

Hepatitis A cluster in Mechelen na bezoek aan familie in Marokko

Koen De Schrijver¹, Kristel Eilers¹, Danni Van den Branden¹, Hilde Boeckx¹, Linda Vandewalle¹

Key words

Hepatitis A, outbreakonderzoek, vaccinatie tegen hepatitis A, outbreakcontrole, Mechelen

Samenvatting

Na een bezoek aan de familie in Marokko liep een zevenjarig meisje uit Mechelen een hepatitis A-infectie op, waarna tussen september 2005 en mei 2006, 39 secundaire infecties volgden. Gevallen kwamen vooral voor in de leeftijdsgroep van 4 tot 9 jaar (32,5%). Vier patiënten waren ouder dan 40 jaar. Een 27-jarige patiënte maakte een fulminante hepatitis door met uitgebreide levernecrose en een beginnende leverinsufficiëntie. Voor de ganse groep gebeurde de transmissie binnen het gezin en via het samenspelen binnen de wijk. Besmettingen in crècheverband en op een basisschool zorgden voor verdere uitdijning. Het cumulatieve incidentiecijfer bedroeg 0,3%. In vergelijking met het achtergrondrisico van hepatitis A in de algemene bevolking hadden de wijkbewoners van het noorden van Mechelen een risico dat 67 maal hoger lag (RR=66,7;95% BI: 26,3-168,8). Hoewel vaccinatie systematisch werd voorgesteld aan de gezinnen waarin gevallen voorkwamen, was de vaccinatiecompliance beperkt (9,7%). In de gezinnen van Mechelaars van Marokkaanse origine was de compliance onbestaande. Deze casus levert argumenten op om systematische vaccinatie tegen hepatitis A te overwegen voor kinderen die tijdens de vakantie verblijven bij familieleden in Noord-Afrika. Ook moet overwogen worden of er, in het kader van outbreakmanagement, in dergelijke gevallen kan worden overgegaan tot gesubsidieerde vaccinatie tegen hepatitis A. Op dit moment zijn de sociaal-economische argumenten zoals de kostprijs van het vaccin, de grootte van de gezinnen en het inkomen beperkende factoren voor het niet aanschaffen van het vaccin.

Inleiding

Hepatitis A (HA) is een belangrijke infectieziekte die veroorzaakt wordt door een besmetting met het hepatitis A-virus (HAV) en die voorkomen kan worden door vaccinatie. Dat virus maakt deel uit van de familie van de Picornaviridae en wordt overgedragen via feco-orale weg na een direct of indirect contact (1,2,3).

Hepatitis A is een merkwaardige ziekte waarvan het epidemiologische profiel in West-Europa de laatste 50 jaar grondig veranderd is. Terwijl HA in de jaren zeventig van de vorige eeuw in België nog matig frequent voorkwam - in orde van grootte van 30 gevallen per 100.000 inwoners -, vooral vastgesteld werd bij jonge kinderen en ook meestal een onschuldig verloop kende, is de ziekte momenteel geëvolueerd naar een situatie waarbij ze bij ons laag frequent voorkomt (\pm 5 gevallen per