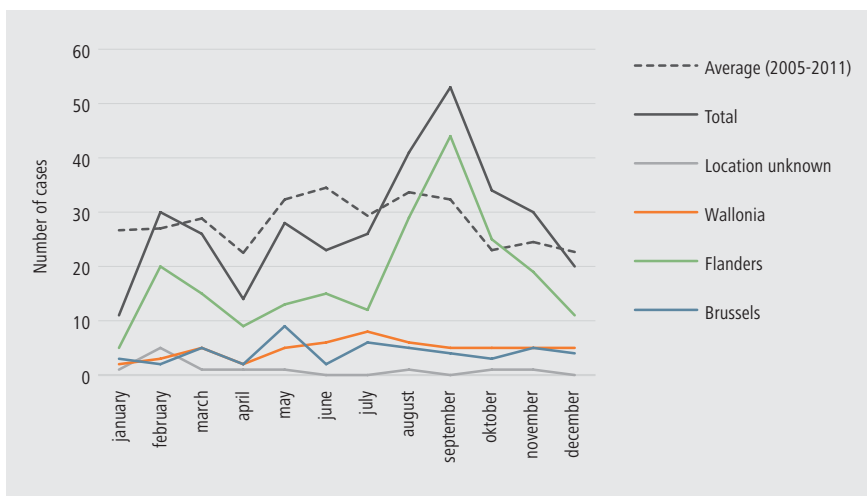


**Figuur 6 |** Aantal gevallen van kinkhoest bij kinderen < 12 maanden, België, 2000-2012 (Nationale Referentiecentra, UZ Brussel en WIV-ISP)



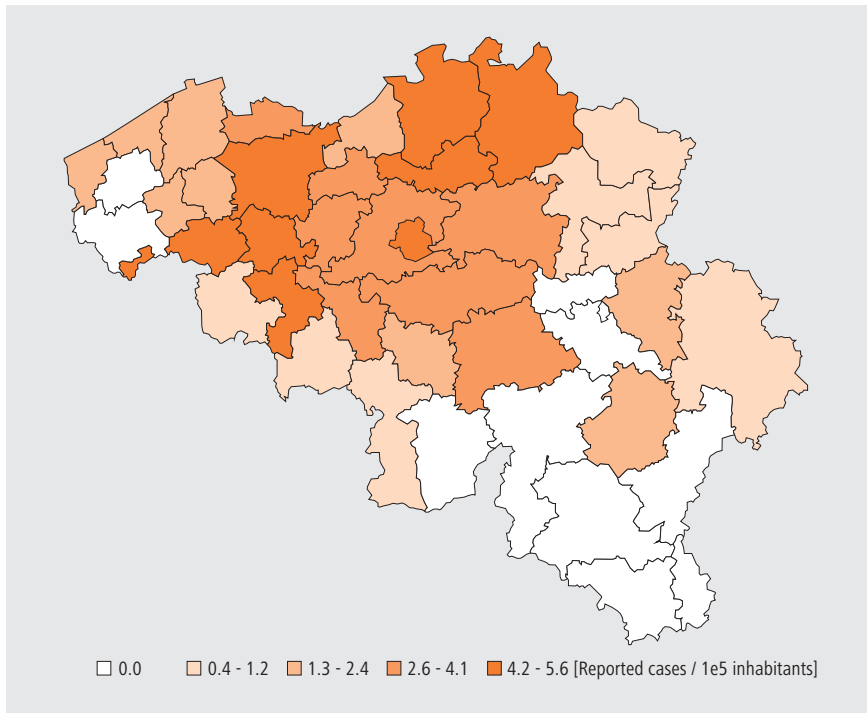
In augustus en september 2012 werd een piek gezien in het aantal registraties van pertussis via de peillaboratoria. Deze piek is in vergelijkbare mate aanwezig in de cijfers van de verplichte melding. Deze piek is niet klassiek voor pertussis en is dus ook niet zichtbaar in de cijfers van de voorbije jaren (Figuur 7).

**Figuur 7 |** Aantal gevallen van kinkhoest in 2012, volgens gewest en gemiddeld aantal gevallen 2005-2011, België (netwerk Peillaboratoria, WIV-ISP)



De hoogste pertussis-incidentie zien we nog steeds in het noorden van het land. In 2012 bedroeg de incidentie in de provincie Antwerpen 4,2-5,6/100.000 (Figuur 8).

**Figuur 8 |** Pertussis-incidentie (per 100.000 inwoners) volgens arrondissement, 2012, België (netwerk Peillaboratoria, WIV-ISP)



### Incidentie schatting

De incidentie die wij bekomen door het statistisch modelleren via capture-recapture van de beschikbare data uit al onze bronnen is 10,8/100.000 voor 2012. Zonder rekening te houden met eventueel gemiste gevallen, enkel op basis dus van de geregistreerde gevallen in de drie verschillende bronnen, wordt de incidentie geschat op 7,6/100.000 personen (Tabel 5).

**Tabel 5 |   Overzicht van de (gemeenschappelijke) aantallen in de verschillende bronnen, België, 2012 (Nationale Referentiecentra, netwerk van Peillaboratoria, verplichte melding)**

	Vlaanderen	Wal Bru	België	VI %	Wal Bru %	België %	VI/ België	Wal Bru/ België
melding alleen	106	97	203	21,9 %	27,4 %	24,2 %	52,2 %	47,8 %
enkel peil	22	21	43	4,5 %	5,9 %	5,1 %	51,2 %	48,8 %
enkel NRC	74	114	188	15,3 %	32,2 %	22,4 %	39,4 %	60,6 %
melding peil	70	17	87	14,4 %	4,8 %	10,4 %	80,5 %	19,5 %
melding NRC	89	22	111	18,4 %	6,2 %	13,2 %	80,2 %	19,8 %
melding peil NRC	91	50	141	18,8 %	14,1 %	16,8 %	64,5 %	35,5 %
peil NRC	33	33	66	6,8 %	9,3 %	7,9 %	50,0 %	50,0 %
<b>Totaal</b>	<b>485</b>	<b>354</b>	<b>839</b>	<b>100,0 %</b>	<b>100,0 %</b>	<b>100,0 %</b>	<b>57,8 %</b>	<b>42,2 %</b>
melding totaal	356	186	542	73,4 %	52,5 %	64,6 %	65,7 %	34,3 %
niet melding	129	168	297	26,6 %	47,5 %	35,4 %	43,4 %	56,6 %

### Pathogeen

Voor 64 van de 496 patiënten waarvoor minstens een laboratorium test positief was werd een *Bordetella pertussis* gekweekt. Op deze 64 isolaten werden MLST, pertactin en PtxP typeringen uitgevoerd.

#### MLST

Op basis van polymorfismen in genen die coderen voor pertussis toxine (PtxS1 en PtxS3) en voor de tracheale kolonisatie factor (TcfA) worden isolaten onderverdeeld in Multilocus sequence types (MLSTs). Er zijn vijf MLSTs beschreven met een dynamisch temporaal gedrag. De recente epidemieën in de lage landen worden geassocieerd met MLST-4 en MLST-5 (34). Of deze polymorfismen een hogere immune-escape vertonen onder het huidig vaccin is nog onduidelijk. In 2012 waren zo goed als alle *Bordetella pertussis* isolaten MLST5 (98,4 % van de isolaten).

#### Pertactine

Pertactine is een van de componenten van het acellulaire pertussis vaccin. In 2012 bezat 96,9 % van de isolaten pertactine type 2 (prn2).

### Pertussis toxin promoter (PtxP)

De rol van pertussis toxin promoter is nog niet helemaal duidelijk. Het pertussis promotor toxine 3 (PtxP3) is het belangrijkste promotor toxine in België (Tabel 6). Het is geassocieerd met een hogere morbiditeit in vergelijking met het vroeger voorkomende PtxP1 (35). Het is onduidelijk of het vaker voorkomen van PtxP3 ook tot hogere incidenties leidt (36).

**Tabel 6 | Pertussis toxin promoter (PtxP), België, 2012  
(Nationale Referentiecentra)**

PtxP		
PtxP	N	%
PtxP1	1	1,6
PtxP3	61	95,3
PtxP15	2	3,1

### DISCUSSIE

Pertussis wordt al sinds de pre-vaccinatie periode gekenmerkt door epidemische opstoten iedere 4 à 5 jaar. Dit is onder het huidige vaccinatieschema en de huidige vaccinatiegraad niet anders. Het netwerk van Peillaboratoria rapporteert nu cijfers die iets hoger liggen, maar vergelijkbaar zijn met de cijfers van 2007. De door de NRC gerapporteerde incidentie bij zuigelingen ligt zelfs lager dan in 2007. De trend van de incidentie is internationaal ook wisselend, sommige landen rapporteren een stijging, anderen rapporteerden een daling (37). Landen die een stijging rapporteren, rapporteren deze niet steeds in dezelfde leeftijdsgroepen. Wel is het steeds zo dat zuigelingen (+/- 2maand), jonge kinderen (7-10 jaar) en volwassenen (35-50 jaar) vaakst geregistreerd worden als gevallen van kinkhoest (38). Tijdens de goed beschreven uitbraak van pertussis in Californië in 2010 werd een incidentie van 67,9/100.000 in de leeftijdsgroep 7-10 jaar beschreven (39).

De door ons geschatte algemene incidentie van 10,8/100.000 is vergelijkbaar met andere incidentiecijfers uit Europese landen. In het "Annual Epidemiological Report 2012" van de ECDC werd een overall case rate van 3,9/100.000 personen berekend voor 2010 (40). Het hoogste aantal bevestigde gevallen wordt gevonden in Estland en Noorwegen met reporting rates van respectievelijk 95,4 en 73,3/100.000. Nederland rapporteert al gedurende verschillende jaren een hoge incidentie, variërend van 22 tot 55/100.000 (41). Een belangrijke beperking van de gebruikte capture-recapture techniek is het feit dat de bronnen die we vergelijken onderling afhankelijk zijn en dat de bronnen verschillende gevalsdefinities hanteren. Mortaliteit bij zuigelingen wordt in Vlaanderen op één geval per jaar geschat (42). Internationaal wordt mortaliteit ten gevolge van pertussis geschat op 0,2 % (43).



De vaccinatie effectiviteit wordt in sommige studies, afhankelijk van tijd sinds vaccinatie behoorlijk laag geschat, onder andere 24 % voor de leeftijdsgroep 7-10 jaar (44). Algemeen wordt de effectiviteit geschat op 71,2 %, 60 maanden na vaccinatie (39).

Er is een groeiende internationale consensus over de verklaringen voor de stijgende incidentie in sommige landen en bepaalde leeftijdsgroepen. Allereerst blijkt de immuniteit na vaccinatie met het whole-cell vaccin langduriger en sterker dan na vaccinatie met het momenteel gebruikte acellulaire vaccin (45). Ten tweede is er meer en meer consensus over het verdwijnen (zogenaamde “waning”) van de immuniteit na 4-12 jaar, zelfs na 5 dosissen van het vaccin (46;47). Ten derde zijn ook genetische veranderingen in *B. pertussis* verantwoordelijk voor vaccin falen (48;49). Zo werden er in 2012 pertactine vrije varianten van *B. pertussis* gedetecteerd (50;51). De stijging sinds het begin van de jaren 2000 zal ook een gevolg zijn van de toegenomen diagnose mogelijkheden door onder andere PCR-diagnostiek en van de terugbetaling van serologische diagnostiek (52).

Een toename van de registratie door een grotere aandacht voor pertussis, andere diagnose technieken, terugbetalingsregels, ... zijn eveneens verklaringen voor het stijgend aantal registraties van pertussis in enkele landen. Tegelijk wordt de pertussis-incidentie vaak nog onderschat onder meer door de soms atypische klinische presentatie.

Data verzameld vanuit verplichte meldingen kan een media en aandacht bias hebben. Daarom is het interessant sero-epidemiologisch onderzoek uit te voeren (53). De zeldzame studies die een prospectief design hadden en uitgevoerd werden in een verstedelijkte omgeving schatten de incidentie op 370/100.000 (54) en 176/100.000 (55;56). Er wordt aangenomen dat pertussis vooral in ouderen een te zeldzaam gediagnostiseerde kiem is met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (57). Het nog steeds cyclische verloop van *B. pertussis* zou een rechtstreeks gevolg zijn van het endemisch circuleren van *B. pertussis* in de oudere populatie. Daarnaast schat men asymptomatisch dragerschap op 8-13 % van de bevolking (58).

Ondanks het zesmaal vaccineren tegen pertussis, blijkt deze infectieziekte dus nog niet onder controle. Daarom wordt, naast cocoonvaccinatie, volgende vaccinatie strategie voorgesteld door de Hoge Gezondheidsraad in de zomer 2013: voor iedere zwangerschap wordt kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap aanbevolen, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg (59;60). Sinds 2012 zijn enkele studies beschikbaar waaruit blijkt dat het gebruik van het dTpa-vaccin veilig is bij zwangeren (61). Deze vaccinatie kan om twee redenen gedaan worden: om de moeder te vaccineren (cocoon) en om een grotere overdracht van antistoffen

naar de zuigeling te bekomen. Dit wordt sinds oktober 2012 aanbevolen in Groot-Brittannië als respons op een toenemend aantal pertussis-gevallen (62).

Daarnaast wordt ook soms geopperd om kinderen onmiddellijk na de geboorte te vaccineren (48). Hiervoor is nog geen vaccin beschikbaar. Het vaccineren van volwassenen die de onmiddellijke omgeving van deze kinderen uitmaken is gekend als cocoon-vaccinatie. Dit principe is gebaseerd op het feit dat personen in de directe omgeving van het kind, vooral moeders, vaakst verantwoordelijk zijn voor transmissie (58). Een laatste mogelijke vaccinatiestrategie wordt voorgesteld door de "Consensus on Pertussis Booster Vaccination in Europe" (COPE) groep: universele volwassenen vaccinatie. Dit wordt ook aanbevolen door de HGR in 2013; bij de herhalingsinenting tegen difterie en tetanus om de tien jaar wordt ook een component tegen pertussis voorzien. Hiertoe zou het klassieke tetanus vaccin, aanbevolen iedere 10 jaar, aangevuld kunnen worden met cellulaire pertussis componenten (63). Het 10-jaarlijk herhalen van deze booster-vaccinatie is immunogeen en veilig (64).

## HAEMOPHILUS INFLUENZAE

T. Grammens, C. Heymans, A. Dediste

### Hoofdpunten

- Invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) kennen een duidelijke daling sinds de vaccinatie tegen Hib werd aanbevolen in 1993.
- In 2012 werden door de Peillaboratoria 78 gevallen van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* geregistreerd, vergeleken met 93 gevallen in 2011.
- Meer dan de helft ( 55 %) van de invasieve infecties met *H. influenzae* werden gediagnosticeerd bij mensen > 65 jaar.
- In 2012 waren de meeste invasieve stammen met *Haemophilus influenzae* niet typeerbaar (83,3 %), invasieve infectie met Hib werd door het Nationale Referentie Centrum in 4 gevallen teruggevonden, waarvan 2 in Vlaanderen en 2 in Wallonië.

### INLEIDING

Vóór de invoering van de vaccinatie was de stam *H. influenzae* type b (Hib) het belangrijkste agens dat verantwoordelijk was voor bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar (voornamelijk kinderen jonger dan 18 maanden). Deze kiem was ook verantwoordelijk voor andere soorten ernstige infecties bij kinderen (vooral epiglottitis, cellulitis, pneumonie met bacteriëmie en artritis) (65). Men is van mening dat invasieve infecties met Hib wereldwijd jaarlijks 8 miljoen episodes van pneumonie, meningitis en invasieve infecties veroorzaken en 371.000 overlijdens (66).

Begin jaren negentig maakte een nieuwe generatie geconjugeerde Hib-vaccins, die polysaccharide verbinden met een draageiwit, het mogelijk om het probleem van de immunogeniciteit bij zuigelingen op te lossen. Deze geconjugeerde vaccins brengen een goede immuunrespons teweeg, alsook het ontstaan van T-geheugenlymfocyten.

Vaccinatie tegen *H. influenzae* type b werd aanbevolen in België door de Hoge Gezondheidsraad in 1993, maar was niet gratis. Sinds 2002 is de vaccinatie gratis via de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen (27;67). Sinds 2004 gebeurt de vaccinatie van zuigelingen door gebruik van het gecombineerde hexavalente DTPa-VHB-IPV-Hib-vaccin.

In Europa is sinds de vaccinatie het aantal gevallen van *Haemophilus influenzae* aanzienlijk gedaald en komen invasieve infecties met *H. influenzae* type b zeldzaam voor (40).

## METHODE

Alle invasieve infecties met *H. influenzae* moeten gemeld worden bij de diensten Toezicht Volksgezondheid/Gezondheidsinspectie van de gemeenschappen. In Vlaanderen en Wallonië is er enkel meldingsplicht voor *H. influenzae* type b, terwijl in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest een meldingsplicht is voor alle types *H. influenzae*.

In de surveillance, zowel nationaal als Europees, worden alle types *H. influenzae* in aanmerking genomen om op die manier eventuele verschuivingen op te volgen.

De surveillance van de invasieve stammen met *H. influenzae* gebeurt via de Peillaboratoria sinds 1991. Sinds 2002 worden enkel de geïsoleerde stammen van de normaal steriele sites beschouwd als «invasieve *H. influenzae* stammen» (bloed, cerebrospinale vloeistof, pleurale, peritoneale en gewrichtsvloeistoffen); de genitale stammen worden niet beschouwd als invasief, net als de geïsoleerde stammen van ooretter, expectoraties of broncho-alveolaire spoelingen. De Peillaboratoria geven geen serotypering door.

In de resultaten hieronder worden enkel invasieve infecties besproken die beantwoorden aan deze definitie.

Het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor *H. influenzae* is het laboratorium van het UMC Sint-Pieter. Het NRC identificeert en karakteriseert alle stammen van *H. influenzae* en speelt hierdoor een essentiële rol in de epidemiologische opvolging van de circulerende stammen in België.

## RESULTATEN

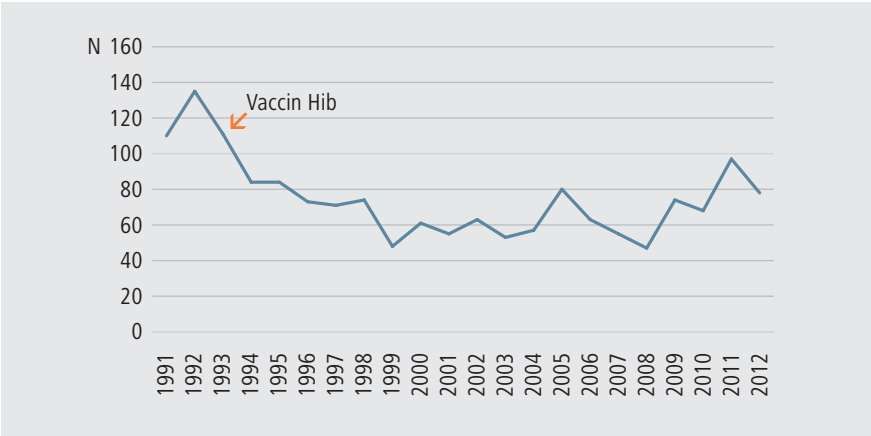
De aangiften bij de Vlaamse gemeenschap vertonen een gemiddelde van 3,9 gevallen (range: 1 – 7) van invasieve infecties met *H. influenzae* type b (Hib) per jaar tussen 2002 en 2011. In 2012 werden er 4 gevallen opgetekend (68;69). Tussen 2008 en 2011 maakte de Franse Gemeenschap gewag van 4 gevallen en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest van 2 gevallen van Hib via de systemen MATRA/MATRA-Bru. In 2012 werden respectievelijk 2 gevallen en 0 gevallen geregistreerd.

De gegevens van de Peillaboratoria wijzen op een daling van het aantal gevallen van invasieve vormen van *H. influenzae* sinds 1993, het jaar waarin de aanbeveling van de vaccinatie tegen Hib werd ingevoerd (Figuur 9). Het aantal gevallen stabiliseert zich sinds 1996 met een gemiddelde van 59 gevallen per jaar tussen 1996 en 2008, hetzij minder dan de helft van het aantal waargenomen gevallen in 1992 (N=135).

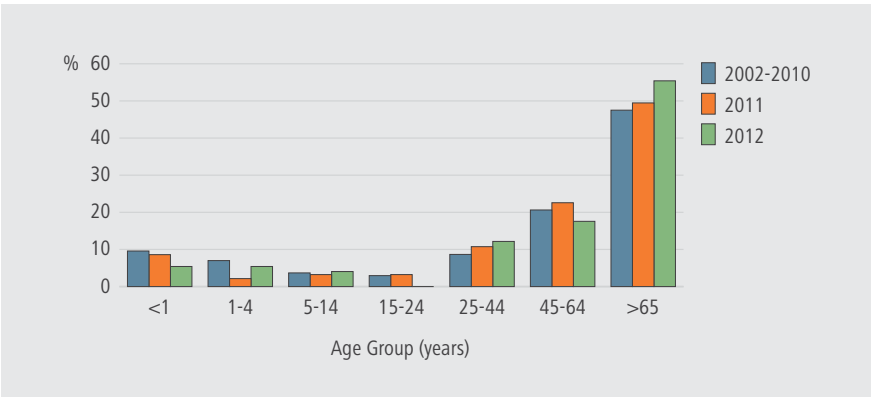
Sinds 2009 merken we een stijging van het aantal gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* tot in 2011 (93 gevallen). In 2012 daalde het aantal terug tot 78. In 2012 werd meer dan de helft (55 %) van de invasieve

infecties met *H. influenzae* gediagnosticeerd bij mensen > 65 jaar (Figuur 10). Dit percentage is vergelijkbaar met dat van de vorige jaren. In 1992 behoorde 79 % van de gevallen (105/133) tot de leeftijdsgroep < 5 jaar, terwijl in 2012 slechts 10 % van de gevallen (8/78) tot deze leeftijdscategorie behoorde. De geslachtsverhouding M/V is 0,93. Er is geen verschil te zien in de verschillende leeftijdsgroepen.

**Figuur 9 |** Aantal gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae*, tussen 1991 en 2012, België (Netwerk van Peillaboratoria, WIV-ISP)



**Figuur 10 |** Percentage gevallen van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* per leeftijdsgroep, gemiddelde 2002-2010, 2011 en 2012 (Netwerk van Peillaboratoria, WIV-ISP)



In 2012 ontving het NRC in totaal 215 stammen van *H. influenzae* (invasieve en niet-invasieve infecties). Dit is een daling ten opzichte van 2011 (N=245), maar nog steeds hoger dan in 2009 (N=167) en 2010 (N=183). Deze stijging

van het aantal stammen is waarschijnlijk toe te schrijven aan de grotere zichtbaarheid van het NRC. Er werden 96 invasieve stammen vastgesteld (bloed, cerebrospinale vloeistof, pleurale, peritoneale en gewrichtsvloeistoffen) (45 %). De invasieve Hib-stammen werden teruggevonden in 4 gevallen (4,2 %). De meeste invasieve stammen waren niet-typeerbare *H. influenzae* (83,3 %). De overige 12,5 % is verdeeld over serotype d, e en f.

Alle gevallen van *H. influenzae* type b zijn ouder dan 45 jaar. Er zijn geen sterfgevallen gekend. De vaccinatiestatus is ongekend. Het waren klinische gevallen van sepsis.

## DISCUSSIE

De aangiftes bij de diensten Toezicht Volksgezondheid/gezondheidsinspectie van invasieve Hib infecties zijn sinds 2002 zeer zeldzaam in Vlaanderen; het gaat om ongeveer 4 gevallen per jaar. In de Franse Gemeenschap en in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest blijft het aantal aangiftes laag.

Het netwerk van Peillaboratoria bevestigt deze tendens gezien de daling met de helft van de invasieve infecties met *H. influenzae* (alle types) tussen 1992 en 1996. Deze daling is sindsdien stabiel gebleven tot in 2008 met een gemiddelde van 59 gevallen per jaar. In 2009 stelden we echter een toename vast van de geregistreerde invasieve infecties met *H. influenzae* tot in 2011. In 2012 werden 78 gevallen genoteerd. De gegevens van NRC van 2012 tonen aan dat de meeste invasieve stammen niet-typeerbare *H. influenzae* waren (83,3 %). Er werden slechts 4 gevallen van Hib opgespoord, sporadisch werden serotype d, e en f vastgesteld.

Een longitudinaal onderzoek van franstalige pediaters toonde aan dat de invasieve infecties met Hib sinds de aanbeveling van het vaccin in 1993 duidelijk gedaald zijn (70). De incidentie werd toen geraamd op 40 tot 60 gevallen per 100.000 per jaar voor kinderen onder de 5 jaar. Meningitis werd teruggevonden in 69 % van de gevallen, sepsis in 29 %, epiglottitis in 14 % en pneumonie in 9 % van de gevallen. De hoogste frequentie werd teruggevonden bij baby's tussen 3 en 15 maanden (7,3 % bij baby's jonger dan 3 maanden, 20,3 % bij baby's jonger dan 6 maanden). Het sterftecijfer bedroeg 2,1 % en 13 % van de kinderen had last van postinfectieuze sequellen.

Een Europese studie uit de periode 2000-2006 toonde aan dat meer dan de helft van de invasieve stammen niet-typeerbare *H. influenzae* was (of niet ingekapseld, nChi), die vooral kinderen jonger dan een jaar en bejaarden ouder dan 65 jaar troffen (71). De incidentie van de invasieve infecties met *H. influenzae* was het hoogst bij zuigelingen, met respectievelijk 1,7 en 2 gevallen per 100.000 kinderen van minder dan een jaar voor de Hib- en nChi-stammen. De incidentiegraad voor nChi-infecties bij baby's jonger dan

een maand bedroeg meer dan 10 /100.000. De invasieve infecties met nHi waren gekoppeld aan een sterftegraad van 12 % tegenover 4 % voor Hib, wat betekent dat het aantal ernstige invasieve infecties minder vaak gekoppeld wordt aan het capsulaire serotype b, en eerder aan andere serotypes *H. influenzae* of aan niet-typeerbare *H. influenzae*. De infecties veroorzaakt door de ingekapselde serotypes van niet-type b, vooral de serotypes A en F, werden vastgesteld in bepaalde geografische regio's. Er zijn echter geen bewijzen van vervanging van de stammen van type b door andere capsulaire serotypes (72).

De drempel om circulatie van Hib te onderbreken wordt geraamd op meer dan 95 % en werd verkregen voor de 4 dosissen in Vlaanderen in 2008. De laatste vaccinatiegraadstudie in 2012 bij kinderen van 18-24 maanden wijst echter op een lichte daling waardoor de vaccinatiegraad zowel voor Wallonië (89,40 %), Brussel (90,1 %) als Vlaanderen (93,1 %) in 2012 onder de 95 % ligt (16-18). Voor de drie dosissen (Hib3) ligt de vaccinatiegraad voor de 3 regio's boven de 95 %.

De universele vaccinatie tegen Hib in België maakte het mogelijk de incidentie van invasieve gevallen bij kinderen te doen dalen, maar men is er (nog) niet in geslaagd om deze te elimineren. Het succes van de geconjugeerde vaccins tegen Hib doet de belangrijke vraag rijzen hoe de wijzigingen van de eigenschappen van de invasieve ziekten en de kolonisatie van de nasopharynx door deze vaccins een invloed kunnen hebben op de epidemiologie van de infectie met *H. influenzae*. Surveillancegegevens blijven nodig om de reële omvang en evolutie van deze infecties te kunnen beoordelen.

## MENINGOKOKKEN INFECTIES

T. Grammens, S. Bertrand

### Hoofdpunten

- Sinds 2002 daalde de incidentie van meningokokkeninfecties dankzij systematische vaccinatie tegen serogroep C. Er werd tegelijk ook een daling in serogroep B vastgesteld.
- Sinds 2010 is er een lichte stijging van het aantal gevallen. In 2012 diagnosticeerde het Nationale Referentiecentrum 123 gevallen van invasieve meningokokkeninfectie (meningitis en/of sepsis door meningokokken) leidend tot een jaarlijkse incidentie van 1,1/100.000 inwoners in vergelijking met 1,0/100.000 in 2011 en 0,89/100.000 in 2010.
- In de meeste gevallen werd serogroep B vastgesteld (70,7 %). Serogroep C steeg van 13,4 % in 2011 naar 17,1 % in 2012. De meerderheid van de gevallen van serogroep C werden vastgesteld in Wallonië (12 van de 21 gevallen).
- 50,4 % van de gevallen werd in Vlaanderen waargenomen (incidentie 0,97/100.000 inwoners), 39,0 % in Wallonië (1,35/100.000 inwoners) en 10,6 % in Brussel (1,13/100.000 inwoners)
- Kinderen jonger dan 5 jaar vertegenwoordigden 39,1 % van de gevallen (37,5 % in 2011), jongeren van 15-19 jaar 18,7 % van de gevallen (13,4 % in 2011).

### INLEIDING

Meningokokkose is een acute of subacute infectieziekte veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis*. De bacterie kan voorkomen bij gezonde dragers in de nasopharynx. Asymptotisch dragerschap komt voor in 10 % van de algemene populatie, met een grote variatie naargelang de leeftijd. Dragerschap is zeer laag (enkele percentages) in de eerste levensjaren en stijgt zeer snel bij adolescenten om een maximum te bereiken op de leeftijd van 20 tot 24 jaar (tot 30 %). Het dragerschap bij oudere personen is minder dan 10 % (73). **Invasieve meningokokkeninfecties** komen het vaakst voor onder de vorm van een **meningitis** of **sepsis** of een **associatie van beide**. Beide klinische vormen behoren tot de verplicht te melden infectieziekten.

Ondanks sterk verbeterde kennis, behandeling en preventie, blijft meningokokkenziekte overal ter wereld zowel endemisch als epidemisch voorkomen, ook in Europa.

In België dateert de laatste grote epidemische opstoot van meningokokkeninfecties van 1969-1974 met piekincidenties in 1971-1972 van 5/100.000 inwoners (74). Vanaf 1991 werd terug een toenemende incidentie genoteerd van 1,0/100.000 inwoners tot 3,7/100.000 inwoners in 2001. Sinds 1997 steeg het aantal gevallen veroorzaakt door serogroep C waardoor deze in 2001 voor het eerst de meest frequente serogroep werd sinds het begin van de surveillance (tot 50 % van de gevallen). Deze stijging van serogroep C was



het meest uitgesproken in Vlaanderen. Serogroep B was tot dan de serogroep die het meest frequent voorkwam bij invasieve meningokokkeninfecties.

Tot 2001 was alleen het niet-geconjugeerde polysaccharidevaccin (A, C, W135, Y) beschikbaar in België. Omwille van het laag immunogeen vermogen van dergelijke vaccins bij jonge kinderen en de beperkte beschermingsduur bij alle leeftijdsgroepen, werd het gebruik ervan voorbehouden voor reizigers naar endemische gebieden en voor contactpersonen van een zieke bij wie een meningokokkenstam van serogroepen A of C geïsoleerd werd (60).

De ontwikkeling van een geconjugerd vaccin tegen meningokok C (MenC-vaccin) zorgde voor nieuwe mogelijkheden wat betreft de bescherming door vaccinatie tegen deze infectie. MenC vaccinatie beschermt niet tegen meningokokken infecties veroorzaakt door andere serogroepen zoals A, B, W135, Y. In de reizigersgeneeskunde is intussen het niet-geconjugeerde tetravalente vaccin (A,C, W135, Y) vervangen door het geconjugeerde vaccin dat een betere en langere bescherming biedt (75). Momenteel is er geen vaccin beschikbaar dat bescherming biedt tegen alle stammen behorende tot serogroep B. Een vaccin tegen serogroep B werd wel recent goedgekeurd, en beschermt tegen een deel van de serogroep B stammen die circuleren in Europa maar ook niet tegen alle serogroep B meningokokken (76;77).

Het meningokokken C vaccin werd in Groot-Brittannië succesvol en op grote schaal toegepast. Gebaseerd op deze ervaring werd in de bestrijding van de toenemende meningokokken C infecties ook in België een vaccinatieprogramma georganiseerd. Sinds 2002 is meningokokken C vaccinatie in België in de basiskalender voor het kind opgenomen (60).

Bijkomend werden vaccinatiecampagnes georganiseerd:

- In de Vlaamse Gemeenschap liep deze van december 2001 tot einde 2004, en was ze gericht op alle kinderen van 1 tot en met 18 jaar.
- De campagne in de Franse Gemeenschap had betrekking op alle kinderen die geboren waren tussen 1996 en 2001, en werd uitgevoerd tussen juni 2002 en december 2002.

De vaccinatiegraad (meting bij kinderen van 18-24 maanden) voor meningokokken C werd in 2012 geschat op 89,4 % in Brussel, 93,1 % in Vlaanderen en 89,6 % in Wallonië (16-18).

Sinds 2002 is de incidentie van meningokokkose in België onafgebroken gedaald. Deze vermindering kan worden toegeschreven aan een daling van het aantal infecties van serogroep C na de vaccinatiecampagne (2002-2004) en de systematische vaccinatie bij kinderen, alsook aan een daling van het aantal infecties van serogroep B. In 2006 was de incidentie van invasieve meningokokkeninfecties door serogroep C in België met 94 % gedaald ten opzichte van 2001, namelijk van 179 gerapporteerde gevallen naar 11 (78).

## METHODE

Invasieve meningokokkeninfecties behoren tot de verplicht te melden aandoeningen in Vlaanderen, Brussel en Wallonië. Naast deze meldingsplicht, gebeurt een rechtstreekse opvolging van elke detectie van *Neisseria meningitidis* in België via het netwerk van Peillaboratoria en het Nationale Referentiecentrum (NRC) voor *Neisseria meningitidis* (WIV-ISP, Dienst Bacteriële Ziekten).

Het NRC voor *Neisseria meningitidis* identificeert en karakteriseert alle stammen geïsoleerd uit een normaal steriele lichaamsvloeistof (grotendeels bloed, lumbaal vocht) van patiënten met symptomen van een acute infectie (meningitis, sepsis...) door *N. meningitidis*.

Enkel de diagnose van 'invasieve' meningokokkeninfectie (voornamelijk meningitis en/of sepsis) met confirmatie van *N. meningitidis* worden als bevestigd geval geregistreerd in de Peillaboratoria en het NRC.

Het aantal geregistreerde meldingen via de verplichte aangifte ligt hoger dan het aantal gevallen geregistreerd via de Peillaboratoria en het NRC omdat samen met de bevestigde gevallen ook de waarschijnlijke gevallen worden opgenomen.

Sinds 1971 neemt het NRC voor *N. meningitidis* deel aan het epidemiologisch toezicht van acute invasieve meningokokkeninfecties. Ze kan o.a. epidemische haarden en vooral een epidemische stam vroeg detecteren.

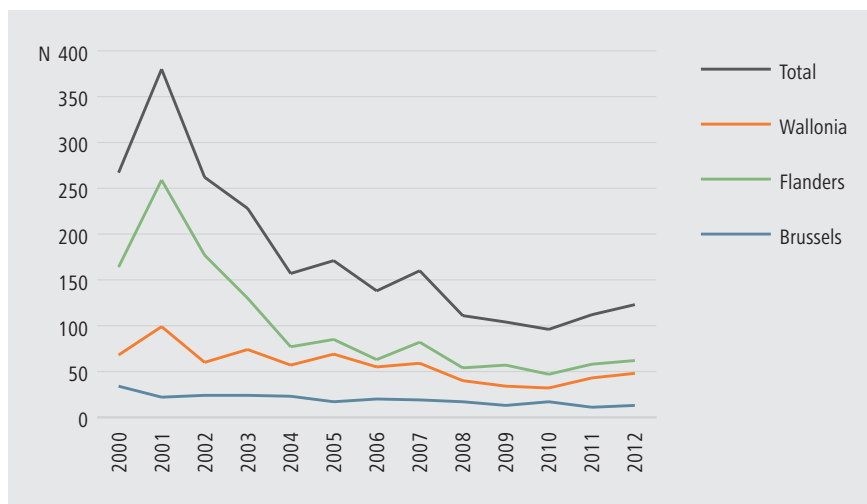
Voor de analyse van de resultaten werden de gegevens van het NRC gebruikt, aangevuld met gegevens van de Gemeenschappen (69;79;80).

## RESULTATEN

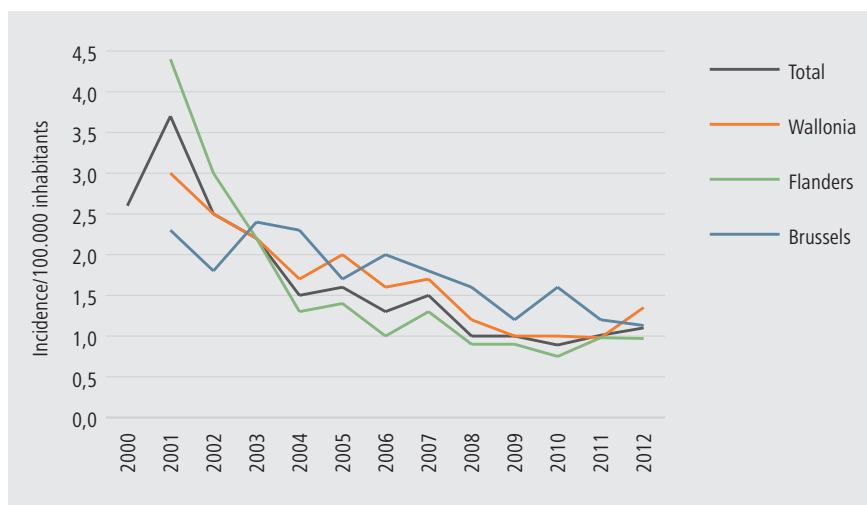
Sinds 2010 zien we een lichte stijging van het aantal gevallen. In 2012 diagnosticeerde het NRC 123 gevallen van invasieve meningokokkeninfectie (meningitis en/of sepsis door meningokokken) wat overeenkomt met een jaarlijkse incidentie van 1,1/100.000 inwoners in vergelijking met 1,0/100.000 in 2011 en 0,89/100.000 in 2010 (78).

Het aantal gevallen waargenomen in 2012 in Vlaanderen bedroeg 50,4 %, in Wallonië 39,1 % en in Brussel 10,6 % van de gevallen in België. Over de jaren heen is het aantal gevallen steeds overheersend in Vlaanderen. De incidentie per 100.000 inwoners in 2012 is echter het hoogst in Wallonië met 1,35/100.000 inwoners, gevolgd door Brussel (1,13/100.000) en Vlaanderen (0,97/100.000 inwoners) (Figuur 11, Figuur 12) (78).

**Figuur 11** | Aantal bevestigde gevallen van invasieve meningokokkeninfectie, van 2000 tot 2012, per gewest, België (Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, WIV-ISP)



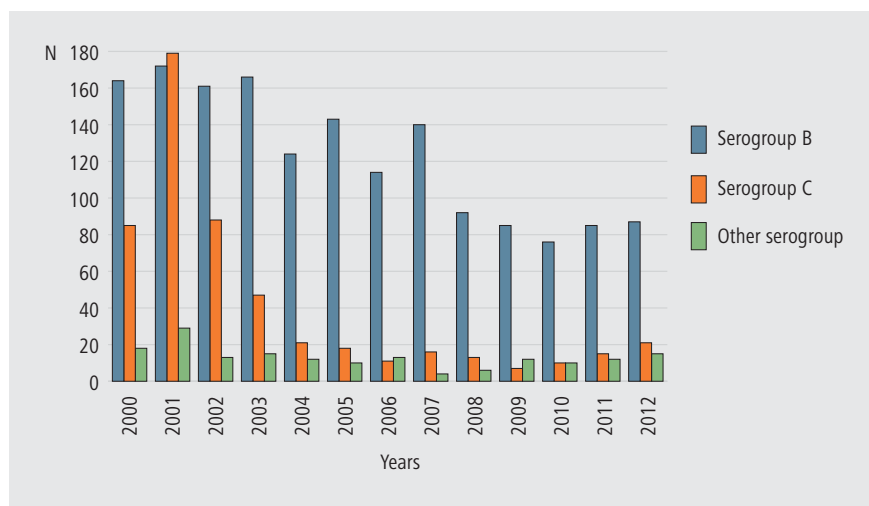
**Figuur 12** | Incidentie van bevestigde invasieve meningokokkeninfecties, per 100.000 inwoners, per gewest, van 2000 tot 2012, België (Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, WIV-ISP)



De geslachtsverhouding M/V in 2012 bedraagt 0,83 met 55 stammen geïsoleerd bij mannen en 66 stammen bij vrouwen, vergeleken met 1,13 in 2011. We noteren dit jaar vooral meer vrouwen in de groepen 25 tot 44 jaar en 65+ in vergelijking tot 2011 (78).

Zoals in voorgaande jaren, werd in 2012 vooral serogroep B vastgesteld (70,7 %) en in veel mindere mate serogroep C (Figuur 13). Serogroep C is echter gestegen van 13,4 % in 2011 naar 17,1 % in 2012. De meerderheid van de gevallen werd in Wallonië vastgesteld (12 gevallen), in Vlaanderen werden 6 gevallen en in Brussel 3 gevallen geregistreerd (78).

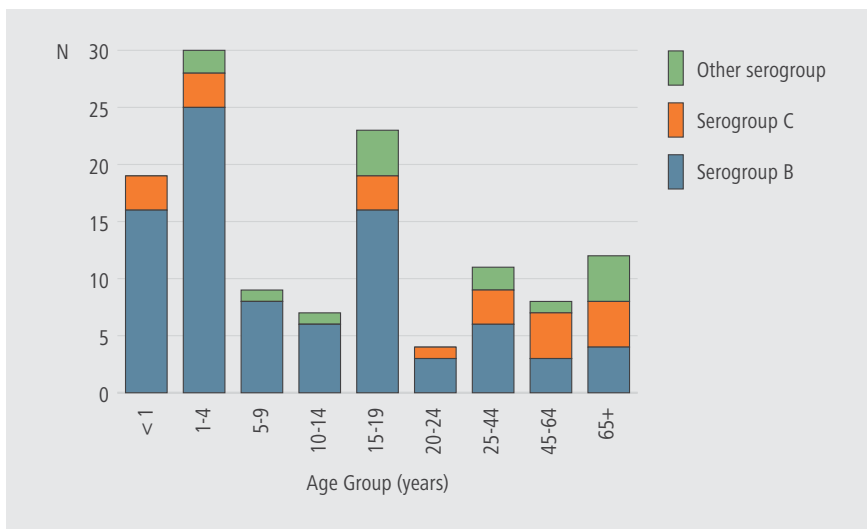
**Figuur 13 | Evolutie van het aantal gevallen van invasieve meningokokkeninfectie volgens serogroep, van 2000- 2012, België (Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, WIV-ISP)**



Alle 21 gevallen van serogroep C zijn niet gevaccineerd of met onbekende vaccinatiestatus. Binnen de leeftijdsgroep van 0 tot 5 jaar zijn alle 6 gevallen van serogroep C minder dan 15 maanden oud, waarvan 4 niet gevaccineerd en 2 met onbekende vaccinatiestatus (69;78-80). Serogroep B is predominant in alle leeftijdsgroepen, en het meest voorkomend in kinderen jonger dan 5 jaar (47 %)(Figuur 14). Sinds 2008 stabiliseerde het aantal gevallen in serogroep B rond een gemiddeld aantal van 85 gevallen per jaar (Figuur 13) (78).

Terwijl de proportie van serogroep Y tussen 2000 en 2010 varieerde tussen 0,8 % en 4,8 % (0 tot 5 gevallen), bedroeg deze 8 % in 2011 en 7,3 % in 2012 (9 gevallen)(78).

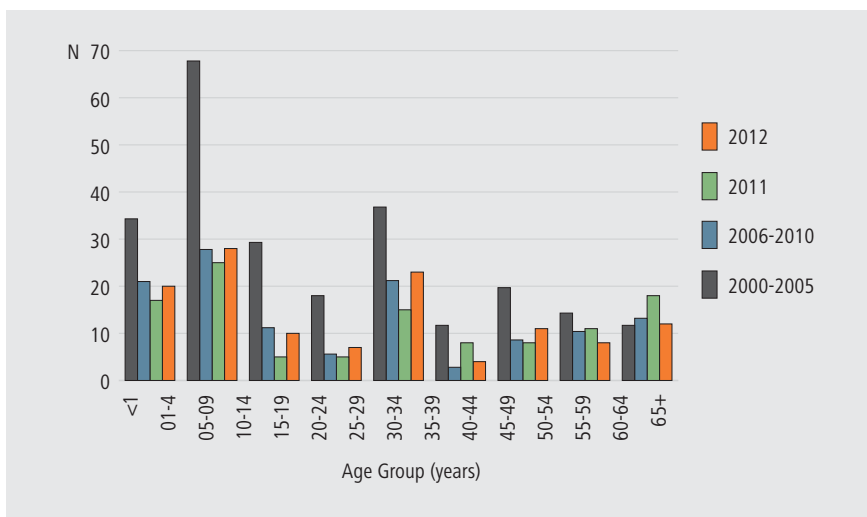
**Figuur 14 |** Aantal gevallen van invasieve meningokokkeninfectie volgens leeftijd en serogroep, 2012, België (Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, WIV-ISP)



De case fatality ratio (CFR %) bedroeg 7,3 % in 2012. De laatste tien jaar bedroeg de case fatality ratio tussen de 1,5 en 8 % met een gemiddelde van 5 %. Er waren 2/21 (9,5 %) sterfgevallen in serogroep C en 5/87 (5,7 %) sterfgevallen in serogroep B (78).

De meest getroffen leeftijdsgroepen zijn kinderen jonger dan 5 jaar met 39,1 % van de gevallen (jaarlijkse incidentie van 7,4/100.000 inwoners), en jongeren van 15 tot 19 jaar met 18,7 % van de gevallen (jaarlijkse incidentie van 3,6/100.000 inwoners). Terwijl we in 2011 een toename zagen van gevallen bij 65plussers, is deze groep in 2012 opnieuw minder vertegenwoordigd. Daarentegen zien we een stijging bij de jongeren van 15 tot 19 jaar (Figuur 15) (78).

**Figuur 15 |** Aantal gevallen van invasieve meningokokkeninfectie volgens leeftijdsgroep, gemiddelde van 2000-2005 en 2006-2010 en in 2011 en 2012, België (Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, WIV-ISP)



## DISCUSSIE

België werd in 2001, vooral in Vlaanderen, getroffen door een epidemie van *Neisseria meningitidis* serogroep C (179 bevestigde gevallen volgens het NRC, waarvan 22 overlijdens). Vaccinatie tegen meningokokken C werd opgenomen in het vaccinatieprogramma in 2002 voor kinderen tussen 12-15 maanden. Een inhaalvaccinatie in de Vlaamse Gemeenschap vond plaats van december 2001 tot einde 2004, gericht op alle kinderen van 1 tot en met 18 jaar. De inhaalvaccinatie in de Franse Gemeenschap had betrekking op alle kinderen die geboren waren tussen 1996 en 2001 (leeftijd 1 tot 5 jaar).

Sindsdien werd een duidelijke daling van *Neisseria meningitidis* gevallen geobserveerd. Door het verschil tussen de gemeenschappen in beoogde leeftijdsgroep van de inhaalvaccinatie komt serogroep C praktisch niet meer voor in Vlaanderen, terwijl in Wallonië wel nog gevallen werden gemeld. Serogroep C treft momenteel meer volwassenen dan jongeren, en een verhoogde waakzaamheid bij jongeren is van belang om de immuniteit in deze bevolkingsgroep op te volgen. Momenteel hebben vijftien landen in Europa MenC vaccinatie in hun routine nationale vaccinatieprogramma's opgenomen. Hiervan bieden 8 landen vaccinatie aan na de leeftijd van 11 jaar. (81;82). Een studie in Nederland geeft aan dat een éénmalige dosis op de leeftijd van 14 maanden in combinatie met een inhaalcampagne voor kinderen van 14 maanden tot 18 jaar een succesvolle strategie blijkt te zijn, maar dit wordt nog

niet toegepast in het vaccinatieprogramma (83). Evenwel wordt gewezen op de nood aan hoge waakzaamheid vermits werd bewezen dat de antistoffen titer voor meningokokken C met de jaren vermindert (84;85). In Vlaanderen werd tot op heden geen enkel geval van meningokokken C vaccinatiefalen gedetecteerd (86).

Gezien de huidige epidemiologische situatie in Vlaanderen, Wallonië en Brussel, wordt momenteel geen herhalingsdosis voor adolescenten met het meningococcon C vaccin beoogd, maar goede monitoring blijft van essentieel belang (40;87;88).

**Meningokokken van serogroep B** vertegenwoordigen het grootste aandeel van de meningokokkeninfecties in België. De incidentie van meningococcus B infecties stabiliseerde sinds 2008 na een dalende trend sinds 1999. Een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B werd goedgekeurd (87;89). De waarde van het vaccin is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen. Een bactericide effect wordt aangenomen op basis van de immuunrespons op de vaccin-antigenen, maar directe gegevens over een eventueel beschermend effect tegen meningitis of sepsis ontbreken omwille van het zeldzame aspect van deze infecties (90). Er zijn nog geen gegevens over een effect van het vaccin op dragerschap of op het induceren van groepsimmunitet. Er moeten ook meer gegevens verzameld worden over de duur van de immuunrespons en de nood voor latere booster doses (90;91). Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins in het eerste levensjaar is er bij meer dan 60 % van de kinderen koorts ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) (87;91). Er circuleren verschillende meningokokken B stammen, o.a. afhankelijk van land en regio, die onderling sterk verschillen in antigeenexpressie (88;90). De in-vitro-tests (MATS: meningococcal antigen typing system) om de beschermende mogelijkheden van het vaccin ten opzichte van de circulerende stammen te bepalen worden momenteel niet in alle landen ter beschikking gesteld, ook niet in België (92). Het is niet zeker welk percentage van de stammen in België door het vaccin gedekt worden (88), wat tot een vals gevoel van veiligheid zou kunnen leiden. De MATS tests zijn ook cruciaal voor de opvolging van de stammen in de post-vaccinale periode.

Op **Europees vlak** blijkt dat de epidemiologie van meningokokken infecties voortdurend verandert (93). Epidemieën van serogroep A en B kwamen voor en uitbraken van serogroep C werden in de jaren '80-'90 opgemerkt. Serogroep W135 werd geobserveerd in 1970. In Frankrijk werden tussen maart en juni 2000 een totaal van 27 gevallen door serogroep W135 vastgesteld (94). Sinds 2008 werd een toename van serogroep Y gezien in de Europese landen die rapporteren aan ECDC. De toename begon recent in Scandinavische landen en de UK. Hoewel het aantal gevallen van serogroep Y in België laag is, zien we sinds 2011 een verhoging van het aantal gevallen en blijft continue opvolging aangewezen. Er blijken zich echter geen noemenswaardige veranderingen voor te doen in het voorkomen van serotypes sinds introductie van vaccinatie (40).

## MAZELEN

M. Sabbe, D. Hue, P. Goubau, V. Hutse

### Hoofdpunten

- In 2012 werd melding gemaakt van 101 gevallen van mazelen, waarvan 4 gevallen geïmporteerd waren. Dit is een aanzienlijke daling in vergelijking met 2011 waarbij er uiteindelijk 603 gevallen werden gemeld.
- De incidentie was 9,2/1.000.000, waarmee één van de indicatoren van de WGO voor eliminatie nog niet werd bereikt ( $< 1$  geval per miljoen inwoners). De incidentie in Brussel was 28,3/1.000.000, in Vlaanderen 4,7/1.000.000 inwoners en in Wallonië 7,6/1.000.000 inwoners.
- Slechts voor 43 % van de gevallen was de vaccinatiestatus gekend. De meeste patiënten (67 %) waren niet gevaccineerd. Voor 19 % van de gevallen was hospitalisatie nodig.
- Vooral genotype D4-Manchester werd geïsoleerd, naast enkele gevallen van genotype D8.
- In 2012 kende Europa nog steeds uitbraken van mazelen, maar het aantal gevallen lag aanzienlijk lager dan in 2011. De grootste uitbraken vonden plaats in Roemenië, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Italië.
- In België werd in 2012 van start gegaan met de voorbereidingen van het certificatieproces voor mazelen- en rubella eliminatie, in navolging van de richtlijnen van de WGO.

### INLEIDING

Mazelen is een van de meest besmettelijke infectieziekten en leidt in bijna 30 % van de gevallen tot complicaties (95). Alle Europese landen engageerden zich om mazelen tegen 2015 te elimineren, zoals het Europese Regionale Bureau van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) heeft voorgesteld (96).

In **West-Europa** heerst er sinds 2010 een mazelen epidemie met meer dan 60.000 gevallen in de periode 2010 tot 2012. Deze volgt op een veel rustigere periode van 3 jaar waarin het aantal gevallen minder dan vijfduizend bedroeg. De vorige grote epidemie tussen 2004 en 2006 trof vooral de landen van Oost-Europa (Roemenië, Oekraïne) .

In 2012 werden in totaal 8 230 gevallen van mazelen gemeld in West-Europa. De uitbraken kwamen vooral voor in Roemenië, het Verenigd Koninkrijk, Italië en Frankrijk (97). De hoogste incidentie werd aangetroffen bij kinderen jonger dan 1 jaar (23 per 1.000.000 inwoners), gevolgd door kinderen tussen 1 en 4 jaar. Er werden 7 gevallen van acute mazelen encefalitis gemeld. De vaccinatie status was gekend voor 94 % van de gevallen en hiervan was 83 % niet gevaccineerd. In 17 % van de gevallen was minstens één dosis gegeven.



In **België** werd de vaccinatie tegen mazelen opgenomen in de vaccinatiekalender: een eerste dosis in 1985 bij zuigelingen en vervolgens, in 1995, een tweede dosis bij kinderen van 10-12 jaar. Momenteel gebeurt de vaccinatie door inenting met het MBR-vaccin (bof-mazelen-rubella) met twee dosissen: een eerste op de leeftijd van 12 maanden en een tweede tussen 10 en 13 jaar (60). De surveillance door de Huisartsenpeilpraktijken tussen 1982 en 1998 toonde aan dat de incidentie per 100.000 inwoners met meer dan honderd keer is gedaald sinds de introductie van vaccinatie.

Om de eliminatiedoelstelling te bereiken moet de vaccinatiegraad minstens 95 % voor de 2 dosissen bedragen (98). Volgens de laatste studies in 2012 bedroeg de vaccinatiegraad voor de eerste dosis met het MBR vaccin in Vlaanderen 96,6 %, in Wallonië 94,4 % en in Brussel 94,1 % (16-18). Op basis van deze studies wordt voor België een vaccinatiegraad van 95,6 % voor eerste dosis geschat. Voor de tweede dosis werd enkel in Vlaanderen een meting uitgevoerd in 2012 en bedroeg de vaccinatiegraad 92,5 %.

In januari 2003 werd het «Comité voor de eliminatie van mazelen en rubella in België» opgericht. Het bestaat uit experts op het vlak van mazelen en vertegenwoordigers van de verschillende Gemeenschappen en de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Milieu. Dit comité staat in voor de opvolging van de situatie in België, stelt acties voor om de eliminatiedoelstellingen van de WGO voor mazelen te behalen en rapporteert naar de ECDC en het Europees Regionaal bureau van de WGO.

## METHODE

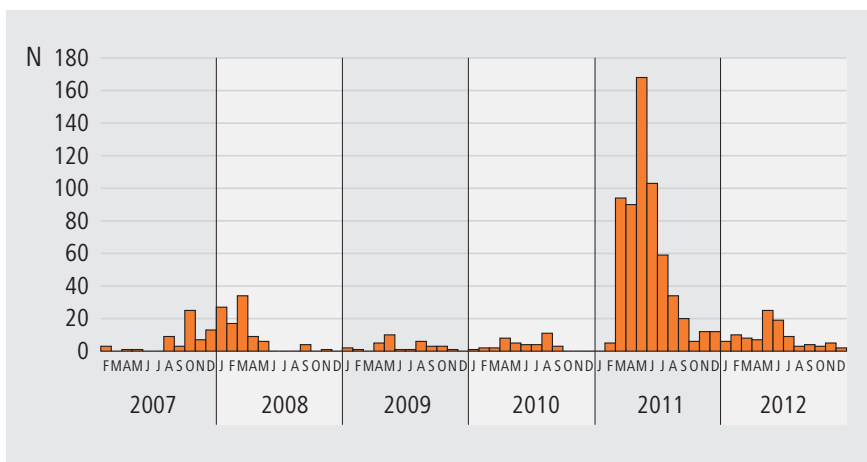
Sinds oktober 2002 wordt de opvolging van mazelen georganiseerd met behulp van het surveillancesysteem «PediSurv». Deze surveillance wordt aangevuld met informatie over bevestigde gevallen afkomstig van het Nationaal Referentiecentrum (NRC): Dienst Virale Ziekten van het WIV-ISP en door die van het netwerk van Peillaboratoria. Sinds 2009 behoort mazelen bovendien tot de ziekten die verplicht moeten worden aangegeven in heel België.

In navolging van de indicatoren van de WGO worden incidenties per miljoen (1.000.000) inwoners weergegeven.

## RESULTATEN

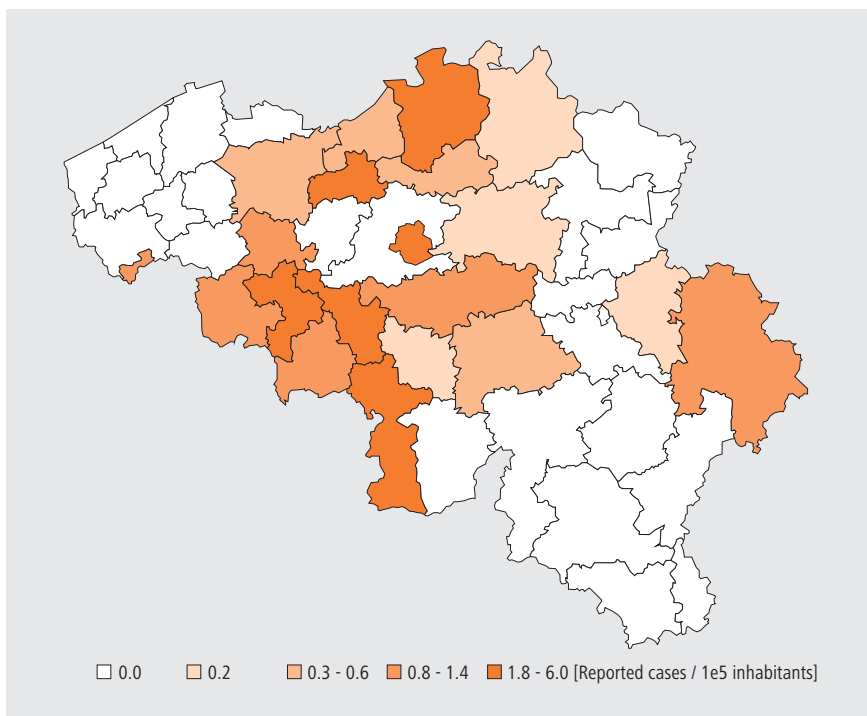
In 2012 werden 101 gevallen van mazelen gemeld in België (incidentie van 9,2/1.000.000 inwoners). Dit is een daling in vergelijking met de 603 gevallen die uiteindelijk gerapporteerd werden in 2011 (Figuur 16) en reflecteert de verminderde transmissie in Europa.

**Figuur 16 |** Aantal gevallen van mazelen tussen 2007 en 2012, in België  
(PediSurv, NRC, Peillaboratoria (WIV-ISP) en verplichte meldingen)

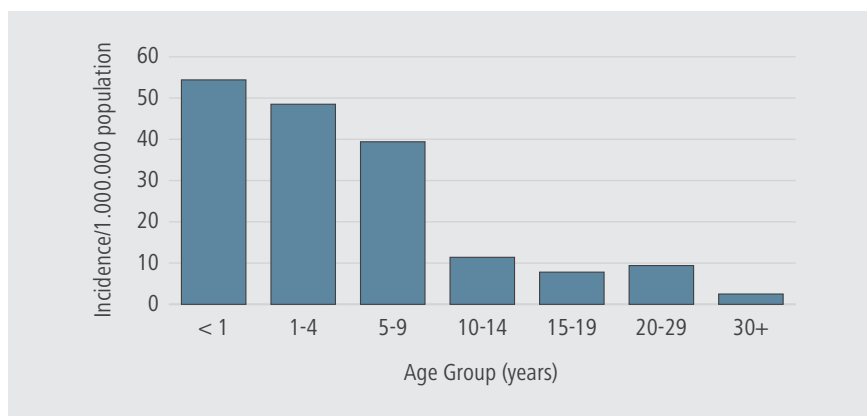


De hoogste incidentie werd teruggevonden in Brussel met 28,3/1.000.000 inwoners. De incidentie in Vlaanderen was 4,7/1.000.000 inwoners, in Wallonië was dit 7,6/1.000.000 inwoners (Figuur 17). In 4 gevallen zou de besmetting opgelopen zijn in het buitenland, hoewel dit aspect ook vaak (64 % van de gevallen) niet gekend was.

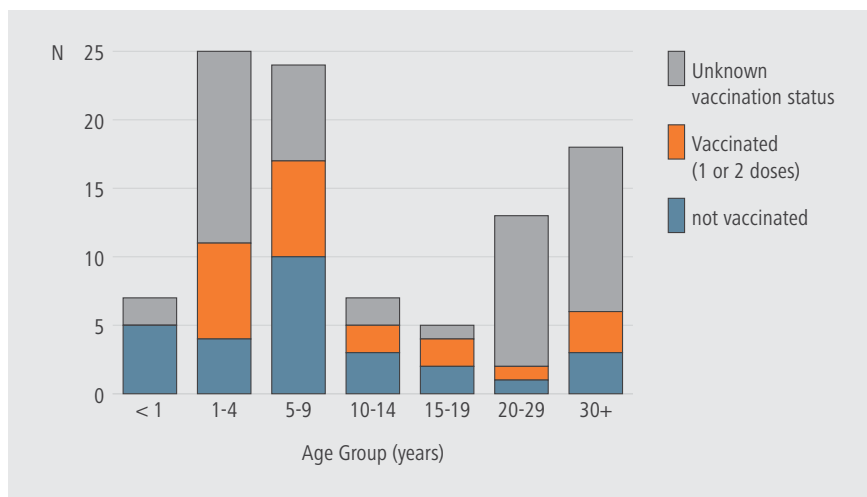
**Figuur 17 |** Incidentie van mazelen volgens arrondissement in 2012, in België  
(PediSurv, NRC, Peillaboratoria (WIV-ISP) en verplichte meldingen)



**Figuur 18 |** Incidentie van mazelen volgens leeftijdsgroep in 2012, in België (PediSurv, NRC, Peillaboratoria (WIV-ISP) en verplichte meldingen)



**Figuur 19 |** Aantal gevallen van mazelen met vaccinatie status per leeftijdsgroep, in België, in 2012 (PediSurv, NRC, Peillaboratoria (WIV-ISP) en verplichte meldingen)



Zes gevallen werden gehospitaliseerd (hetzij 19 % van de gevallen waarvoor deze informatie gekend was). Er werd geen enkel overlijden gemeld.

In 51 gevallen werd de diagnose bevestigd via IgM, IgG of PCR. Het genotype D4-Manchester werd geïsoleerd bij 10 patiënten en het genotype D8 in 3 gevallen. Genotype D4-Manchester werd in 2011 ook al vastgesteld in België. Genotype D8 circuleerde niet tijdens de mazelen epidemie in 2011 en de

aanwezigheid van dit genotype wijst wellicht op introductie van deze stam uit het buitenland, hoewel dit niet kon bevestigd worden via epidemiologisch onderzoek.

In 30 gevallen (29,7 %) kon er een epidemiologische link met een ander geval worden bevestigd. Voor 20 gevallen gebeurde de diagnose enkel op basis van het klinisch beeld.

## DISCUSSIE

Hoewel de incidentie van mazelen in België laag was in 2009 en 2010 en de eliminatiedoelstelling mogelijk leek, konden we in 2011 een sterke stijging zien van het aantal gevallen (99;100). In 2012 werd terug een daling waargenomen tot een incidentie van 9,2/1.000.000 inwoners, waarmee de doelstelling van de WGO voor eliminatie nog niet werd bereikt (< 1 per miljoen inwoners).

In Europa werd ook een aanzienlijke daling genoteerd in 2012 met nog 8230 gevallen van mazelen in vergelijking met de meer dan 30.000 gevallen van 2011. Ondanks deze daling werd toch nog melding gemaakt van grote uitbraken, zoals in het Verenigd Koninkrijk (ruim 1900 gevallen in 2012) en Roemenië (meer dan 3800 gevallen). Sinds mei 2013 vindt in Nederland een uitbraak van mazelen plaats, die zich voornamelijk beperkt tot de streek van de "biblebelt" (101). In deze regio laten veel mensen hun kinderen niet inenten vanuit religieuze overtuiging. Mazelen blijft dus endemisch aanwezig in veel landen in Europa. Ook elders in de wereld worden nog grote uitbraken van mazelen gerapporteerd, zoals in Pakistan met 14.000 gevallen waaronder minstens 210 overlijdens (102), en in Oekraïne met meer dan 12.000 gevallen (103).

In België, en ook in andere Europese landen, werd de hoogste incidentie waargenomen bij kinderen < 1 jaar. Onderzoek toonde aan dat de IgG titers bij kinderen van gevaccineerde moeders lager ligt dan bij kinderen van niet-gevaccineerde moeders. Kinderen van gevaccineerde moeders verloren hun maternale bescherming veel vroeger op gemiddeld 0,97 maanden. Kinderen van moeders die mazelen hadden doorgemaakt, verloren hun maternale bescherming gemiddeld op 3,78 maanden (104). Op de leeftijd van 6 maanden had 95 % van alle kinderen geen bescherming meer. Dit suggereert dat de eerste dosis van het MBR vroeger zou moeten worden toegediend. Anderzijds werd aangetoond dat vaccinatie tegen mazelen meer effectief zou zijn indien dit na de leeftijd van 14 maanden gebeurt (105).

In Duitsland werd recent het aantal gevallen van subacute scleroserende panencephalitis (SSPE) onderzocht (106). SSPE is een zeldzame fatale verwikkeling die gemiddeld zeven jaar na mazelen infectie optreedt en waarvoor geen behandeling bestaat. In Duitsland werden in de periode 2003-2009 31 kinderen met SSPE geïdentificeerd. Het risico op SSPE na mazelen

infectie bij kinderen onder de 5 jaar werd geschat tussen de 1 per 1700 tot 1 per 3300 gevallen van mazelen, aanzienlijk hoger dan vroegere schattingen. De enige preventie is vaccinatie met het MBR vaccin. Bovendien kunnen de jongste kinderen die nog niet gevaccineerd kunnen worden, enkel beschermd worden door groepsimmunitet via een voldoende hoge vaccinatiegraad in de algemene bevolking.

Een vaccinatiegraad van meer dan 95 % werd tot nu toe enkel behaald voor de eerste dosis van het MBR vaccin in Vlaanderen, maar wordt bijna bereikt in Wallonië en Brussel. Naast een blijvende aandacht voor een hoge algemene vaccinatiegraad voor twee dosissen met het MBR vaccin is ook aandacht nodig voor specifieke groepen. Het bestaan van subgroepen die een lage vaccinatiegraad vertonen vanwege hun anti-vaccinatieovertuiging (van religieuze, anthroposofische of andere aard), is een belangrijk obstakel om de vastgestelde eliminatiedoelstellingen te bereiken (107).

Zoals ook voor poliomyelitis, werd in België voor mazelen en rubella een proces van certificatie van eliminatie gestart in 2012, in navolging van de richtlijnen van het WGO Europese regionale bureau (108). Een Nationaal Verificatie comité werd opgericht in 2012 en het mazelen en rubella eliminatie plan werd bijgewerkt en intussen goedgekeurd op de Interministeriële Conferentie van 24 juni 2013 (109).

## BOF

T. Braeye, V. Hutse, I. Linina, R. Mak, P. Cox

### Hoofdpunten

- **Vlaanderen:** In 2012 werden via het netwerk van de verplichte melding 2556 gevallen van bof geregistreerd. De verplichte melding van bof kende een officiële start op 16/06/2012, daarvoor werden via dit netwerk wel reeds 508 gevallen spontaan gemeld, voornamelijk uit de regio Gent.
  - Het grootste deel van de gevallen kwam uit de leeftijdsgroep van 15 tot en met 24 jaar (63,9 %, N=1633).
  - Vooral de studentensteden werden getroffen.
  - Van de 821 personen van wie de vaccinatietoestand gekend was, waren 66,7 % tweemaal gevaccineerd.
- **Wallonië en Brussel:** In 2012 werden via het netwerk van de verplichte melding 137 gevallen van bof geregistreerd, waarvan 88 uit Wallonië en 42 uit Brussel.
  - Het grootste deel van de gevallen kwam uit de leeftijdsgroep van 15 tot en met 19 jaar (47 gevallen, 34 %).
- Via het surveillancenetwerk **PediSurv** werden 30 gevallen van bof gemeld.
- In 2012/2013 werd **aanvullend onderzoek** verricht aan de universiteit van Leuven (KULeuven). Via een vragenlijst werden bij 2000 random geselecteerde studenten en studenten werkzaam in een "faculteitscafé" gegevens verzameld over het voorkomen van bofsymptomen, ziektelast en vaccinatie.
  - Van oktober 2012 tot april 2013 werd door 6 % (N=47) van de studenten parotitis gemeld.
  - De incidentie van zelf-gemelde parotitis was significant hoger bij studenten gecontacteerd via een faculteitscafé dan in de algemene sample (RR 3.6, 95 %CI 1.8 tot 7.0).
  - De effectiviteit van twee dosissen van het MBR-vaccin werd in deze retrospectieve cohort studie geschat op 69 % (95 %CI -24 % tot 92 %).

### INLEIDING

In de lente van 2011 werd in de Kempen, Antwerpen, reeds een uitbraak met 164 gevallen van bof opgemerkt en beschreven (110). Deze cluster bleef beperkt in tijd en ruimte en was dicht bij Nederland gelokaliseerd. Nederland werd in december 2009 getroffen door een bof-uitbraak die sindsdien nationale proporties heeft (111). In 2012 werd een bof cluster gerapporteerd vanop de geneeskunde faculteit van de universiteit van Gent (112). De bof verspreidde zich eerst binnen de universiteit, maar vormde kort voor de zomer van 2012 een nationaal probleem. Op een Risk Assessment Group-meeting (RAG-meeting) werd besloten dat surveillance voor bof uitgebreid diende te worden.

In 2012 werd een nieuwe studie van de vaccinatiegraad uitgevoerd. Voor Vlaanderen werd een vaccinatiegraad van 96,6 % genoteerd voor zuigelingen en een gedocumenteerde vaccinatiegraad van 89,8 % en 92,5 % voor jongeren (geboren in 1998) voor de eerste en tweede dosis respectievelijk. De voorgaande metingen in adolescenten, leverden een gedocumenteerde vaccinatiegraad op van 80,6 % en 83,6 % (1 en 2<sup>e</sup> dosis 2005) en 88,1 % en 90,6 % (1 en 2<sup>e</sup> dosis 2008). De meting van 2012 bevestigt dus een stijgende vaccinatiegraad (18).

De vaccinatiegraad in Brussel bedroeg 94,1 % voor de eerste dosis van het MBR-vaccin bij kinderen van 18 tot 24 maand in 2012 (17). In Wallonië werd bij een vaccinatiegraad meting in 2012 een vaccinatiegraad van 94,4 % voor de eerste dosis bij 18 tot 24 jarigen vastgesteld (16).

## METHODE

### Verplichte melding

In het Brussels Hoofdstedelijk Gewest behoort bof tot de verplicht te melden aandoeningen. Sinds 16/06/2012 was bof verplicht te melden voor Vlaanderen (verplichte melding voor bof werd opgegeven op 1 november 2013), voordien werd de ziekte gemeld in het kader van de schoolgeneeskunde en waren er spontane meldingen. In de Franse Gemeenschap was bof vanaf september 2012 verplicht te melden. We vermelden gegevens van zowel klinische als laboratoriums geconfirmeerde gevallen. Bij een deel van de gevallen gemeld via de verplichte melding werd ook telkens gevraagd naar de vaccinatiestatus. Voor de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest zijn vaccinatie- en complicatiegegevens beschikbaar van eind 2012 en het eerste semester van 2013.

### Retrospectieve cohort studie, KULeuven

In april van het academiejaar 2012-13 werden 2000 willekeurig geselecteerde studenten uitgenodigd tot een elektronische survey over bofsymptomen, ziektelast en vaccinatie. Deze sample werd aangevuld door via de 10 grootste faculteitscafés studenten werkzaam in deze cafés tot dezelfde survey uit te nodigen. Informatie uit de vragenlijsten werd aangevuld met vaccinatiegegevens verkregen via de medische dienst van de KULeuven.

### PediSurv netwerk

Bof wordt sinds 2002 opgevolgd door het surveillance netwerk PediSurv waaraan pediateren (verspreid over gans België) en huisartsen (enkel uit Brussel) op vrijwillige basis deelnemen.

## Referentiecentrum

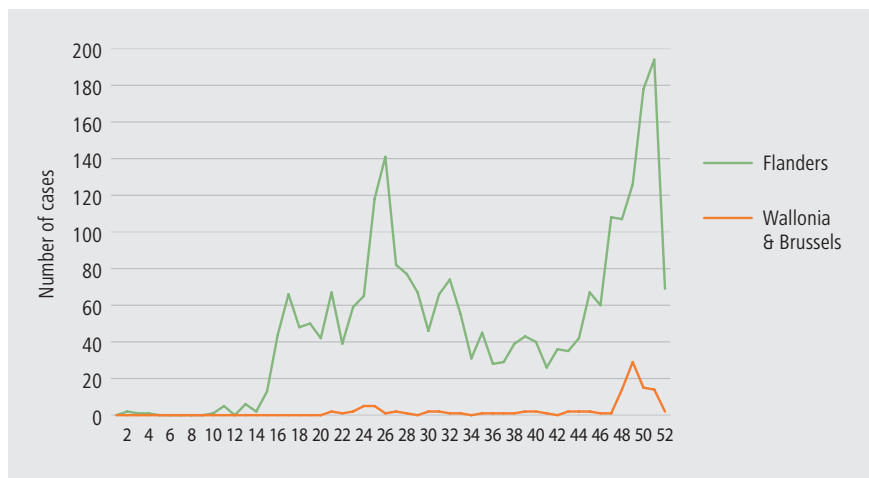
Hoewel de dienst virologie van het WIV pas begin 2013 erkend werd als NRC voor bof, gebeurde er ook in 2012 veel moleculair en serologisch onderzoek.

## RESULTATEN

### Incidentie

Via de verplichte melding werden in Vlaanderen 2556 gevallen gemeld en in de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest een totaal van 137 gevallen (Figuur 20). Het NRC analyseerde in 2012 153 stalen voor bof.

**Figuur 20 |** Epidemische curve, bof, 2012, België (bron: verplichte melding)

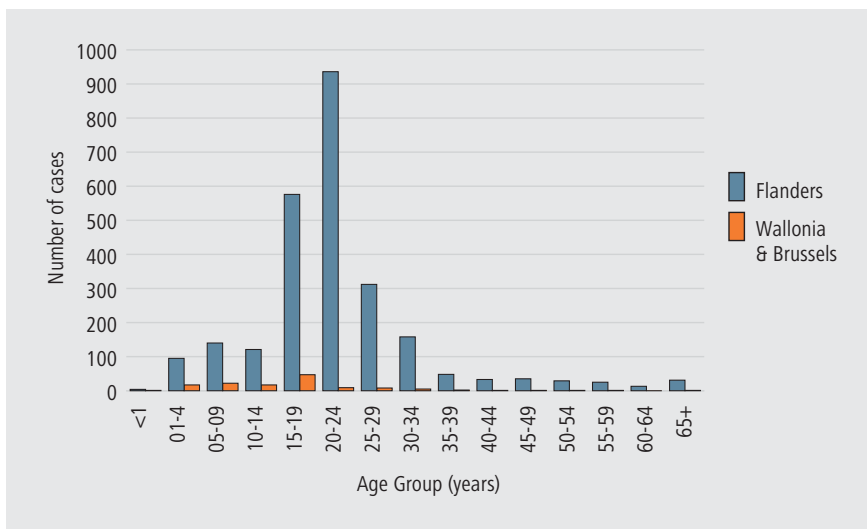


### Leeftijd & Geslacht

De vaakst getroffen leeftijdsgroep in Vlaanderen is de leeftijdsgroep van 20 tot en met 24 jaar (N=936). In de leeftijdsgroep van 15 tot en met 19 jaar werden 576 gevallen gevonden. In de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest werd bof vaakst gedetecteerd in de leeftijdsgroep 15 tot en met 19 jaar (Figuur 21).



**Figuur 21 | Absolute bof-incidentie per leeftijdsgroep, 2012, België (Bron: verplichte melding)**



Bof wordt het vaakst gedetecteerd bij mannen. In Vlaanderen werden 1519 (59 %) mannen ten opzichte van 1013 vrouwen (37 %) gemeld. In de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest werden 47 (34 %) vrouwen ten opzichte van 76 (55 %) mannen gemeld.

### Vaccinatiestatus

Voor Vlaanderen vermelden 2 personen 3 vaccinaties (0,2 %), 546 personen 2 vaccinaties (67 %), 262 personen 1 vaccinatie (48 %) en 11 personen (1,3 %) zeiden niet gevaccineerd te zijn. In de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest waren vaccinatiegegevens beschikbaar voor 320 personen (periode 2012-eerste semester 2013). Hiervan gaven 61 personen (19 %) aan niet gevaccineerd te zijn, 79 (25 %) gaf aan één vaccinatie te hebben gehad en 156 (49 %) gaf aan twee vaccinatie te hebben gehad.

### Complicaties

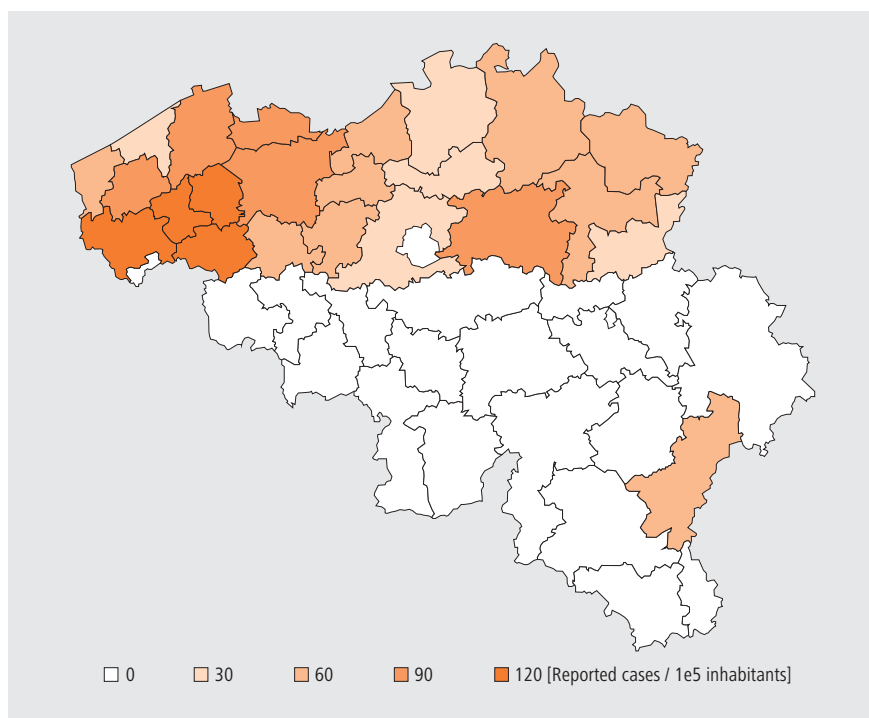
In Vlaanderen werd melding gemaakt van 109 gevallen van orchitis (7 % van de mannelijke bof-gevallen). Andere complicaties zijn zeldzaam; 5 gevallen van meningitis (0,2 %).

In de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest werden 30 gevallen van orchitis gerapporteerd (voor de gegevens van eind 2012 tot en met het eerste semester van 2013; 14,5 % van de mannelijke bof-gevallen), andere complicaties zijn zeldzaam; 3 gevallen van meningitis (0,8 %).

### Geografische spreiding

Waar en wanneer bof zich manifesteert loopt samen met het academiejaar en de plaats van de grootste universiteitssteden en steden met hogescholen. Voor Vlaanderen werden belangrijke concentraties van bof gezien in; Kortrijk (N=208), Brugge (N=167), Gent (N=537), Antwerpen (N=250), Leuven (N=286) en Hasselt (N=131). Binnen de Franse Gemeenschap en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest werden hoge concentraties gezien in de provincies Luik en Luxemburg (Figuur 22).

**Figuur 22 |** Geografische spreiding van bof, 2012, België (Bron: verplichte melding)



### Retrospectieve cohort studie, academiejaar 2012-2013, KULeuven

Er waren 47 (6 %) gevallen van zelf-gerapporteerde parotitis onder de 765 deelnemers aan de studie (response rate 35,9 %). Van slechts 15 studenten die parotitis melden, verkregen we ook een gedocumenteerde vaccinatiestatus. De vaccinatie effectiviteit van twee dosissen MBR-vaccin werd geschat op 69 % (95 % CI -24 % tot 92 %). Het risico op parotitis was hoger ( $RR=3,6$ , CI 1,8 tot 7,0) voor studenten werkzaam aan faculteitscafé 's. Net zoals de data verzameld via de verplichte melding is er een piek in het aantal gerapporteerde bof-gerelateerde klachten in december 2012. Opvallend is verder dat in

december 2012 gerapporteerde klachten als oorpijn en pijn bij slikken samen lopen met parotitis, begin 2013 worden deze klachten vaker alleen gerapporteerd. Dit zou het samen voorkomen van het bof virus met andere pathogenen kunnen illustreren of een mildere presentatie van bof (klinische presentatie zonder parotitis).

### PediSurv

Via het PediSurv netwerk werden 30 gevallen van bof geregistreerd in 2012. In 2011 werden 14 gevallen geregistreerd. De gevallen waren gemiddeld 9,4 jaar oud (range 0-33). Er kwamen 13 meldingen uit het Brussels Hoofdstedelijk gewest, 13 uit Vlaanderen, 1 uit Wallonië en van 3 gevallen was de woonplaats niet gekend. Van 19 gevallen was de vaccinatie gekend. 4 Gevallen waren niet gevaccineerd. Slechts één persoon was tweemaal gevaccineerd.

### Pathogeen

De laatste jaren wordt in de verschillende epidemieën in onze buurlanden en de VS vooral het Genotype G5 aangetroffen. De 153 in 2012 ontvangen stalen werden getest met PCR. 56 % (N=85) waren positief, 44 % (N=68) negatief. Bij genotypering uitgevoerd door het NRC werd 55 maal genotype G5 (subtype Groningen 2010) en eenmaal genotype G2 gedetecteerd.

## DISCUSSIE

Het was onduidelijk of de bof na de uitbraak in een goed gevaccineerde populatie van jong volwassenen in de Kempen helemaal terug verdwenen is. Wat wel duidelijk is, is dat bof in 2012 epidemische proporties aangenomen heeft over gans België. Daar waar bof vroeger slechts verantwoordelijk was voor enkele, meestal geïsoleerde, gevallen in kinderen en enkele uitbraken in lagere scholen (113), was het virus in 2012 verantwoordelijk voor bijna 3000 gevallen. Verder is ook de hoge incidentie onder gevaccineerden en de bijgevolg lage vaccin effectiviteit erg opvallend.

Eenzelfde fenomeen werd in 2012 geobserveerd in onze buurlanden. De volgende hypothesen worden onderzocht: "waning immunity", lage vaccinatiegraad, primair vaccin falen, immune escape/mismatch en een gewijzigde ziektedynamiek ten gevolge van vaccinatie en het verdwijnen van natuurlijke boosting. Het verminderen van de immuniteit over de tijd, "waning", werd reeds bevestigd vanuit sero-epidemiologisch onderzoek en veldonderzoek tijdens uitbraken (114-118). Andere observaties zoals hoge aviditeit van de antistoffen bij bof-gevallen, wijzen ook eerder op secundair vaccin falen door waning dan op primair vaccin falen (119). Primair vaccin falen wordt momenteel geschat op 6-10 % (120;121). Het genotype van het bof virus is zeer dynamisch. Soms komen verschillende genotypes slecht enkele kilometers van elkaar voor(122). Daarom wordt ook mismatch tussen de vaccin strain en het wild type virus bestudeerd. Hoewel eventueel een

hogere waning en afname van de neutraliserende capaciteit van antilichamen verondersteld kan worden, pleit onderzoek door Rubin en collega's toch tegen de afwezigheid van cross-protectie voor wild type strains na vaccinatie met de Jeryl Lynn strain (123). In een recente Cochrane review wordt vaccin effectiviteit geschat op 64 %-66 % voor één dosis en 83-88 % voor twee dosissen (124). Een andere verklaring zou verminderde natuurlijke boostering kunnen zijn.

Met de retrospectieve cohortstudie aan de KULeuven wordt bewezen dat de sociale contacten van studenten geassocieerd zijn met de kans op parotitis, ongeacht de vaccinatietoestand van de studenten. Dezelfde observatie werd gemaakt in de Joodse scholen in New York (125). Ook daar resulteerden intense sociale contacten in een bof uitbraak onder gevaccineerden.

De inspanningen die genomen werden om de surveillance van bof te verhogen zullen in de toekomst ongetwijfeld ons beeld van bof verbeteren. Eind 2012 werd surveillance door de Huisartsenpeilpraktijken gestart. In 2013 werd bof opgenomen in het netwerk van de Peillaboratoria en werd een NRC gestart voor bof. De inspanningen van 2012 leren ons vooral dat bof inderdaad een terugkeer gemaakt heeft, dat het hierbij vaak gaat om vaccin falen, dat complicaties, op orchitis na, vrij beperkt blijven en dat sociale contacten een belangrijke rol spelen bij transmissie. Om deze uitbraak terug te dringen zal het noodzakelijk zijn om (onder het huidige vaccin) de vaccinatiëgraad te verhogen, gezien een lagere vaccine effectiviteit een hogere vaccinatiëgraad noodzakelijk maakt en mensen voldoende te informeren, onder meer om tijdens infectieuze periodes het sociale gedrag aan te passen.

## RUBELLA

D. Hue, M. Sabbe, V. Hutse, P. Goubau

### Hoofdpunten

- De doelstelling van de WGO, de uitroeiing van mazelen en rubella in Europa voor 2015, komt in het gedrang. In landen waar de incidentie van de ziekte hoog is, blijft het risico bestaan op gevallen van congenitaal rubellasyndroom.
- In België bedroeg de vaccinale dekking voor de 1ste dosis van het MBR-vaccin meer dan 95 % in 2012. Voor de 2de dosis wordt de dekking geraamd tussen 70,5 en 92,5 % volgens de studies uitgevoerd tussen 2006 en 2012.
- Rubella is geen ziekte met meldingsplicht in België, behalve in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest.
- In België werd in 2012 één geval van congenitaal rubellasyndroom (CRS) gemeld. Dit is het 1ste gemelde geval sinds het begin van de CRS-surveillance in 2007 door het pediatrische peilnetwerk PediSurv.
- Het Comité voor de Eliminatie van mazelen en rubella dringt aan op een surveillance van serologisch bevestigde gevallen van rubella en op de vergelijking van klinische en epidemiologische gegevens met laboratoriumgegevens, zodat eventueel actief naar nauwe contacten kan worden gezocht als het om een recente infectie blijkt te gaan.

### INLEIDING

Rubella is een goedaardige infectieziekte met koorts, lymfadenopathie en gegeneraliseerde maculopapulaire huiduitslag. Het belang voor de volksgezondheid ligt in het eruit voortvloeiende risico voor de foetus. Een rubella-infectie net vóór de bevruchting of tijdens de eerste 8 tot 10 weken van de zwangerschap kan meerdere foetale afwijkingen veroorzaken die het verlies van de foetus of de geboorte van een dood kind tot gevolg kunnen hebben (65). Het risico neemt daarna af en foetale misvormingen worden zelden geassocieerd met maternale rubella na de zestiende week van de zwangerschap, hoewel perceptief gehoorverlies kan optreden tot in de twintigste week. Vóór de invoering van het rubellavaccin werd de incidentie van CRS tijdens endemische periodes geschat op 1 tot 2 gevallen per 1.000 zwangerschappen, en op 40 gevallen per 1.000 zwangerschappen tijdens rubella-epidemieën (27). Sinds de jaren '80 zien we een algemene daling van het aantal gevallen van rubella en CRS na de invoering van het vaccin tegen rubella in de programma's voor systematische vaccinatie van kinderen.

Het Europees Regionaal bureau van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) heeft de eliminatie van rubella in de regio gepland voor het jaar 2015, waardoor gevallen van CRS kunnen worden voorkomen (126). De WGO-indicator voor de eliminatie is een daling tot minder dan 10 gevallen van CRS per jaar per 1 miljoen levendgeborenen. Eén dosis van het rubellavaccin volstaat om een

afdoende bescherming te verkrijgen bij 95 % van de gevaccineerde personen (124). Groepsimmunitet is verzekerd bij een vaccinale dekking van meer dan 85 % (127).

Sinds 2012 is er een heropleving van rubella in Europa bij onvoldoende gevaccineerde populaties. In totaal werden in de landen van de Europese Unie 27.276 gevallen van rubella gemeld, tegenover 8.320 gevallen in 2011 (97). 97 % van de gevallen in 2012 werd gemeld in Roemenië en Polen. Slechts 6 % van de gevallen werd bevestigd in het laboratorium. Het hoogste aantal meldingen werd waargenomen onder jongeren van 15-19 jaar (97 gevallen per 100.000 inwoners). In 99 % van de gevallen waren deze patiënten niet gevaccineerd. In de EU-landen waren er 11 gemelde gevallen van CRS (10 inheemse gevallen in Roemenië en 1 geïmporteerd geval in Finland) (128). In de Verenigde Staten meldde de CDC in 2012 3 gevallen van CRS, geïmporteerd uit Nigeria (129).

## METHODE

### Rubella

Er zijn weinig epidemiologische gegevens beschikbaar over rubella in België. Sommige factoren bemoeilijken immers de surveillance van rubella: het klinisch beeld van rubella komt overeen met dat van vele andere exanthematische ziekten; een bloedonderzoek wordt zelden uitgevoerd om de diagnose te bevestigen bij dit klinisch beeld, en de meest gebruikte bevestigingstest, serologie (IgM), is niet specifiek genoeg. Waar rubella zeldzaam is, komen vals-positieve serologische resultaten relatief vaak voor, waardoor de noodzaak aan bevestigend onderzoek nog toeneemt. De aanwezigheid van IgM moet altijd met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden als er geen gegevens over het klinisch beeld zijn (bv. wanneer de tests routinematig worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap).

De gevalsdefinitie van rubella werd in 2005 herbekeken door het ECDC. Het stelt dat het positieve IgM-resultaat zonder klinische informatie onvoldoende is om een geval van rubella te bevestigen. Bij afwezigheid van klinische gegevens of andere tests zijn de door **Peillaboratoria** gemelde gevallen moeilijk te interpreteren en kunnen ze niet worden beschouwd als bevestigde gevallen.

Om aan de aanbevelingen van de WGO te voldoen, wordt een continue serologische en moleculaire surveillance uitgevoerd door het **Nationaal Referentiecentrum voor mazelen en rubella** (NRC – Dienst virale ziekten, WIV-ISP). Om vals-positieve/onbepaalde resultaten uit te sluiten, vooral bij zwangere vrouwen, worden de stalen ter bevestiging onderworpen aan een Recomblot IgG-test, gebaseerd op de detectie van antilichamen tegen het antigeen E2 van het rubellavirus. In aanwezigheid van deze antilichamen kan een recente infectie (tijdens de laatste drie maanden vóór de staalafname) worden uitgesloten en kan de patiënt als seronegatief worden beschouwd voor rubella.

Het Brussels Hoofdstedelijk Gewest is de enige regio waar rubella **een infectieziekte is met meldingsplicht** aan de gezondheidsautoriteiten van de GGC.

### Congenitale rubella

Congenitale rubella wordt meestal gediagnosticeerd door de screening van antirubella-IgM in serum of speeksel tijdens de eerste levensmaanden van de baby. Het kan ook worden gediagnosticeerd door een screening op het rubellavirus met behulp van RT-PCR en door virusisolatie. Prenatale diagnostiek van congenitale rubella wordt uitgevoerd bij het **Nationaal Referentiecentrum voor congenitale infecties** in het Universitair ziekenhuis Erasmus-ULB in samenwerking met het UZ Brussel.

Congenitale rubella is enkel in de Franse Gemeenschap een **ziekte met meldingsplicht**.

Sinds 2007 wordt de omvang van de circulatie van het rubellavirus in België gevolgd en geëvalueerd door de registratie van gevallen van congenitaal rubellasyndroom in het pediatrische peilnetwerk **PediSurv**.

Ook aan de hand van andere informatiebronnen, zoals via **Kind & Gezin** (130) in Vlaanderen, het Europese surveillancenetwerk voor aangeboren afwijkingen EUROCAT (131) en de **PSE**-diensten (promotie van gezondheid op school in de Franse Gemeenschap), kan de circulatie van het virus worden beoordeeld. Kind & Gezin organiseert sinds 2000 een screening op aangeboren doofheid bij kinderen jonger dan 1 jaar. Sinds het einde van 2006 wordt een programma voor neonatale gehoorscreening georganiseerd door de Franse Gemeenschap via de ONE diensten. Ziekenhuizen kunnen op vrijwillige basis deelnemen; in 2011 kozen 43 van de 46 ziekenhuizen met een kraamafdeling ervoor om deel te nemen aan dit programma. België heeft twee lokale registers van **EUROCAT**, dat van Henegouwen/Namen en dat van Antwerpen, waar aangeboren afwijkingen worden geregistreerd.

## RESULTATEN

### Rubella

In 2012 waren er 2 **gerapporteerde mogelijke gevallen** (d.w.z. niet-bevestigd klinisch beeld) van rubella in Brussel en 5 in Wallonië. Twee serologisch bevestigde gevallen werden gerapporteerd in Brussel. Een jonge 38-jarige asielzoekster uit Brazilië vertoonde een typisch klinisch beeld zonder notie over vaccinatie of besmetting. Het andere bevestigde geval kon niet worden gedocumenteerd vanuit klinisch en epidemiologisch oogpunt. Tussen

2007 en 2009 werden 19 klinisch verdachte gevallen van rubella gemeld in het kader van de PSE-diensten in de Franse Gemeenschap.

Via de **Peillaboratoria** werden tussen 2001 en 2011 tussen de 18 en 77 gevallen per jaar bevestigd. In 2012 waren er 108 gevallen positief voor IgM, maar zonder klinische en/of vaccinale gegevens. De meerderheid van de bevestigde gevallen waren vrouwen tussen 25 en 44 jaar.

Het **NRC voor rubella** kreeg 75 stalen in 2012. 6 van de 18 patiënten met een positief IgM-resultaat of onduidelijk resultaat bezaten geen antistoffen gericht tegen het E2-antigeen en werden dus besmet met het rubellavirus in de voorafgaande drie maanden. Drie van de 75 patiënten werden getest op de aanwezigheid van het rubellavirus met PCR. Daarvan bleek één patiënt positief (Tabel 7).

**Tabel 7 | Resultaten van het Nationaal Referentiecentrum voor rubella, 2011-2012 (WIV-ISP)**

IgM						
IgM +		IgM grijze zone				IgM –
Recomblot E1+ E2+	Recomblot E1+ E2 –	Recomblot E1+ E2 –	Recomblot E1+ E2+		Recomblot E1 – E2 –	Verworpen
			IgG > 25IE/ml ou pas vacciné	IgG ≤ 25 IE/ml et historique de vaccination		
Casus:	Casus:	Casus:	Casus:	Geen uitsluitel	Geen uitsluitel	
Oude infectie	Recente infectie	Recente infectie	Oude infectie			
2011 : / 2012 : 6	2011 : 5 2012 : 4	2011 : 3 2012 : 2	2011 : 10 2012 : 6	2011 : / 2012 : /	2011 : / 2012 : /	2011 : 38 2012 : 38
PCR						
Positief			Negatief			
2011 : / 2012 : 1			2011 : 2 2012 : 2			

Congenitale rubella

Via het netwerk **PediSurv** werd in 2012 een geïmporteerd CRS-geval gemeld; het laatste geval dat door de Franse Gemeenschap werd gemeld, dateerde van 2001. In januari 2012 werd een voldragen klein meisje IgM-positief verklaard voor het rubellavirus in het CHU Tivoli. De moeder, afkomstig uit Marokko, was niet gevaccineerd en had rubella opgelopen in augustus 2011 in het 2de trimester van de zwangerschap, tijdens een verblijf in haar thuisland. De baby had een aangeboren hartziekte (interventriculaire communicatie of IVC) en een abnormale gehoorstest (auditive evoked potentials), maar vertoonde geen



andere tekenen die wezen op CRS. De evolutie na 12 maanden was gunstig. De IVC is gesloten en de auditieve evoked potentials werden normaal.

In 2011 analyseerde het **NRC voor congenitale infecties** 58 stalen voor de bevestiging van IgM voor rubella. In 22 gevallen werd een positief resultaat verkregen door het Universitair Ziekenhuis Erasmus-ULB. De 10 prenatale diagnoses van congenitale rubella in 2011 waren allemaal negatief. Vier PCR's die werden uitgevoerd voor de uitsluiting van congenitale rubella bij 2 pasgeborenen, waren allemaal negatief. De resultaten van 2012 waren nog niet beschikbaar voor analyse voor dit rapport.

Volgens de laatste gegevens van **EUROCAT** blijft de gemiddelde prevalentie van aangeboren afwijkingen in België stabiel en vergelijkbaar met het Europese gemiddelde, dat de periode 1989-2011 beslaat. Bij EUROCAT werd in de periode 2007-2011 geen enkel geval van CRS gemeld.

De resultaten van de screening door het ONE zijn nog niet beschikbaar.

## DISCUSSIE

Wanneer men een algemene vaccinatie invoert bij kinderen, stijgt de gemiddelde leeftijd van diegenen die besmet zijn (132); de leeftijdsspecifieke incidentie daalt echter in alle leeftijdsgroepen als de vaccinale dekking hoog is. Wanneer de dekking te laag is, kan de circulatie van het virus zodanig worden verminderd dat diegenen die normaal gesproken tijdens de kindertijd besmet zouden worden, gevoelig blijven tot de adolescentie en volwassenheid. In dat geval voorspellen de wiskundige modellen een toename van het aantal CRS-gevallen. In Griekenland werden tussen 1994 en 2003 gevallen van CRS gemeld na een periode van lage dekking van rubellavaccinatie bij kinderen (133). Tijdens de epidemie in 2004-2005 in de 'Bible Belt' in Nederland, meldde het RIVM 387 gevallen van rubella, 16 gevallen van rubella-infecties tijdens de zwangerschap, waarvan 11 gevallen van CRS en 2 van foetaal overlijden (134).

Om de circulatie van het rubellavirus in België in te schatten, dringt het Comité voor de eliminatie van mazelen en rubella aan op de noodzaak van surveillance van de seroprevalentie bij de algemene bevolking en seroconversie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Dat kan bijvoorbeeld via een netwerk van gynaecologische surveillance. Het Comité benadrukt ook het belang van een surveillance van serologisch bevestigde rubella gevallen en een vergelijking van de klinische/epidemiologische gegevens met de laboratoriumgegevens om vervolgens actief te zoeken naar nauwe contacten als het om een recente infectie gaat.

De prevalentie van seronegativiteit voor rubella bij kinderen varieerde van 10 tot 30 % in België volgens het laatst gevoerde onderzoek in 2006. Dat houdt een

risico in voor vrouwen zonder bescherming tijdens de zwangerschap (135). Het WIV heeft een studie van de seroprevalentie van rubella gepland in 2014.

We bevinden ons op een kritiek moment in de strijd tegen mazelen en rubella. Tal van landen worden nog steeds geconfronteerd met grootschalige epidemieën en aanhoudende lokale overdracht van mazelen. Hoewel rubella in de meeste landen in de Europese regio onder controle is, hebben sommige landen zoals Roemenië en Polen nog melding gemaakt van een hoge incidentie van de ziekte en epidemieën in 2012 (97). Het wordt steeds duidelijker dat de systematische vaccinatieprogramma's voor kinderen wellicht niet zullen volstaan om de doelstelling van 2015 te bereiken zonder herhaald politiek engagement, versnelde acties en innovatieve manieren om kwetsbare bevolkingsgroepen te bereiken (135). Het voortbestaan van uitbraken van mazelen in de Europese regio en het grote aantal gevallen van mazelen in de afgelopen jaren belemmeren aanzienlijk de realisatie van dit doel. De globale dalende incidentie van rubella is een opmerkelijke prestatie, maar in sommige landen waar de incidentie van deze ziekte hoog is, blijft het risico op CRS bestaan en blijven er gevallen opduiken.

Om de doelstellingen voor eliminatie te bereiken, stelt de WGO de volgende maatregelen voor: de nationale surveillance van rubellagevallen met klinische gegevens en serologische bevestiging, en de nationale surveillance van CRS. Dit betekent dat rubella een ziekte met meldingsplicht wordt in de 3 regio's van België, met serologische en/of moleculaire bevestiging voor elk individueel geval. In 2012 hebben veel landen hun proces voor de surveillance en melding van mazelen en rubella verbeterd. Veel meer landen gaven informatie door over de gevallen. Andere landen hebben geprobeerd om hun surveillancesystemen te implementeren of te verbeteren. Zo heeft Duitsland activiteiten ingevoerd op juridisch en technisch vlak om een surveillance te organiseren via de verplichte melding van rubella in het land. Frankrijk heeft een netwerk van Peillaboratoria opgezet met het referentielaboratorium voor de surveillance van rubella en heeft de bestaande wetgeving voor de verplichte surveillance van rubella tijdens de zwangerschap behouden (136). Een aanpak zoals het netwerk in Frankrijk (Renarub) zou een te overwegen keuze zijn als in België geen meldingsplicht kan worden ingevoerd.

De stijging van het aantal gevallen van mazelen en rubella bij jonge volwassenen en de herhaalde uitbraken in bepaalde subpopulaties tonen aan dat er nood is aan strategieën op maat voor deze kwetsbare groepen, zoals een betere communicatie over de risico's van de ziekte en het bestaan van vaccinatie.

ROTAVIRUS

M. Sabbe, M. Van Ranst

Hoofdpunten

- Sinds rotavirus vaccinatie grotendeels terugbetaald wordt (november 2006) zien we een daling van het aantal laboratorium bevestigde gevallen van rotavirus.
- De grootste daling in aantal gevallen werd geobserveerd bij de leeftijdsgroep < 1 jaar (-87 % in 2012 in vergelijking met 2005).
- Tijdens het rotavirus seizoen 2011-2012 trad de piekincidentie 9 weken later op in vergelijking met de periode voor vaccinatie (1999-2006).
- Tijdens het rotavirus seizoen 2010-2011 waren genotype G3, G4 en G1 de meest voorkomende genotypes en niet meer genotype G2.

INLEIDING

Rotavirus is wereldwijd de meest frequente oorzaak van gastro-enteritis bij kinderen. Bijna alle kinderen maken één of meerdere rotavirus infecties door vóór de leeftijd van vijf jaar. De mortaliteit na rotavirus infectie is laag in geïndustrialiseerde landen, maar het aantal hospitalisaties is aanzienlijk. Er circuleren verschillende types rotavirus in Europa. In de periode 2006-2009 was G1P[8] predominant aanwezig (48 %), gevolgd door G4P[8] (15 %), G9P[8] (12 %) en G2P[4] (10 %) (137).

In België zijn 2 vaccins beschikbaar tegen rotavirus. Beide zijn levend afgezwakte vaccins die oraal moeten worden toegediend (Tabel 8).

Tabel 8 | Beschikbare rotavirus vaccins in België, 2012

	Aantal dosissen	Serotypes
Rotarix®	2	G1P[8]
Rotateq®	3	G1, G2, G3, G4 en P[8]

Vaccinatie tegen rotavirus werd in oktober 2006 aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) (60) en wordt gedeeltelijk terugbetaald door het RIZIV sinds november 2006. In juni 2007 werd een kosten-effectiviteitsstudie uitgevoerd door het Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (138). Hieruit bleek dat de gezondheidswinst bij een veralgemeende vaccinatie van jonge kinderen eerder beperkt is ten opzichte van een niet onbelangrijke kost voor de gemeenschap. Maar de kost van een georganiseerd vaccinatieprogramma is dan wel weer lager ten opzichte van de huidige situatie waarbij deze vaccins op individuele basis terugbetaald worden op voorschrift en toch op grote schaal toegediend worden.

## METHODE

Het aantal bevestigde gevallen van rotavirus infecties wordt opgevolgd via het netwerk van Peillaboratoria. De registratie van het aantal gevallen startte in 1999, met een onderbreking tussen 2002-2004. Het rotavirus seizoen begint in week 27 en loopt tot week 26 van het daaropvolgende jaar.

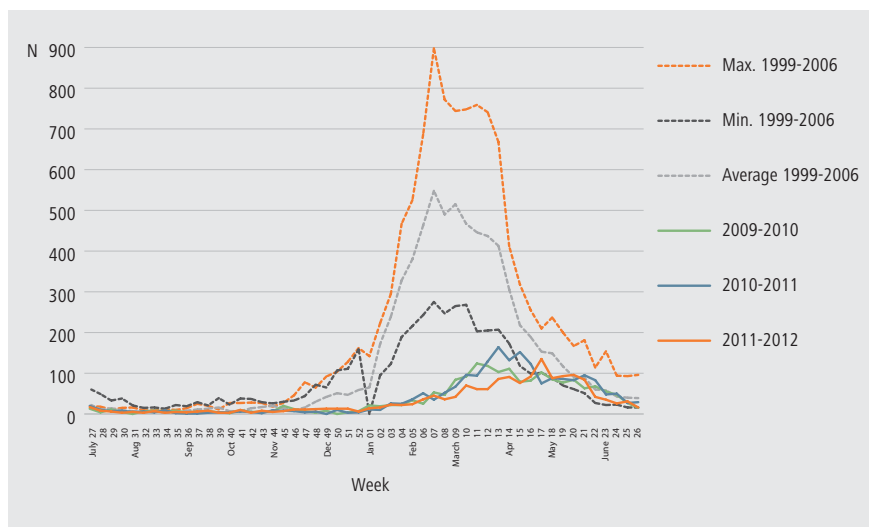
Het Nationale Referentiecentrum voor rotavirus is het UZ Leuven/KU Leuven.

## RESULTATEN

In de periode voor de invoering van vaccinatie vormden het aantal laboratorium bevestigde gevallen een typische seizoenscurve, met een piek eind januari, begin februari. Vanaf 2007 wordt een daling van het aantal gevallen opgemerkt en een verschuiving van de seizoenspiek (Figuur 23). In 2011-2012 werd een daling van 77 % van het totaal aantal bevestigde gevallen gezien in vergelijking met het gemiddelde 1999-2006. De piekincidentie in 2011-2012 viel 9 weken later (week 17) in vergelijking met de periode 1999-2006 (week 8).

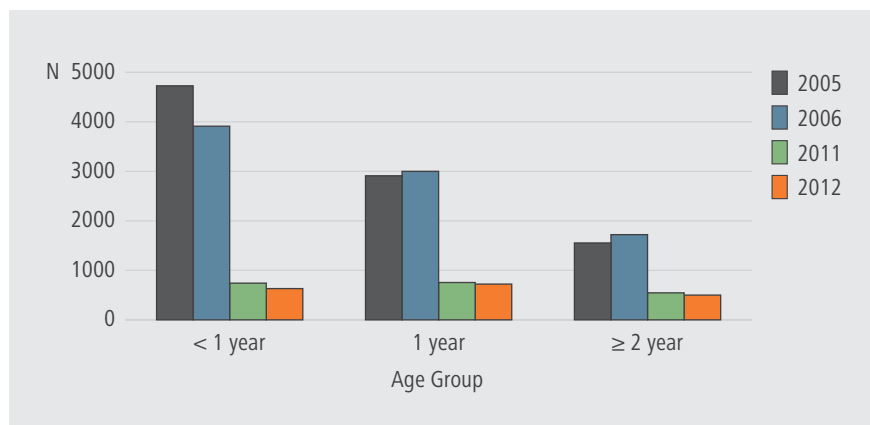
In het Vlaamse Gewest werd in 2011-2012 een daling geobserveerd van 81 % in vergelijking met 1999-2006. In de Franse Gemeenschap bedroeg de daling 76 %. In het Brussels Hoofdstedelijk Gewest bedroeg de afname 77 %. Deze verschillen zijn wellicht te verklaren door verschil in aantal deelnemende laboratoria aan het peilnetwerk en type laboratoria (hospitaal/privé).

**Figuur 23 |** Aantal gevallen van rotavirus infecties volgens epidemiologisch seizoen 1999-2012, België. De x-as (weken) geeft een periode van 12 maanden weer van week 27 tot week 26 van het daaropvolgende jaar (netwerk Peillaboratoria, WIV-ISP)



Rotavirus antigeen testen worden enkel terugbetaald voor de leeftijdsgroepen onder de 2 jaar. De grootste daling in aantal gevallen werd geobserveerd bij de leeftijdsgroep < 1 jaar (-87 % in 2012 in vergelijking met 2005) (Figuur 24). Ook in de leeftijdsgroep van 1 en 2 jaar en ouder werd een aanzienlijke daling in het aantal gevallen opgemerkt (respectievelijk -75 % en -68 %).

**Figuur 24 | Aantal gevallen van rotavirus infecties volgens leeftijdsgroep, 2005-2012, België (netwerk Peillaboratoria, WIV-ISP)**



## DISCUSSIE

In Europa wordt momenteel in zeven landen vaccinatie tegen rotavirus aanbevolen: België, Duitsland, Finland, Griekenland, Luxemburg, Oostenrijk, Verenigd Koninkrijk (82).

Vaccinatie tegen rotavirus werd in België in oktober 2006 aanbevolen door de HGR en wordt gedeeltelijk terugbetaald door het RIZIV sinds november 2006. In 2012 werd in Vlaanderen de vaccinatiegraad voor de 1<sup>e</sup> dosis geschat op 94 %. In Wallonië werd deze geschat op 87 % en in Brussel op 77 % (16-18).

Sinds terugbetaling van vaccinatie werd een aanzienlijke daling van het aantal laboratorium bevestigde gevallen van rotavirus geobserveerd, tegelijk met een later optreden van de piekincidentie. Ook werd een daling waargenomen van het aantal hospitalopnames sinds het vaccin op de markt is zoals geobserveerd in regionale en universitaire ziekenhuizen in België (139-141).

Op basis van een case-control studie in België werd de effectiviteit van rotavirus vaccinatie ter preventie van hospitalisatie voor rotavirus gastro-enteritis geschat in de periode februari 2008-juni 2010 (142). Vaccinatie met minstens één dosis van één van de rotavirus vaccins biedt 91 % bescherming

tegen hospitalisatie. De effectiviteit van vaccinatie tegen genotype G2[P4] en G1[P8] was respectievelijk 85 % en 95 %.

In het UZ Leuven, het Nationale Referentie Centrum voor Rotavirus, werd de genotype distributie vergeleken tussen de periode voor en na vaccinatie. Gegevens van de periode voor de vaccinatie (1999-2006) toonde een seizoensgebonden variatie in verschillende rotavirus genotypes (G1-G4 en G9), waarbij G2 nooit in meer dan 20 % van de gevallen werd waargenomen. In de periode post-vaccinatie (2006-2007) werd een proportionele toename gezien van genotype G2 tot bijna 60 % tijdens het rotavirus seizoen 2009-2010. Tijdens het seizoen 2010-2011 kwam genotype G3 (31,7 %) het meest frequent voor, gevolgd door genotype G4 (22,7 %), G1 (19,6 %), G2 (16,9 %), G0 (7,3 %) en G12 (1,3 %)(143).

In andere landen waar rotavirus vaccinatie geïntroduceerd werd, observeerde men ook een daling in het aantal gastro-enteritis gevallen in leeftijdsgroepen waar niet werd gevaccineerd (144-146). Er werd echter ook een shift waargenomen naar andere stammen, G2P[4] en G3P[8], niet vervat in het vaccin in landen waar rotavirus vaccinatie werd gestart (147;148). Een natuurlijke shift van de stammen – niet gerelateerd aan vaccinatie – kan echter nog niet worden uitgesloten.

# INVASIEVE PNEUMOKOKKENINFECTIES

M. Sabbe, J. Verhaegen

## Hoofdpunten

- In januari 2007 werd het 7-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin (PCV7) opgenomen in het vaccinatieprogramma van de Gemeenschappen. Vanaf 1 juli 2011 schakelde de Vlaamse Gemeenschap over op het 13-valente vaccin (PCV13). In de Franse Gemeenschap schakelde men op 1 september 2011 over naar dit vaccin.
- Er wordt gebruik gemaakt van een schema met 2 dosissen op de leeftijd van 8 en 16 weken en 1 boosterdosiss op de leeftijd van 12 maanden.
- De vaccinatiegraad met het geconjugeerde pneumokokkenvaccin werd in 2012 geschat voor de eerste dosis op 98,3 % in Vlaanderen, 97,1 % in Wallonië en 97 % in Brussel.
- Bij kinderen zijn de serotypes vervat in het PCV7 vaccin zo goed als verdwenen.
- Er werd in 2012 een duidelijke daling gezien van gevallen van invasieve pneumokokken infecties veroorzaakt door serotypes vervat in het PCV13 vaccin. In de leeftijdsgroep < 1 jaar werd een daling gezien van 70 % in vergelijking met 2011.

## INLEIDING

Invasieve pneumokokken-infecties (IPD) vormen een belangrijk gezondheidsprobleem voor zowel jonge kinderen als ouderen. Pneumokokken-infecties worden door veel verschillende serotypes veroorzaakt. Een bepaalde set van serotypes heeft het hoofdaandeel in de infecties. Pneumokokken vaccins richten zich op deze meest voorkomende serotypes (Tabel 9).

Het 7-valente pneumokokkenvaccin Prevenar® (PCV7) werd in België op de markt gebracht in oktober 2004 en door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen voor alle kinderen jonger dan 2 jaar en kinderen van 2 tot 4 jaar met een verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties (schema 3 dosissen met 1 boosterdosiss) (32). Sinds januari 2007 is het 7-valente vaccin gratis voor alle kinderen onder de 2 jaar, volgens een schema van 2 dosissen (op 8 en 16 weken) met 1 boosterdosiss op de leeftijd van 12 maanden. In oktober 2010 raadde de Hoge Gezondheidsraad het 13-valente pneumokokkenvaccin aan (149). Vanaf 1 juli 2011 werd het 13-valente vaccin gebruikt in het vaccinatieprogramma van de Vlaamse overheid. In de Franse gemeenschap schakelde men op 1 september 2011 over naar dit vaccin.

In Vlaanderen werd in 2012 de vaccinatiegraad bij kinderen voor het pneumokokkenvaccin geschat op 99,3 % voor de eerste dosis en op 96,5 % voor de derde dosis (18). In Wallonië werd de vaccinatiegraad geschat op 97,1 % voor de eerste dosis en op 89,2 % voor de derde dosis (16). In Brussel werd de vaccinatiegraad geschat op 97 % (eerste dosis) en op 90,1 % voor de derde

dosis (17). Het gewogen gemiddelde voor België wordt geschat op 98,3 % voor de eerste dosis en 93,3 % voor de derde dosis.

**Tabel 9 | Samenstelling van pneumokokken vaccins, 2012**

	Serotypes	Eiwit	Immunogeniciteit vanaf leeftijd van 6-8 weken	Goedgekeurd voor leeftijd
7-valente geconjugeerd pneumokokken vaccin (PCV7) (Prevenar®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197	Ja	< 5 jaar
10-valente geconjugeerd pneumokokken vaccin (Synflorix®)	PCV7+ 1, 5, 7F	Protein D, Tetanus Toxoid (18C), Diphtheria Toxoid (19F)	Ja	< 5 jaar
13-valente geconjugeerd pneumokokken vaccin (Prevenar 13®)	PCV7 +  1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	CRM197	Ja	< 5 jaar  ≥ 50 jaar
23-valente polysaccharide vaccine (Pneumo 23®)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F		Neen	> 2 jaar

Het opvolgen van de impact van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin blijft belangrijk om vervanging van serotypes die opgenomen zijn in het vaccin door serotypes niet vervat in het vaccin op te volgen. Daarnaast kan via surveillance een mogelijk geval van vaccin-falen worden gedetecteerd en een wijziging in klinische presentatie worden opgevolgd.

## METHODE

Surveillance van pneumokokkeninfecties gebeurt sinds 1983 door het peilnetwerk van laboratoria van het WIV-ISP en door het Nationale Referentiecentrum (NRC) voor invasieve *S. pneumoniae* van het UZ Leuven/KU Leuven (10). Klinische gegevens en vooral gegevens over de vaccinatiestatus van gevallen zijn echter zelden gekend. In samenspraak met de Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde (VVK), de Groupement belge de Pédiatres de Langue française (GBPF) en de Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde (BVK) werd besloten om de surveillance van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen tot en met 15 jaar vanaf oktober 2005 op te nemen in het bestaande netwerk van kinderartsen "PediSurv". De resultaten voor het deel surveillance via PediSurv voor 2012 waren nog in verwerking op het moment van publicatie van het rapport en daarom worden vooral de resultaten van het NRC besproken.



## RESULTATEN

### Serotype

Er werd in 2012 een duidelijke daling vastgesteld van patiëntjes met een IPD veroorzaakt door serotypes vervat in het PCV13 vaccin. Dit was het meest opvallend in de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar, maar deed zich voor in alle leeftijdsgroepen (Tabel 10). In de leeftijdsgroep < 1 jaar werd een daling opgemerkt van 70 % in vergelijking met 2011.

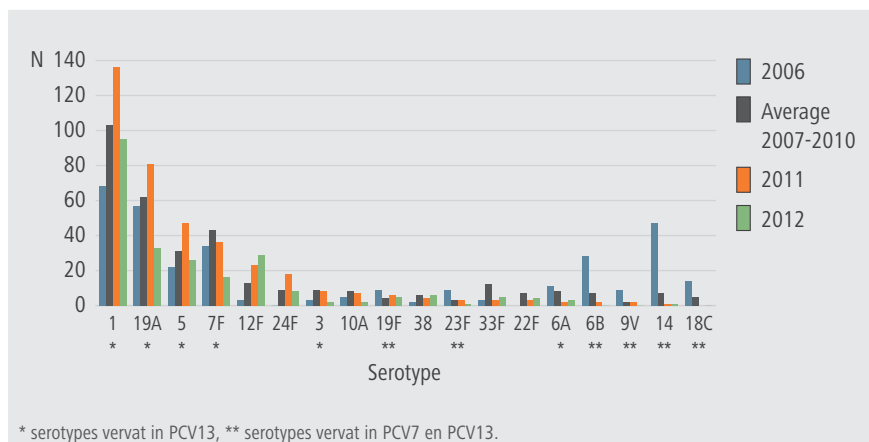
**Tabel 10 | Serotype specifieke veranderingen in invasieve pneumokokken infecties bij kinderen, volgens leeftijdsgroep, 2011-2012, België (Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*, UZ Leuven)**

	2011		2012	
< 1 jaar	N	%	N	%
PCV7	4	4,0	2	3,5
PCV13 NON-PCV7	64	64,0	19	32,8
1*	2	2,0	1	1,7
19A*	43	43,0	9	15,5
3*	0	0,0	1	1,7
5*	6	6,0	5	8,6
6A*	2	2,0	0	0,0
7F*	11	11,0	3	5,2
NON-PCV13	32	32,0	37	63,8
Totaal	100		58	
1-4 jaar	N	%	N	%
PCV7	6	2,4	2	1,3
PCV13 NON-PCV7	192	75,9	103	66,9
1*	96	37,9	49	31,8
19A*	39	15,4	23	14,9
3*	8	3,2	1	0,7
5*	29	11,5	17	11,0
6A*	0	0,0	3	2,0
7F*	20	7,9	10	6,5
NON-PCV13	55	21,7	49	31,8
Totaal	253		154	
5-15 jaar	N	%	N	%
PCV7	5	5,4	3	4,7
PCV13 NON-PCV7	66	71,7	50	78,1
1*	43	46,7	42	65,6
19A*	3	3,3	1	1,6
3*	2	2,2	0	0,0
5*	12	13,0	4	6,3
7F*	6	6,5	3	4,7
NON-PCV13	21	22,8	11	17,2
Totaal	92		64	
* serotypes vervat in PCV13.				

De meest frequente serotypes bij de leeftijdsgroep < 5 jaar in 2012 waren: serotype 1 (23,6 %), 19A (15,1 %), 12F (11,3 %), 5 (10,4 %) en 7F (6,1 %). Samen vertegenwoordigen deze serotypes 66,5 % (N= 141) van de getypeerde stammen bij deze leeftijdsgroep. Bij de kinderen jonger dan 3 maand werd serotype 5 en 7F geïsoleerd (elk 3 gevallen), naast serotype 1, 11A en 35B (elk 1 geval). Bij de kinderen tussen 3 en 11 maand (n=47) waren dit voornamelijk serotype 12F (20 %), 19A (18 %) en 24F (8 %).

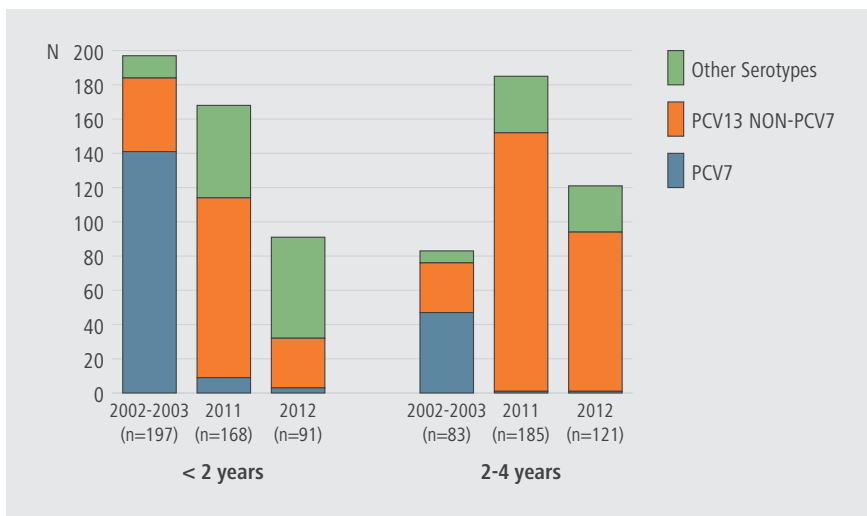
Bij de leeftijdsgroep < 16 jaar zien we sinds 2006 ook een toename van serotypes die niet in het 10-valente of 13-valente vaccin vervat zijn. De grootste toename werd vastgesteld bij serotype 12F (van 3 naar 29 gevallen) en 24F (0 naar 8 gevallen) (Figuur 25).

**Figuur 25 | Aantal gevallen van invasieve pneumokokken infecties voor de meest frequente serotypes, bij kinderen < 16 jaar, 2006-2012, België (Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*, UZ Leuven)**



In 2012 zou het PCV13 vaccin in theorie nog 35 % van de gevallen bij kinderen onder 2 jaar hebben kunnen voorkomen en 78 % bij de kinderen tussen 2 en 4 jaar (Figuur 26).

**Figuur 26 |** Aantal gevallen volgens serotype vervat in PCV7 of PCV13, volgens leeftijdsgroep, 2002-2012 (Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*, UZ Leuven)



### Gewesten

In 2012 varieerde het serotype slechts gering naargelang de regio (Tabel 11). De meest frequente serotypes waren 1 en 19A. In Vlaanderen kwam serotype 5 en 12F iets meer voor, in Wallonië serotype 12F en in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest serotype 5 en 7F.

**Tabel 11 |** Verdeling van de frequentste serotypes volgens gewest (aantal gevallen), < 5 jaar, 2012 (Nationaal Referentiecentrum *S. pneumoniae*, UZ Leuven)

Serotype	Brussels		Vlaams Gewest		Waals Gewest	
	Hoofdstedelijk Gewest					
	N	%	N	%	N	%
1	8	22,2	23	19,7	18	33,3
19A	7	19,4	17	14,5	7	13,0
5	4	11,1	16	13,7	2	3,7
7F	4	11,1	7	6,0	2	3,7
12F	3	8,3	14	12,0	6	11,1
10A	2	5,6	0	0,0	0	0,0
15A	1	2,8	0	0,0	0	0,0
Andere	7	19,5	40	34,2	19	35,2
Totaal	36		117		54	

## DISCUSSIE

In 2012 kon al een duidelijke impact gezien worden sinds de overschakeling naar het PCV13 vaccin. In de leeftijdsgroep < 1 jaar werd een daling gezien van 70 % van de bijkomende serotypes vervat in dit vaccin in vergelijking met 2011. Ook bij de leeftijdsgroep 1-4 jaar en 5-15 kon een daling opgemerkt worden van respectievelijk 46 % en 24 %.

De meest frequente serotypes bij de leeftijdsgroep < 5 jaar in 2012 waren: serotype 1 (23,6 %), 19A (15,1 %), 12F (11,3 %), 5 (10,3 %) en 7F (6,1 %). Deze serotypes (behalve het serotype 12F) zijn vervat in het 13-valente vaccin. Sinds 2006 zien we ook een toename van serotypes die niet in het 13-valente vaccin vervat zijn, onder meer serotype 12F en 24F.

Sinds de introductie van het PCV7 vaccin zijn de serotypes opgenomen in dit vaccin bijna volledig geëlimineerd bij kinderen en komen ook minder voor bij volwassenen en ouderen (150). Een verdere daling van IPD bij kinderen kan verwacht worden in de komende jaren, gezien de hoge vaccinatiegraad die werd bereikt. Een eerste inschatting in de UK sinds introductie van het PCV13 vaccin gaf een effectiviteit aan van 78 % voor 2 dosissen (151). Ook in de US werd al een eerste impact sinds introductie van PCV13 beschreven bij kinderen < 2 jaar met een daling van 53 % (152).

Anderzijds zullen er steeds gevallen van IPD voorkomen door serotypes die niet in één van de bestaande vaccins vervat zijn. Typevervanging en wijziging in klinische presentatie blijven mogelijk, afhankelijk van de karakteristieken en het invasieve karakter van de andere serotypes. Het aantal serotypes dat geïncubeerd kan worden in een geconjugeerd polysacharide pneumokokken vaccin is wellicht gelimiteerd wat betreft kosteneffectiviteit tot 15 serotypes (153). Verschillende kandidaat proteïne vaccins tegen pneumokokken infecties worden momenteel ontwikkeld. Deze proteïnes kunnen een immuun respons genereren die niet-serotype specifiek is en dus mogelijks de dekkinggraad verhogen.

De surveillance van IPD, het klinische beeld, de verantwoordelijke serotypes en de vaccinatiegraad blijft van groot belang ter ondersteuning van het vaccinatiebeleid en om de impact van vaccinatie verder op te volgen.

### HEPATITIS B

Al in 1996 adviseerde de Hoge Gezondheidsraad (HGR) om hepatitis B vaccinatie toe te voegen aan de vaccinatiekalender voor de vaccinatieprogramma's in België. Op basis van dit advies van de HGR werd vaccinatie tegen hepatitis B uiteindelijk pas vanaf september 1999 toegevoegd aan de vaccinatieprogramma's met systematische vaccinatie van twee groepen van kinderen, nl. zuigelingen en preadolescenten (11-12 jaar). Deze systematische vaccinatiestrategie werd gekozen omdat dit het meest kosteneffectief was om progressief de bevolking te beschermen (154).

Naast de vaccinatie van zuigelingen werden in de Vlaamse Gemeenschap de kinderen van het eerste jaar secundair onderwijs gevaccineerd. Het aantal meldingen van acute hepatitis B in de Vlaamse Gemeenschap daalde met 33 % (van 64 naar 43 meldingen) tussen 2010 en 2012.

De laatste seroprevalentie studie voor hepatitis vond plaats in Vlaanderen (2003). De prevalentie voor HBsAg werd geschat op 0,66 % (155).

In de Franse Gemeenschap werden naast de vaccinatie van zuigelingen, de leerlingen van het zesde leerjaar gevaccineerd.

Intussen is het vaccinatieprogramma afgerond voor de adolescentenvaccinatie in België. Systematische vaccinatie gebeurt nog verder bij zuigelingen. Bij oudere kinderen die als baby niet of onvolledig gevaccineerd werden, kan inhaalvaccinatie op elk moment aangeboden worden.

### HPV

Vaccinatie tegen HPV werd in mei 2007 aanbevolen door de HGR voor een geboortecohorte van meisjes tussen 10 en 13 jaar (60). Het RIZIV voorziet in een terugbetaling sinds november 2007.

In Vlaanderen werd vanaf september 2010 het HPV vaccin gratis aangeboden aan de meisjes van het eerste jaar secundair onderwijs of overeenkomstige leeftijdsgroep voor het Buitengewoon Onderwijs. Hierbij werd gekozen voor het tetravalent vaccin Gardasil®. Bij de start van het vaccinatieprogramma werd aan de vaccinatoren gevraagd om deze vaccinaties zo goed mogelijk te willen registreren in de vaccinatiedatabank van Vaccinnet. Vaccinnet is het online bestelsysteem voor de vaccins van het vaccinatieprogramma in Vlaanderen, gelinkt aan een vaccinatiedatabank.

Zowel in het eerste als in het tweede schooljaar sinds de start van het vaccinatieprogramma blijkt ruim 80 % van de doelgroep gevaccineerd te zijn volgens registratiegegevens uit Vaccinnet. Voor het schooljaar 2010-2011 bedroeg het aantal meisjes met 3 geregistreerde vaccinaties tegen HPV 80,8 % van de doelgroep (156). Voor het schooljaar 2011-2012 was dit 79,3 % van de doelgroep (157). Deze cijfers werden bevestigd in de vaccinatiegraadstudie

van 2012 (18). Deze gaf een vaccinatiegraad van 87,5 % voor de eerste dosis (reflecteert ook de participatiegraad aan het programma), 87,0 % voor de tweede dosis en 83,5 % voor de derde dosis (volledige vaccinatie).

In september 2011 besliste de Franse Gemeenschap om de vaccinatie tegen HPV op te nemen in het gratis vaccinatieprogramma. Daarvoor werd gekozen voor het bivalente vaccin Cervarix®. Dit vaccin wordt ter beschikking gesteld aan meisjes uit het tweede jaar van het secundair onderwijs (of het 1<sup>ste</sup> supplementaire en het 1<sup>ste</sup> différenciée en aan meisjes van 13-14 jaar in het bijzonder onderwijs).

### **TETANUS**

Sinds de start van systematische vaccinatie in 1959 daalde de incidentie van tetanus in België aanzienlijk. Momenteel is er geen verplichte melding meer van tetanus.

Seroprevalentie onderzoek toonde echter aan dat de seroprotectie bij de leeftijdsgroep 40-65 jaar 87,2 % is en 79,6 % bij de 60-65 jarigen (30).

Op basis van de gezondheidsenquête 2008 bleek 62 % van de bevolking gevaccineerd te zijn tegen tetanus in de afgelopen tien jaar. In 1997 bleek dit nog 68 % te zijn (158).

## HOOFDSTUK 3.

# MOGELIJKE KANDIDAAT VACCINS

### MENINGOKOKKEN SEROGROEP B VACCIN

Infecties met Meningokokken serogroep B vertegenwoordigen het grootste aandeel van de invasieve meningokokken infecties in België. De incidentie van meningococcus B stabiliseerde in 2010-2011 na een dalende trend sinds 1999. Een licentie voor het vaccin tegen meningococcus B werd goedgekeurd door het EMA op 14/01/2013 (Bexsero, Novartis).

### HEPATITIS A

Universele vaccinatie tegen Hepatitis A op de leeftijd van 1 jaar werd niet kosteneffectief bevonden door het KCE (159). Vaccinatie zou het meest kosteneffectief zijn bij kinderen van 1 tot 12 jaar die op reis gaan naar gebieden die hoog-endemisch zijn voor hepatitis A.

### VARICELLA EN HERPES ZOSTER

#### Epidemiologie van Varicella en Zona door de huisartsen

S. Moreels, M. Sabbe, V. Van Casteren

In de Verenigde Staten werd varicella vaccinatie geïntroduceerd in 1995, een tweede dosis werd aanbevolen sinds 2006. De mortaliteit door varicella daalde met 88 % in vergelijking met de periode vóór vaccinatie (160).

Tussen 2006 en 2012 werd een surveillance van varicella en zona door de Huisartsenpeilpraktijken uitgevoerd, om de incidentie en evolutie in te kunnen schatten. Deze studie beschrijft de incidentie en de evolutie van varicella (windpokken) en zona (herpes zoster), gebaseerd op de gegevens van de Huisartsenpeilpraktijken tussen 2006 en 2012.

### METHODE

De Huisartsenpeilpraktijken vormen een surveillancesysteem dat tot doel heeft morbiditeitsgegevens van België te verzamelen. Om de gegevens van de Huisartsenpeilpraktijken te kunnen extrapoleren naar de ganse bevolking is het essentieel dat de peilartsen vergelijkbaar zijn met de andere huisartsen in het land en dat ze geografisch goed verspreid zijn. We gaan er van uit dat in dat geval ook de patiëntenpopulatie van de peilartsen representatief is voor de totale patiëntenpopulatie. In termen van geografische spreiding, leeftijd en geslacht zijn de Huisartsenpeilpraktijken inderdaad representatief voor de totale populatie van Belgische huisartsen (161).

De geschatte populatie die bereikt werd door de peilartsen in de periode 2006-2012 wordt voorgesteld in Tabel 12. Omdat er geen patiëntenlijst bestaat in België, gebeurt deze schatting op basis van het aantal patiëntencontacten per huisarts.

**Tabel 12 | Geschatte peilpopulatie op nationaal niveau en per regio, 2006-2012**

Jaar	België	Vlaanderen	Wallonië
2006	183 895	110 713	59 941
2007	170 546	103 642	53 068
2008	189 505	118 266	57 303
2009	185 359	113 207	58 016
2010	165 008	100 838	50 305
2011	151 222	97 529	40 025
2012	175 119	117 044	40 522

Het thema varicella en zona werd opgenomen sinds 2006, waarbij de huisartsen wekelijks het aantal gevallen registreren.

De registratie slaat op elk nieuw geval van **varicella** en wordt gedefinieerd als een vesiculair exantheem dat in opeenvolgende groepen opkomt, met laesies die zich snel ontwikkelen van oppervlakkige papels tot vesikels en uiteindelijk tot korstjes (gebaseerd op de International Classification of Primary Care, ICPC-2, code A72). Naast leeftijd en geslacht wordt ook vaccinatie tegen varicella opgevraagd en tevens wordt nagegaan of de diagnose klinisch of laboratorium technisch bevestigd is.

**Zona** wordt gedefinieerd als groepen vesikels die eenzijdig gelokaliseerd zijn op het gebied van één enkel dermatoom (International Classification of Primary Care, ICPC-2, code S70). Naast leeftijd en geslacht wordt vaccinatie tegen varicella, het al dan niet doorgemaakt hebben van varicella en de eventuele behandeling met antivirale middelen geregistreerd.

De consultatie-incidentie wordt gedefinieerd als de geschatte incidentie op basis van de consultaties in de Huisartsenpeilpraktijken. De ruwe consultatie-incidentie werd berekend door het aantal geregistreerde gevallen te delen door de geschatte peilpopulatie in die groep. Dat werd gedaan op nationaal niveau, per regio en naar leeftijd. Om een vergelijking te kunnen maken tussen groepen zoals bijvoorbeeld de vergelijking tussen de verschillende jaren of tussen Vlaanderen en Wallonië werd de ruwe incidentie gestandaardiseerd. Daarvoor werden de nationale bevolkingscijfers gebruikt en werd een variantietest uitgevoerd op de gestandaardiseerde fracties.

## RESULTATEN

Tussen 2006 en 2012 werden in totaal 4315 gevallen van varicella en 4843 gevallen van zona geregistreerd.



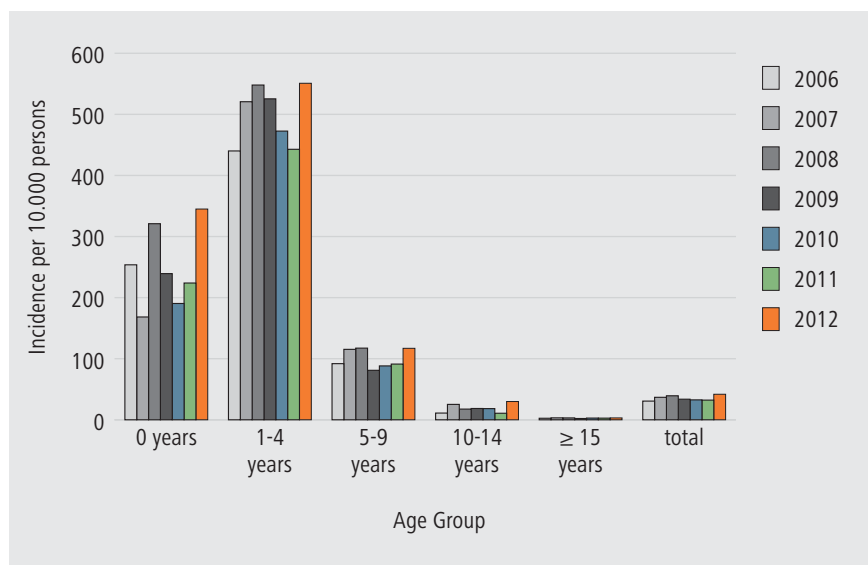
## Varicella

De consultatie-incidentie van varicella bij de Belgische huisartsen varieerde tussen 30,6 en 41,8 gevallen per 10.000 personenjaren (Figuur 27). Er werden meer gevallen vastgesteld bij jongens en mannen (52 %) dan bij meisjes en vrouwen (48 %). De mediane leeftijd van de patiënten was 3 jaar, 8 % van de patiënten met varicella was jonger dan één jaar en 89 % was jonger dan 10 jaar. Deze leeftijdsverdeling was stabiel door de jaren heen. In 2012 werd de hoogste consultatie-incidentie gezien in de leeftijdsgroep van 1 tot 4 jaar met 550,9/10.000 personenjaren en bij de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar met 345,0/10.000 personenjaren.

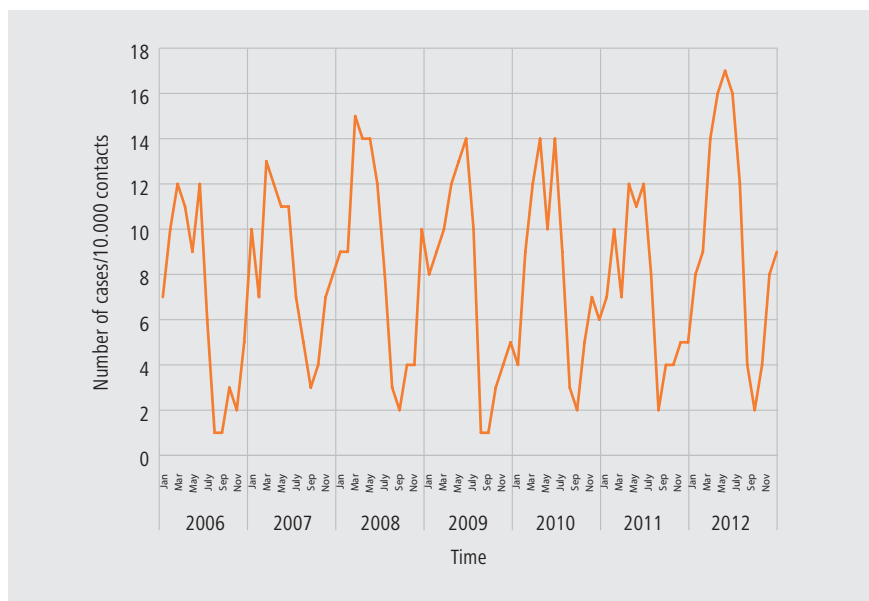
Varicella infecties komen seizoensgebonden voor, met het hoogste aantal gevallen in de winter en in de vroege lente (Figuur 28). Van de patiënten met varicella met een gekende vaccinatiestatus (n=4247) was 98 % niet gevaccineerd. In 99 % van de gevallen werd de diagnose gesteld op basis van klinische presentaties en bij 36 gevallen (1 %) werd laboratoriumbevestiging aangevraagd.

In 2012 was de consultatie-incidentie van varicella in Wallonië met 53,1/10.000 personenjaren significant hoger dan in Vlaanderen waar een incidentie van 40,2/10.000 werd genoteerd. Tijdens de voorgaande registratiejaren was de consultatie-incidentie van varicella in Wallonië ook steeds significant hoger dan in Vlaanderen.

**Figuur 27 | Consultatie-incidentie per 10.000 personenjaren voor varicella volgens leeftijdsgroep, België. Huisartsenpeilpraktijken, 2006-2012, WIV-ISP**



**Figuur 28 |** Evolutie van het aantal gevallen van varicella per 10.000 patiëntencontacten per maand in België. Huisartsenpeilpraktijken, 2006-2012, WIV-ISP



### Zona

De jaarlijkse consultatie-incidentie voor zona in België varieerde tussen 33,5 en 43,2 gevallen per 10.000 personen/jaren. Er werden meer gevallen vastgesteld bij vrouwen (58 %) dan bij mannen (42 %). De mediane leeftijd van de patiënten was 59 jaar en 64 % van de patiënten met zona was ouder dan 50 jaar (Figuur 29). In 2012 werd de hoogste consultatie-incidentie gezien in de leeftijdsgroep +90 jaar met 173,8/10.000 personen/jaren.

In tegenstelling tot varicella komt zona niet seizoensgebonden voor (Figuur 30). Van de zona patiënten met een gekende vaccinatiestatus (n=4685) was 99 % niet gevaccineerd tegen varicella. Ruim twee derde van de patiënten (68 %) met zona had eerder varicella doorgemaakt, bij 8 % was dit niet het geval en bij 24 % van de patiënten was dit niet gekend.

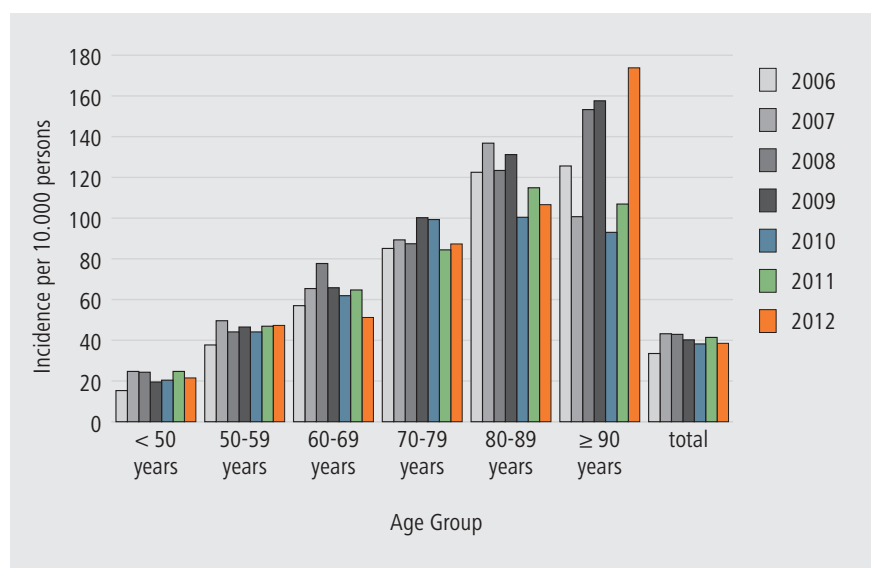
Bij 73 % van de patiënten met zona werd een behandeling gestart met antivirale middelen. Bij de patiënten ouder dan 50 jaar werd in 81 % van de gevallen gestart met een behandeling.

Voor de registratieperiode 2006-2012 ontbraken voor varicella in 2 % van de gevallen gegevens over de vaccinatiestatus, en in 2 % over de diagnostiek.

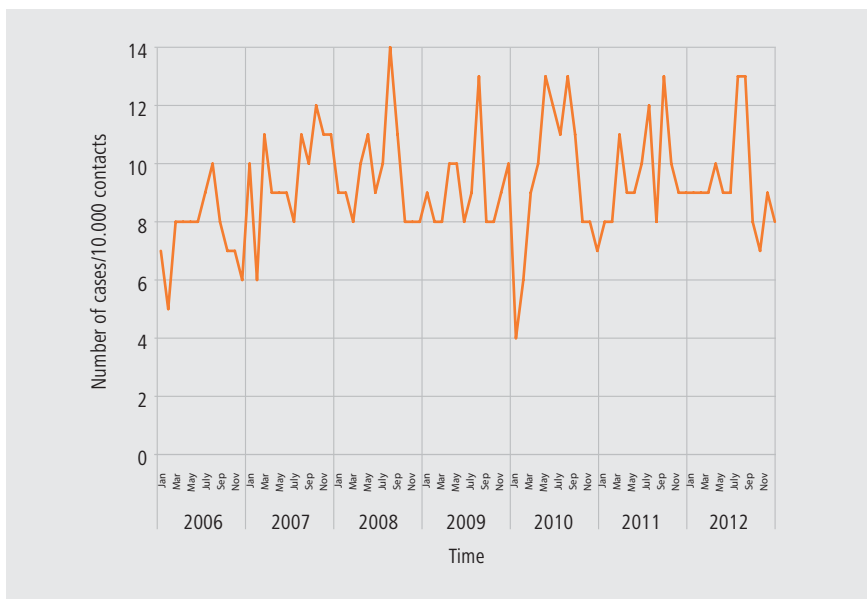
Voor zona ontbrak in 3 % van de gevallen informatie over vaccinatiestatus en in 1 % over de behandeling.

In 2012 was de consultatie-incidentie van zona in Wallonië met 34,1/10.000 personen jaren significant lager dan in Vlaanderen waar een incidentie van 42,0/10.000 werd genoteerd. Tijdens de voorgaande registratiejaren was de consultatie-incidentie van zona in Wallonië ook steeds significant lager dan in Vlaanderen.

**Figuur 29 | Consultatie-incidentie per 10.000 personen jaren voor zona volgens leeftijdsgroep, België. Huisartsenpeilpraktijken, 2006-2012, WIV-ISP**



**Figuur 30 |** Evolutie van het aantal gevallen van zona per 10.000 patiëntencontacten per maand in België. Huisartsenpeilpraktijken, 2006-2012, WIV-ISP



## DISCUSSIE

Tijdens de registratieperiode 2006 tot 2012 werd de consultatie-incidentie voor varicella in België geschat tussen 30,6 en 41,8/10.000 personen/jaren, met de hoogste incidentie bij kinderen tussen 1 en 4 jaar (550,9/10.000 in 2012). De schattingen op basis van de Huisartsenpeilpraktijken zijn gelijkaardig aan wat geobserveerd werd in andere landen op basis van peilnetwerken. In Nederland bedroeg de consultatie-incidentie 25,4/10.000, in Engeland en Wales 25/10.000 en in Spanje tussen 27 en 55/10.000 (162;163). Er werd een jaarlijkse fluctuatie in incidentie waargenomen met een piekincidentie in de winter en in de lente, wat ook beschreven werd in de andere landen met een gematigd klimaat (65).

Een in 1999-2000 uitgevoerde seroprevalentiestudie toonde aan dat in Vlaanderen kinderen op de leeftijd van 1 jaar reeds in 35 % van de gevallen varicella heeft doorgemaakt, op 5 jaar is dat 80 % en op 10 jaar 95 % (164). Dit hogere percentage in vergelijking met andere Europese landen kan verklaard worden door het gebruik van kinderopvang op jongere leeftijd. Het gebruik van kinderopvang nam de voorbije jaren toe in Vlaanderen: in 2004 werd 32,7 % van de kinderen tussen 3 en 6 maand oud, regelmatig opgevangen, terwijl dit in 2009 53,3 % was. Ook vond een verandering

plaats van wie instaat voor deze opvang. In 2004 gebeurde dit in 63 % door grootouders of familie, terwijl dit momenteel voornamelijk door crèches en onthaalouders gebeurt (73 % in 2009) (165). De hoge incidentie bij de jongste leeftijdsgroep suggereert inderdaad dat sociale interactie een belangrijke determinant is van de transmissie van het varicella-zoster virus (166).

De jaarlijkse consultatie-incidentie voor zona in België wordt geschat tussen 33,5 en 43,2/10.000 personen/jaren, waarbij vooral vrouwen (58 %) en de oudere leeftijdsgroep getroffen wordt. Dit is gelijkaardig aan observaties in andere landen (162;167). Onafhankelijk van onderliggende aandoeningen zou het risico op zona bij vrouwen hoger liggen dan bij mannen (168).

Een antivirale behandeling werd opgestart bij de meerderheid van de patiënten. Volgens de transparantiefiche "Aanpak van zona" van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) is het gebruik van antivirale middelen ter preventie van postherpetische neuralgie met weinig evidentie onderbouwd. Alleen bij patiënten ouder dan 60 jaar is enig effect te verwachten (169).

In Vlaanderen werd, in vergelijking met Wallonië, na standaardisatie een significant lagere consultatie-incidentie voor varicella vastgesteld. De consultatie-incidentie voor zona was dan weer significant hoger in Vlaanderen. Een verschil in consultatiegedrag tussen Vlaanderen en Wallonië zou hierin een rol kunnen spelen. Uit de gezondheidsenquête blijkt dat in Vlaanderen het aantal personen met een vaste huisarts stijgt, terwijl in Wallonië het aantal contacten met een huisarts daalt (170). Daarnaast blijkt dat inwoners van steden significant vaker contacten met een kinderarts hebben in vergelijking met inwoners van landelijke gemeenten.

Vaccinatie tegen varicella is mogelijk met een monovalent (vanaf de leeftijd van 12 maand) of met een tetravalent (tegen mazelen, bof, rubella en varicella, vanaf de leeftijd van 11 maand) levend verzwakt vaccin. Universele vaccinatie wordt momenteel in België niet aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad. Doelgerichte vaccinatie wordt enkel aanbevolen aan adolescenten en jonge volwassenen zonder antecedenten van varicella (bevestigd via serologische analyse) en aan specifieke risicogroepen (171). Een kosteneffectiviteitsstudie van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) waarbij onder andere de gegevens van de Huisartsenpeilpraktijken werden gebruikt, besluit dat veralgemeende vaccinatie tegen varicella of zona momenteel niet aanbevolen kan worden (172). Varicella vaccinatie zou enkel kosten-effectief zijn indien er geen "natuurlijke exogene boosting" bestaat of op zeer lange termijn (173). Deze hypothese van exogene boosting houdt in dat na het doormaken van varicella het afweersysteem geprikkeld wordt telkens als er contact is met iemand met varicella (174;175). Op die manier slaagt het afweersysteem er meestal in zona te onderdrukken tot op hoge leeftijd. Als de prikkel wegvalt, bijvoorbeeld doordat na vaccinatie het varicellavirus niet meer circuleert, zou zona meer en eerder kunnen optreden.

In Europa wordt universele vaccinatie tegen varicella slechts in enkele landen geïntroduceerd onder andere in Cyprus, Duitsland, Griekenland, Litouwen en Luxemburg (82). Het vaccin tegen zona werd in 2006 in Europa goedgekeurd om zona en postherpetische neuralgie te voorkomen, maar is nog niet beschikbaar in België.

De incidentiegegevens van varicella en zona worden uiteraard beïnvloed door patiënten die voor deze aandoeningen geen huisarts raadplegen, rechtstreeks een specialist raadplegen of in ziekenhuizen worden opgenomen wegens complicaties. Bovendien is een herhaling van medisch advies over varicella naar ouders toe waarschijnlijk overbodig als één van hun kinderen varicella krijgt nadat een broertje of zusje voor dezelfde aandoening werd gezien. De consultatie-incidentie in ons onderzoek is vergelijkbaar met internationale studies, maar is waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke incidentie.

### **Varicella Hospitalisaties bij kinderen**

S. Blumental, M. Sabbe, P. Lepage en The Belgian Group for Varicella

In de periode van 01/11/2011 tot 30/10/2012 werd een studie uitgevoerd van hospitalisatie bij kinderen omwille van varicella-infectie. De dienst Infectieuze Ziekten van het Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola (UKZKF) is hoofdonderzoeker van deze studie, de gegevens verzameling verloopt via het surveillance systeem PediSurv van het WIV-ISP. De resultaten voor het deel surveillance via PediSurv waren nog niet afgerond op het moment van publicatie van het rapport en zullen in een volgend rapport opgenomen worden.

De voorlopige resultaten geven aan dat we momenteel een medewerking hebben van 70 % van de ziekenhuizen met een afdeling pediatrie, hetzij 76 % van het totaal aantal pediatrie bedden. Momenteel werden 236 gevallen van hospitalisatie wegens varicella geregistreerd.

# HOOFDSTUK 4.

## VACCINATIEGRAAD

De effectiviteit van een vaccinatieprogramma wordt mee bepaald door een voldoende hoge vaccinatiegraad. Een hoge vaccinatiegraad is noodzakelijk om zoveel mogelijk individuen te beschermen. Voor de meeste ziekten ontstaat op deze manier ook een groepsimmuniteit die de bevolking beschermt tegen uitbraken. Het bestaan van niet- of onder gevaccineerde groepen kan echter nog steeds aanleiding geven tot uitbraken. Dit is één van de uitdagingen om de mazelen en rubella eliminatie doelstelling te bereiken in Europa (135).

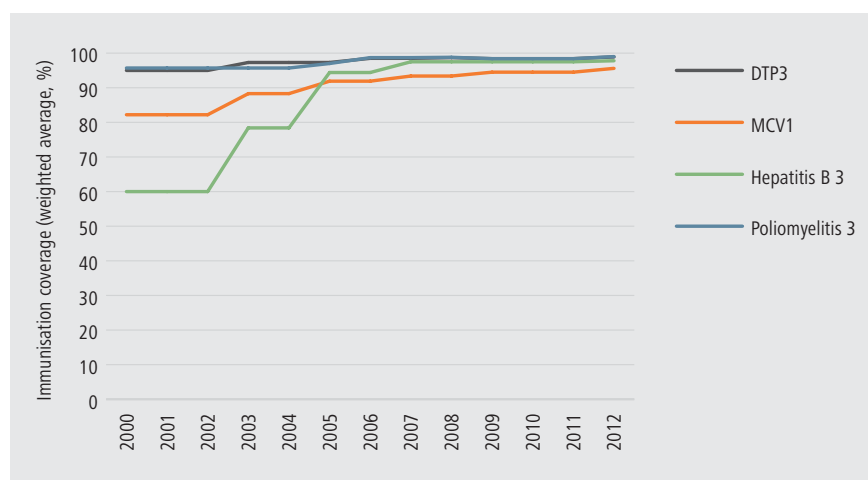
De laatste vaccinatiegraadstudies werden recent uitgevoerd in de drie gewesten in 2012 bij kinderen van 18 tot 24 maanden (16-18). Bij adolescenten werd in 2012 geen studie gedaan in Wallonië en Brussel, waardoor er voor MBR2 nog geen nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Een overzicht van de resultaten voor deze studies wordt weergegeven in Tabel 13.

**Tabel 13 | Vaccinatiegraad op de leeftijd van 18-24 maanden, op basis van de vaccinatiegraad studies (16-18) en gewogen gemiddelde voor België**

	Brussels Hoofdstedelijk Gewest, 2012	Vlaanderen 2012	Wallonië 2012	België (gewogen gemiddelde)
DTP 3	98,7 %	98,7 %	99,2 %	98,9 %
DTP 4	91,1 %	93,0 %	90,4 %	91,9 %
Hepatitis B 3	96,3 %	99,0 %	97,2 %	97,8 %
Hepatitis B 4	89,6 %	93,0 %	89,2 %	91,3 %
Hib 3	96,7 %	98,7 %	98,5 %	98,4 %
Hib 4	90,1 %	93,1 %	89,4 %	91,5 %
MBR 1	94,1 %	96,6 %	94,4 %	95,6 %
MBR 2	(2006) 70,5 %	92,5 %	(2009) 75,5 %	
Polio 3	98,7 %	98,9 %	99,2 %	99,0 %
Polio 4	91,1 %	93,3 %	90,4 %	92,0 %
Meningo C	89,4 %	93,1 %	89,6 %	91,5 %
Pneumokokken (7-of 13-valent)* 1 dosis	97,0 %	99,3 %	97,1 %	98,3 %
Pneumokokken (7-of 13-valent)* 3 dosissen	90,1 %	96,5 %	89,2 %	93,3 %
Rotavirus 1 dosis	77,3 %	94,0 %	86,5 %	89,4 %
Rotavirus (volledig)	72,7 %	92,2 %	80,2 %	85,8 %
* 13-valent vanaf 2011				

Het WIV-ISP staat in voor de rapportering van vaccinatiegraad gegevens aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), de Wereldgezondheids Organisatie (WGO) en de Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Hiertoe wordt een gewogen gemiddelde berekend voor België (Figuur 31). In vergelijking met de voorgaande studies wordt inderdaad een toename of stabilisatie gezien in vaccinatiegraad voor de verschillende vaccins opgenomen in het vaccinatieprogramma.

**Figuur 31 |** Vaccinatiegraad bij kinderen 18-24 maanden, gewogen gemiddelde voor de 3<sup>e</sup> dosis difterie-tetanos-pertussis vaccinatie (DTP3), 1<sup>e</sup> dosis mazelen vaccinatie (MCV1), 3<sup>e</sup> dosis hepatitis B vaccinatie en 3<sup>e</sup> dosis poliomyelitis vaccinatie, België (Volksgezondheid en Surveillance, WIV-ISP)





## HOOFDSTUK 5.

# VACCINATIEADVIES EN BELEID IN BELGIË

De **Hoge Gezondheidsraad** (HGR) is het wetenschappelijke adviesorgaan van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. De werkgroep vaccinaties van de HGR doet jaarlijks een voorstel voor de vaccinatiekalender voor baby's en schoolgaande jeugd tot 16 jaar en geeft adviezen over vaccinatie en inhaalvaccinaties. In het basis vaccinatieschema zoals aanbevolen door HGR, zijn de vaccinaties opgenomen die bestemd zijn om een basisimmunitet op te wekken bij de hele bevolking. Het gaat om de vaccinaties tegen poliomyelitis, difterie, tetanus, kinkhoest, *Haemophilus influenzae* type b, mazelen, bof, rubella, hepatitis B, meningokokken van de serogroep C, pneumokokken, rotavirus en humaan papillomavirus.

Op basis van de voorgestelde vaccinatiekalender van de HGR beslissen de verschillende bevoegde ministers voor het gezondheidsbeleid op federaal vlak en bij de Gemeenschappen welke van deze vaccinatie ze gemeenschappelijk willen opnemen in het vaccinatieprogramma met volledige financiering door de overheden.

In Vlaanderen adviseert de Vlaamse Vaccinatiekoepel, met vertegenwoordigers van de verschillende vaccinatoren, andere actoren betrokken bij vaccinaties en het vaccinatiebeleid en van de universiteiten, de minister over de implementatie van het vaccinatiebeleid en het vaccinatieprogramma.

In 2012 werd in Vlaanderen een gezondheidsconferentie vaccinaties gehouden die geleid heeft tot een vernieuwde gezondheidsdoelstelling vaccinaties met bijhorend actieplan. Hierbij is er aandacht aan levenslang vaccineren, met verschillende benaderingen voor verschillende doelgroepen en worden de nodige randvoorwaarden in overweging genomen voor een onderbouwd vaccinatiebeleid. Deze nieuwe gezondheidsdoelstelling werd unaniem goedgekeurd in het Vlaamse Parlement in juni 2013.

In de Franse Gemeenschap adviseert het Comité de Concertation intersectoriel Vaccination (CCIV) de minister over het vaccinatiebeleid en -programma.

Preventie in de gezondheidszorg, en dus ook het vaccinatieprogramma met concreet schema, keuze van de vaccins en eventuele beslissingen tot wijzigingen is een bevoegdheid van de **Gemeenschappen**. Alle hierboven vermelde vaccins zijn opgenomen in het vaccinatieschema van de gemeenschappen, met lichte verschillen in tijdstip van toediening en verschil in keuze van type vaccin. Uitzondering hierop is de vaccinatie tegen rotavirus. Voor dit laatste vaccin is er voor jonge baby's een regeling met gedeeltelijke terugbetaling door het RIZIV bij aankoop in de apotheek. In België is alleen vaccinatie tegen poliomyelitis wettelijk verplicht.

Het **Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP)** ondersteunt het gezondheidsbeleid door wetenschappelijk onderzoek, expertadvies en dienstverlening.

De dienst Epidemiologie van Infectieziekten, operationele directie Volksgezondheid en Surveillance, volgt de epidemiologische evolutie van infectieziekten op, meet de impact van infectieziekten op de volksgezondheid en onderzoekt de impact van preventieve maatregelen zoals vaccinatie.

De operationele directie Overdraagbare en besmettelijke ziekten staat in voor de snelle en vroegtijdige detectie, identificatie en microbiologische surveillance van bestaande en (her)opduikende pathogenen, evenals voor hun preventie en behandeling.

De dienst Biologische standaardisatie van de operationele directie Expertise, Dienstverlening en klantenrelaties voert de kwaliteitscontrole op vaccins uit. Deze dienst verifieert de conformiteit van elke partij vaccins voor humaan gebruik met de geldende internationale normen alvorens zij op de markt worden gebracht en onafhankelijk van de producent.

Het WIV-ISP is het coördinerende bevoegde orgaan voor België dat rechtstreeks in contact staat met het **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** op vlak van onder meer surveillance, respons op uitbraken en wetenschappelijk advies. Surveillance op Europees niveau werd vastgelegd voor de volgende ziekten die voorkomen kunnen worden door vaccinatie: difterie, infectie door *H. influenzae* type b, griep, mazelen, bof, rubella, *B. pertussis*, polio, pokken, tetanus.

Het **Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)** is een federale instelling met als opdracht het uitvoeren van studies en maken van rapporten om de beleidsmakers te adviseren bij hun beslissingen betreffende gezondheidszorg en ziekteverzekering. Een van de domeinen van het KCE is kosteneffectiviteit onderzoek: staat de gezondheidswinst in verhouding tot de kost.

België onderschreef ook de doelstelling van de **Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)** om in de Europese regio van de WGO mazelen en rubella te elimineren tegen 2015 en om de regio polio-vrij te houden. Het WIV-ISP staat in voor het secretariaat van het Comité voor de Eliminatie van Mazelen en Rubella in België en van het Belgisch Certificatie Comité voor de Eradicatie van Poliomyelitis. Daarnaast staat het WIV-ISP in voor de jaarlijkse rapportage van gegevens over infectieziekten voorkomen door vaccinatie in het "Joint Report Form" van de WGO (106).

# BIJLAGEN

## BIJLAGE 1. ALFABETISCH LIJST VAN RELEVANTE WEBSITES

Direction Générale de la Santé, Fédération Wallonie-Bruxelles: <http://www.sante.cfwb.be>

European Centre for Disease Prevention and Control: <http://ecdc.europa.eu>

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu: <http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm>

Global Polio Eradication Initiative: <http://www.polioeradication.org>

Hoge Gezondheidsraad Vaccinatiegids en vaccinatieschema: <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/10758445.pdf>

Huisartsenpeilpraktijken: <https://www.wiv-isp.be/epidmio/epinl/index10.htm>

Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): <https://kce.fgov.be>

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): <http://www.oecd.org>

PediSurv: [https://www.wiv-isp.be/pedisurv/n\\_index.htm](https://www.wiv-isp.be/pedisurv/n_index.htm)

Peillaboratoria: <https://www.wiv-isp.be/epidmio/epinl/index8.htm>

Referentielaboratoria: <http://nrchm.wiv-isp.be/nl/default.aspx>

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV): <http://www.riziv.be>

Vaccinatieprogramma Vlaamse Gemeenschap en gebruikte vaccins: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties>

Vaccinatieprogramma Franse Gemeenschap en gebruikte vaccins: <http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=vaccination1>

Verplichte aangifte van infectieziekten:

- Vlaamse Overheid: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Infectieziekten>
- Fédération Wallonie-Bruxelles: <http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=1156>
- Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie van Brussel-Hoofdstad: <http://www.ccc-ggc.irisnet.be/nl/erkende-instellingen/gezondheidzorg/besmettelijke-ziekten>

Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid: <http://www.zorg-en-gezondheid.be>

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP): <http://www.wiv-isp.be>

World Health Organization, regional office for Europe (WHO Europe): <http://www.euro.who.int>

## BIJLAGE 2. SAMENSTELLING BEGELEIDINGSCOMITÉS, 2012

### Belgisch Certificatie Comité (BCC) voor de Eradicatie van Poliomyelitis

Van Ranst	Marc	UZ Leuven, Voorzitter
Bots	Johan	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest
Duys	Martine	UMC Sint-Pieter Brussel
Goubau	Patrick	Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL Brussel
Hue	Didier	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Padalko	Elizaveta	UZ Gent
Paeps	Annick	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Pauwels	Katia	WIV-ISP, dienst Bioveiligheid en biotechnologie
Quoilin	Sophie	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Reynders	Daniel	FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
Sabbe	Martine	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Schirvel	Carole	Fédération Wallonie-Bruxelles
Theeten	Heidi	Universiteit Antwerpen, Vaxinfectio
Top	Geert	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Van Damme	Pierre	Universiteit Antwerpen, Vaxinfectio
Van Oyen	Herman	WIV-ISP, Volksgezondheid en Surveillance
Waegenaere	Jacques	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest

### Comité voor de eliminatie van Mazelen en Rubella in België

Goubau	Patrick	Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL Brussel, Voorzitter
Bots	Johan	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest
Hue	Didier	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Hutse	Veronik	WIV-ISP, Dienst Virale Ziekten
Lévy	Jacques	UMC Sint-Pieter Brussel
Schirvel	Carole	Fédération Wallonie-Bruxelles
Naessens	Anne	UZ Brussel
Padalko	Elizaveta	UZ Gent
Paeps	Annick	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Quoilin	Sophie	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Reynders	Daniel	FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
Sabbe	Martine	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Schelstraete	Petra	UZ Gent
Swennen	Béatrice	ULB, PROVAC
Theeten	Heidi	Universiteit Antwerpen, Vaxinfectio
Top	Geert	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Trefois	Patrick	Question Santé
Van Damme	Pierre	Universiteit Antwerpen, Vaxinfectio
Van de Vyver	Nathalie	Domus Medica
Van Gucht	Steven	WIV-ISP, Dienst Virale Ziekten

Van Oyen	Herman	WIV-ISP, Volksgezondheid en Surveillance
Van Ranst	Marc	UZ Leuven
Waegenaere	Jacques	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest

### Comité PediSurv

Alexander	Marc	Clinique Edith Cavell, Voorzitter GBPF
Bots	Johan	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest
Genin	Caroline	Clinique de l’Espérance
Hue	Didier	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Lepage	Philippe	HUDERF
Matthys	Dirk	UZ Gent, BVK-SBP
Paeps	Annick	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Proesmans	Marijke	UZ Leuven
Quoilin	Sophie	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Sabbe	Martine	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Schirvel	Carole	Fédération Wallonie-Bruxelles
Top	Geert	Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (VAZG), Vaccinaties
Van Lierde	Stefaan	VVK, H. Hart Tienen
Vergison	Anne	HUDERF
Waegenaere	Jacques	GGC – Brussels Hoofdstedelijk Gewest

### Comité Invasieve Pneumokokken Infecties bij kinderen

Hainaut	Marc	UMC Sint-Pieter Brussel
Hue	Didier	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Lepage	Philippe	HUDERF
Malfroot	Anne	UZ Brussel
Philippot	Pierre	Clinique de l’Espérance, Montegnée
Proesmans	Marijke	UZ Leuven
Quoilin	Sophie	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Ramet	José	UZ Antwerpen, pediatrie
Sabbe	Martine	WIV-ISP, Epidemiologie van infectieziekten
Schelstraete	Petra	UZ Gent
Schirvel	Carole	Franse Gemeenschap
Swennen	Béatrice	ULB, PROVAC
Tuerlinckx	David	CHU Mont-Godinne
Van Lierde	Stefaan	VVK, H. Hart Tienen
Van Oyen	Herman	WIV-ISP, Volksgezondheid en Surveillance
Vergison	Anne	HUDERF
Verhaeghen	Jan	UZ Leuven

# REFERENTIES

- (1) Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid. Meldingsplichtige infectieziekten. Available from: URL: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Infectieziekten/>
- (2) Fédération Wallonie Bruxelles. Matra. Déclaration obligatoire des maladies transmissibles. Available from: URL: <https://www.wiv-isp.be/matra/cf/connexion.aspx>
- (3) Commission Communautaire Commune (COCOM), Gemeenschappelijke Gemeenschaps-commissie (GGC). Matra-Bru. Enregistrement des Maladies Transmissibles | Registratie van Meldingsplichtige Infectieziekten. Available from: URL: [https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion\\_nl.aspx](https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion_nl.aspx)
- (4) Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Peillaboratoria. Available from: URL: <https://www.wiv-isp.be/epidemie/epinl/index8.htm>
- (5) Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Available from: URL: <https://www.wiv-isp.be/epidemie/epinl/index8.htm>
- (6) Ducoffre G, Hanquet G. Réseau des Laboratoires Vigies: contribution à la surveillance nationale et internationale. Bruxelles. 20<sup>ème</sup> Séminaire, Diagnostic et surveillance des maladies infectieuses. 2004.
- (7) Van Casteren, V. 30 jaar Huisartsenpeilpraktijken - Registratie van de morbiditeit in België: Het Verleden, een Succes - De Toekomst, een uitdaging. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2009. Report No.: D/2009/2505/54.
- (8) Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Huisartsenpeilpraktijken. Available from: URL: <https://www.wiv-isp.be/epidemie/epinl/index10.htm>
- (9) Koninklijk besluit tot vaststelling van de financieringsvoorwaarden van de referentiecentra voor humane microbiologie | Arrêté royal fixant les conditions de financement des centres de référence en microbiologie humaine, 09/02/2011, Belgische Staatsblad | Moniteur belge, (2011).
- (10) Muyldermans G, Litzroth A, Ducoffre G, Quoilin S. Establishment and reinforcement of the national reference centers for human microbiology in Belgium. Arch Public Health 2012;70(1):16.
- (11) Sabbe M, Lernout T, Dupont Y, Quoilin S. The Belgian Paediatric Surveillance Unit «PediSurv»: more than counting cases. Pediatric Infectious Disease Journal 28[6], e73. 9-6-2009. 27th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Disease, Brussels, Belgium, June 9-13, 2009. Poster.
- (12) Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame. Strategic Plan 2013-2018. 2012. Report No.: WHO/POLIO/13.02.
- (13) The Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/>
- (14) Koninklijk besluit van 26 oktober 1966 waarbij de inenting tegen poliomyelitis verplicht wordt gesteld, (1966).
- (15) WIV-ISP. Nationale Referentiecentra voor Humane Microbiologie | Centres Nationaux de Référence en Microbiologie Humaine. Available from: URL: <https://nrchm.wiv-isp.be/default.aspx>
- (16) Robert E. and Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Fédération Wallonie-bruxelles, Bruxelles excepté, 2012. 2012 Dec 1.
- (17) Robert E. and Swennen B. Onderzoek naar de vaccinatiegraad van kinderen van 18 tot 24 maanden in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. 2012. Université Libre de Bruxelles. Ecole de Santé Publique; 2012 Dec 1.
- (18) Van Damme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, and Roelants M. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012.
- (19) Office of the Commissioner General for Refugees and Stateless Persons. Annual report CGRS 2012.
- (20) Bonmarin I, Guiso N, Le Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France? Vaccine 2009 June 24;27(31):4196-200.

- (21) World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Diphtheria. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/diphtheria/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/diphtheria/en/index.html)
- (22) Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995 February;11(1):95-105.
- (23) Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kupreviciene N, Paberza R et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect* 2011 April;17(4):519-25.
- (24) Hogg RA, Wessels J, Hart J, Efstratiou A, De ZA, Mann G et al. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria. *Vet Rec* 2009 December 5;165(23):691-2.
- (25) Wagner KS, White JM, Crowcroft NS, De MS, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010 November;138(11):1519-30.
- (26) Taylor J, Saveedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G, Raphaely N, Kapadia S et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, United Kingdom, May 2010. *Euro Surveill* 2010;15(31).
- (27) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N. Handboek vaccinaties. Infectieziekten en vaccinaties. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV; 2007.
- (28) Dallman T, Neal S, Green J, Efstratiou A. Development of an online database for diphtheria molecular epidemiology under the remit of the DIPNET project. *Euro Surveill* 2008 May 8;13(19).
- (29) Detemmerman L, Rousseaux D, Efstratiou A, Schirvel C, Emmerechts K, Wybo I et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in human and non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in cat. *New Microbe New Infect* 1, 18-19. 2013.
- (30) Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutels P et al. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiol Infect* 2011 April;139(4):494-504.
- (31) Wagner KS, Stickings P, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Sesardic D et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine* 2009 December 10;28(1):14-20.
- (32) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids - Herziening 2009.
- (33) Baillargeon S, Rivest LP. Rcapture: loglinear models for capture-recapture in R. 2007;19(5):1-31.
- (34) van Loo IH, Heuvelman KJ, King AJ, Mooi FR. Multilocus sequence typing of *Bordetella pertussis* based on surface protein genes. *J Clin Microbiol* 2002 June;40(6):1994-2001.
- (35) Mooi FR, van Loo IH, van GM, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009 August;15(8):1206-13.
- (36) Kallonen T, Mertsola J, Mooi FR, He Q. Rapid detection of the recently emerged *Bordetella pertussis* strains with the ptxP3 pertussis toxin promoter allele by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2012 October;18(10):E377-E379.
- (37) Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiol Infect* 2013;1-13.
- (38) Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(12):4626-38.
- (39) Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308(20):2126-32.
- (40) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. Report No.: ISSN 1830-6160.
- (41) de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JFP, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(3):218-23.

- (42) De Schrijver K, Voeten M, Van den Branden D, Boeckx H, Dierckx E, Wojciechowski M et al. Neemt kinkhoest toe in Vlaanderen en zijn medici en paramedici betrokken bij de besmetting? Vlaams Infectieziektebulletin 2013;(3):5-11.
- (43) Blangiardi F, Ferrera G. Reducing the risk of pertussis in newborn infants. J Prev Med Hyg 2009;50(4):206-16.
- (44) Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. Clin Infect Dis 2012;54(12):1730-5.
- (45) Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. JAMA 2012;308(5):454-6.
- (46) Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med 2012 September 13;367(11):1012-9.
- (47) Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J et al. California pertussis epidemic, 2010. J Pediatr 2012;161(6):1091-6.
- (48) Cherry JD. Pertussis: challenges today and for the future. PLoS Pathog 2013;9(7).
- (49) Mooi FR, Bruisten S, Linde I, Reubsaet F, Heuvelman K, van der Lee S et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in The Netherlands. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;64(2):289-91.
- (50) Barkoff AM, Mertsola J, Guillot S, Guiso N, Berbers G, He Q. Appearance of *Bordetella pertussis* strains not expressing the vaccine antigen pertactin in Finland. Clin Vaccine Immunol 2012;19(10):1703-4.
- (51) Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetellae* not expressing pertactin. Clin Microbiol Infect 2012;18(9):E340-E346.
- (52) Vincent M, Rodeghiero C, Eylenbosch R, Mans Y, Swalus-Steenhouwer J, Pierard D et al. Pertussis serodiagnosis in Belgium from 1990 to 2009. Clin Vaccine Immunol 2011 April;18(4):588-94.
- (53) Quinn HE, McIntyre PB, Backhouse JL, Gidding HF, Brotherton J, Gilbert GL. The utility of seroepidemiology for tracking trends in pertussis infection. Epidemiol Infect 2010;138(3):426-33.
- (54) Cherry JD. The present and future control of pertussis. Clin Infect Dis 2010;51(6):663-7.
- (55) Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005;18(2):326-82.
- (56) Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 1996;275(21):1672-4.
- (57) Ridda I, Yin JK, King C, Raina MacIntyre C, McIntyre P. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. Vaccine 2012;30(48):6745-52.
- (58) Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine 2013;31(4):618-25.
- (59) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids - Herziening 2013. 2013.
- (60) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids - Herziening 2013. 2013.
- (61) Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. Vaccine 2012;30(35):5179-90.
- (62) Donovan H, Bedford H. Immunisation: Changes in the UK for Children and Young People. Nurs Child Young People 2013 November;25(9):16-20.
- (63) Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011;11(7):557-70.
- (64) Booy R, Van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix) is immunogenic and well tolerated in adults. Vaccine 2010;29(1):45-50.
- (65) Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. Fifth Edition ed. Elsevier; 2008.
- (66) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009 September 12;374(9693):903-11.



- (67) Office de la Naissance et de l'enfance. Rapport 2002-2003 Banque de Données Médico-Sociales (BDMS). 2004.
- (68) De Schrijver K, Flipse W, Laisnez V, Mak R, Steenberghe JEv, Timen A et al. *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-infectie. In: De Schrijver K, Flipse W, Laisnez V, Mak R, editors. Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen - Editie 2011. 2012.
- (69) Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid. Meldingsplichtige infectieziekten. Available from: URL: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Infectieziekten/>
- (70) Van Loock F, Rubbens C, Bauche P. Incidentie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* in de Franse Gemeenschap in België. Enquête 1990-1992. Negende Seminarie Diagnostiek en Surveillance van Infectieuze Aandoeningen; Brussel: Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie; 1993 p. 17-23.
- (71) Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von GA, Chandra M, Ramsay ME. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 2010 March;16(3):455-63.
- (72) Ladhani S, Ramsay ME, Chandra M, Slack MP. No evidence for *Haemophilus influenzae* serotype replacement in Europe after introduction of the Hib conjugate vaccine. *Lancet Infect Dis* 2008 May;8(5):275-6.
- (73) Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010 December;10(12):853-61.
- (74) De MS, Seba JM, Reginster G. Epidemiology of meningococcal meningitis in Belgium. *J Infect* 1981 March;3(1 Suppl):63-70.
- (75) Instituut voor Tropische Geneeskunde. Meningokokken A en W135 meningitis. [www.itg .be/itg/uploads/medserv/nmeningo.pdf](http://www.itg.be/itg/uploads/medserv/nmeningo.pdf) 2012 December 11;
- (76) Boccadifuoco G, Brunelli B, Pizza MG, Giuliani MM. A combined approach to assess the potential coverage of a multicomponent protein-based vaccine. *J Prev Med Hyg* 2012 June;53(2):56-60.
- (77) Gill CJ. Novel assessment of a novel meningitis B vaccine. *Lancet Infect Dis* 2013 May;13(5):381-2.
- (78) Bertrand S, Mattheus W, and Vanhoof R. Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*. Jaarverslag 2012. Brussel: Dienst Bacteriële ziekten, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2013 Jul 1. Report No.: D/2013/2505/16.
- (79) Commission Communautaire Commune (COCOM), Gemeenschappelijke Gemeenschaps-commissie (GGC). Matra-Bru. Enregistrement des Maladies Transmissibles | Registratie van Meldingsplichtige Infectieziekten. Available from: URL: [https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion\\_nl.aspx](https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion_nl.aspx)
- (80) Fédération Wallonie Bruxelles. Matra. Déclaration obligatoire des maladies transmissibles. Available from: URL: <https://www.wiv-isp.be/matra/cf/connexion.aspx>
- (81) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011 Jun 1.
- (82) European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
- (83) Kaaijk P, van der Ende A, Berbers G, van den Dobbelsteen GP, Rots NY. Is a single dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine sufficient for protection? experience from the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2012;12:35.
- (84) van der Avoort, H., Bakker, W., Berbers, G, van Binnendijk, R, van Blankers, M, Bogaards J., Boot, H., de Bruijn M., Bruijning-Verhagen, P, Buisman, A., van Els C., van der Ende A., Friesma, I., Hahné, S., Hoitink, C., and Jochemsen, P. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Developments in 2012. Centre for Infectious Disease Control. RIVM; 2012. Report No.: RIVM Report 1201001002/2012.
- (85) Snape MD, Kelly DF, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis* 2006 December 1;43(11):1387-94.
- (86) Top G, Paeps A. 10 years of a single dose meningococcal C vaccination programme in Flanders: persistent herd immunity without any vaccine failures. 2012 May 8; 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID).Thessaloniki, Greece 2012.

- (87) Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013 March 9;381(9869):825-35.
- (88) Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013 May;13(5):416-25.
- (89) Bexsero. Meningococcal group-B vaccine. EPAR- Product Information. 28-1-2012.
- (90) Eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B. *Folia Pharmacotherapeutica* 40, 55-57. 1-7-2013.
- (91) Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012 February 18;379(9816):617-24.
- (92) EMGM The European Meningococcal Disease Society. Statement of the EMGM Society on meningococcal disease surveillance after licensure and implementation of vaccination with Bexsero in European countries. [http://emgm.eu/downloads/Statement\\_of\\_the\\_EMGM\\_Society\\_on\\_Bexsero\\_final\\_Jan\\_25\\_13.pdf](http://emgm.eu/downloads/Statement_of_the_EMGM_Society_on_Bexsero_final_Jan_25_13.pdf)
- (93) Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines* 2011 October;10(10):1477-86.
- (94) Matsika-Claquin MD, Perrocheau A, Taha MK, Levy-Bruhl D, Renault P, Alonso JM et al. [Meningococcal W135 infection epidemics associated with pilgrimage to Mecca in 2000]. *Presse Med* 2001 October 27;30(31 Pt 1):1529-34.
- (95) Strebel PM, Papania M, Dayan GH, Halsey NA. Measles Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 5Th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2008. p. 353-98.
- (96) WHO.Regional Committee for Europe.Sixtieth session. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and Sustained support for polio-free status in the WHO European Region. EUR/RC60/R12. 2010.
- (97) European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella monthly monitoring reports. 2013.
- (98) WHO Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection.WHO European Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005.
- (99) Sabbe M., Hue D, Hutse V, Goubau P. Measles epidemic in Belgium 2011-2012: reasons for non-vaccination. *Tijdschrift van de Belgische Kinderarts* 15[1], 24-27. 2013.
- (100) Sabbe M, Hue D, Hutse V, Goubau P. Measles resurgence in Belgium from January to mid-April 2011: a preliminary report. *Euro Surveill* 2011;16(16).
- (101) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Uitbraak Mazelen. <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Mazelen> . 13-8-2013.
- (102) Kazi AN. Measles epidemic exposes inadequate vaccination coverage in Pakistan. *BMJ* 2013;346:f245.
- (103) Centralized information system for infectious diseases (CISID).World Health Organization. Regional Office for Europe. <http://data.euro.who.int/cisid/> 2013 August 13;Available from: URL: <http://data.euro.who.int/cisid/>
- (104) Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, . Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010;340:c1626.
- (105) De Serres G., Boulianne N, Defay F, Brousseau N, Benoit M, Lacoursiere S et al. Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. *Clin Infect Dis* 2012 August;55(3):394-402.
- (106) Schonberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A Risk Estimation. *PLoS One* 2013;8(7):e68909.
- (107) Braeye T, Sabbe M, Hutse V, Flipse W, Godderis L, Top G. Obstacles in measles elimination: an in-depth description of a measles outbreak in Ghent, Belgium, spring 2011. *Arch Public Health* 2013;71(1):17.

- (108) World Health Organization Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen, Denmark; 2012.
- (109) Gemeenschappelijke verklaring van de Ministers van Volksgezondheid inzake het actieplan 2012-2015 voor de «Eliminatie van mazelen en rubella in België». 24 juni 2013, Staatsblad, (2013).
- (110) De Schrijver K, Byvoet V, Van den Branden D. Bofopstoot in de provincie Antwerpen in 2011. Vlaams Infectieziektebulletin 80[2]. 2012.
- (111) Greenland K, Whelan J, Fanoy E, Borgert M, Hulshof K, Yap KB et al. Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, 2010. *Vaccine* 2012;30(31):4676-80.
- (112) Flipse W. Bofopstoot in de provincie Antwerpen in 2011. Vlaams Infectieziektebulletin 80[2]. 2012.
- (113) Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *2004;22(21-22):2713-6*.
- (114) Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007 January;13(1):12-7.
- (115) Date AA, Kyaw MH, Rue AM, Klahn J, Obrecht L, Krohn T et al. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among a university population. *J Infect Dis* 2008 June 15;197(12):1662-8.
- (116) Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect* 2012;1-16.
- (117) Huang AS, Cortese MM, Curns AT, Bitsko RH, Jordan HT, Soud F et al. Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. *Public Health Rep* 2009 May;124(3):419-26.
- (118) Schaffzin JK, Pollock L, Schulte C, Henry K, Dayan G, Blog D et al. Effectiveness of previous mumps vaccination during a summer camp outbreak. *Pediatrics* 2007;120(4):e862-e868.
- (119) Park DW, Nam MH, Kim JY, Kim HJ, Sohn JW, Cho Y et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population: assessment of secondary vaccine failure using IgG avidity measurements. *Vaccine* 2007;25(24):4665-70.
- (120) Levine H, Ankol OE, Rozhavski V, Davidovitch N, Aboudy Y, Zarka S et al. Sub-optimal prevalence of mumps antibodies in a population based study of young adults in Israel after 20 years of two dose universal vaccination policy. *Vaccine* 2011 March 24;29(15):2785-90.
- (121) Mossong J, Bonert C, Weicherding P, Opp M, Reichert P, Even J et al. Mumps outbreak among the military in Luxembourg in 2008: epidemiology and evaluation of control measures. *Euro Surveill* 2009;14(7).
- (122) Vaidya SR, Chowdhury DT, Kumbhar NS, Tomar R, Kamble MB, Kazi MI. Circulation of Two Mumps Virus Genotypes in an Unimmunized Population in India. 2013;85(8):1426-32.
- (123) Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, Zhang C, Ngo L, Rima BK et al. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol* 2012;86(1):615-20.
- (124) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di PC. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD004407.
- (125) Parker Fiebelkorn A, Rosen JB, Brown C, Zimmerman CM, Renshowitz H, D'Andrea C et al. Environmental factors potentially associated with mumps transmission in yeshivas during a mumps outbreak among highly vaccinated students: Brooklyn, New York, 2009-2010. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(1):189-94.
- (126) World Health Organization. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020. 2012. Report No.: ISBN 978 92 4 150339 6.
- (127) Metcalf CJ, Lessler J, Klepac P, Cutts F, Grenfell BT. Impact of birth rate, seasonality and transmission rate on minimum levels of coverage needed for rubella vaccination. *Epidemiol Infect* 2012 December;140(12):2290-301.
- (128) Paradowska-Stankiewicz I, Czarkowski MP, Derrough T, Stefanoff P. Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections. *Euro Surveill* 2013;18(21).

- (129) Three cases of congenital rubella syndrome in the postelimination era-Maryland, Alabama, and Illinois, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 March 29;62(12):226-9.
- (130) Kind en Gezin. <http://www.kindengezin.be/> 2009.
- (131) Eurocat. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/> 2009.
- (132) Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011 July 15;86(29):301-16.
- (133) Panagiotopoulos T, Georgakopoulou T. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994-2003. *Euro Surveill* 2004 April;9(4):17-9.
- (134) Hahne S, Macey J, van BR, Kohl R, Dolman S, van d, V et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009 September;28(9):795-800.
- (135) World Health Organization Regional Office for Europe. Progress report on measles and rubella elimination and the package for accelerated action to achieve elimination by 2015. Copenhagen, Denmark; 2013 Jul 25. Report No.: EUR/RC63/12.
- (136) Parent du Chatelet I, Bouraoui L, Grangeot Keros L, Six C, Levy Bruhl D. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006. Numéro thématique - Infections congénitales et transmises de la mère à l'enfant en France : des progrès notables en lien avec les actions de prévention. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 14-15, 102-106. 2008.
- (137) Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect* 2011 June;139(6):895-909.
- (138) Bilcke, J., Beutels, P., De Smet, F., Hanquet, G., Van Ranst, M., and Van Damme, P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants. Health Technology Assessment (HTA). Brussels, Belgium: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. Report No.: KCE reports 54C, D2007/10.273/11.
- (139) Raes M, Aerssens P, Alliet P, Gillis P, Verjans MP, Mewis A. Rotavirus gastroenteritis: epidemiological data from a regional hospital in Belgium. *Eur J Pediatr* 2008 January;167(1):71-3.
- (140) Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011 July;30(7):e120-e125.
- (141) Zeller M, Rahman M, Heylen E, De CS, De VS, Arijis I et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 2010 November 3;28(47):7507-13.
- (142) Braeckman T, Van HK, Meyer N, Pircon JY, Soriano-Gabarro M, Heylen E et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4752.
- (143) Zeller M, Heylen E, Neels P, De Coster S, Van Ranst M, Matthijnsens J. Rotavirus genotype distribution in Belgium: 5 years after vaccine introduction. Thessaloniki: Greece; 2012.
- (144) Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011 January;30(1 Suppl):S25-S29.
- (145) Carvalho-Costa FA, Volotao EM, de Assis RM, Fialho AM, de Andrade JS, Rocha LN et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2011 January;30(1 Suppl):S35-S41.
- (146) Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH et al. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J* 2011 January;30(1 Suppl):S56-S60.
- (147) Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, Gentsch JR et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2011 January;30(1 Suppl):S42-S47.
- (148) Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix(R) and RotaTeq(R), into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2011 January;30(1 Suppl):S48-S53.

- (149) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij kinderen 7-, 10- en 13-valent pneumokokkenvaccin. 2010 Oct 6. Report No.: 8687.
- (150) Liesenborghs L, Verhaegen J, Peetermans WE, Vandeven J, Flamaing J. Trends in serotype prevalence in invasive pneumococcal disease before and after infant pneumococcal vaccination in Belgium, 2002-2010. *Vaccine* 2013 March 1;31(11):1529-34.
- (151) Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011 November 15;29(49):9127-31.
- (152) Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013 March;32(3):203-7.
- (153) Miyaji EN, Oliveira ML, Carvalho E, Ho PL. Serotype-independent pneumococcal vaccines. *Cell Mol Life Sci* 2012 December 27.
- (154) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids. 2013.
- (155) Quoilin S, Hutse V, Vandenberghe H, Claeys F, Verhaegen E, De CL et al. A population-based prevalence study of hepatitis A, B and C virus using oral fluid in Flanders, Belgium. *Eur J Epidemiol* 2007;22(3):195-202.
- (156) Top G, Paeps A. HPV-vaccinatie in Vlaanderen - Resultaten van het eerste vaccinatiejaar 2010-2011. *Vlaams Infectieziektebulletin* 3, 4-7. 2012.
- (157) Top G, Paeps A. Actualisering: HPV-vaccinatie in Vlaanderen – Resultaten van de eerste twee vaccinatiejaren 2010-2012. *Vlaams Infectieziektebulletin* 3. 2012.
- (158) Gisle, L., Hesse, E., Drieskens, S., Demarest, S., Van der Heyden, J., and Tafforeau, J. Gezondheidsenquête België, 2008. Rapport II - Leefstijl en Preventie. Operationele Directie Volksgezondheid en surveillance. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2010. Report No.: ISSN: 2032-9172. Depotnummer. D/2010/2505/16 – IPH/EPI REPORTS N° 2010/009.
- (159) Beutels, P., Luyten, J., Lejeune, O., Hens, N., Bilcke, J., and De Schrijver, K. et al. Evaluatie van universele en doelgroep hepatitis A vaccinatie opties in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussels, Belgium: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2008. Report No.: KCE reports 98A (D/2008/10.273/88).
- (160) Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics* 2011 August;128(2):214-20.
- (161) Boffin, N., Moreels, S, and Van Casteren, V. The Belgian network of Sentinel General Practices between 2007 and 2012: a short report. Brussels: Scientific Institute of Public Health, OD Public Health and Surveillance, Health Services Research; 2013.
- (162) de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den HS, de Wit A et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006 May 1;24(18):3946-52.
- (163) Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. Lessons for disease surveillance in sentinel practice networks. *Eur J Epidemiol* 2001;17(11):1023-7.
- (164) Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MV et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr* 2002 November;161(11):588-93.
- (165) Hedeboew, G. and Peetermans, A. Het gebruik van opvang voor kinderen jonger dan 3 jaar in het Vlaams Gewest. Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin; 2009. Report No.: SWVG-Rapport 07.
- (166) Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001 October;127(2):305-14.
- (167) Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ* 2007 June 9;334(7605):1211-5.
- (168) Opstelten W, van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons KG. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol* 2006 September;16(9):692-5.
- (169) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Transparantiefiche. Aanpak van zona. 2010.

- (170) Drieskens, S., Van der Heyden, J., Hesse, E., Gisle, L., Demarest, S., and Tafforeau, J. Gezondheidsenquête België, 2008. Rapport III – Medische consumptie. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2011. Report No.: D/2010/2505/22.
- (171) Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen betreffende het gebruik van het vaccin tegen varicella in België. 2005. Report No.: 8145.
- (172) Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, van Hoeck, A. J., Lejeune, O., Callens, M., Vancorenland, S., Van Kerschaver, E., Callaert, K., Hens, N., Van Damme, P., and Beutels, P. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2010. Report No.: KCE Reports 151A.
- (173) Bilcke J, Jan van HA, Beutels P. Childhood varicella-zoster virus vaccination in Belgium: Cost-effective only in the long run or without exogenous boosting? Hum Vaccin Immunother 2013 April 1;9(4):812-22.
- (174) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002 August 31;360(9334):678-82.
- (175) Hope-Simpson. The Nature of Herpes Zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965 January;58:9-20.



© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid  
OPERATIONELE DIRECTIE  
VOLKSGEZONDHEID EN SURVEILLANCE  
Juliette Wytsmanstraat 14  
1050 Brussel | België  
[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

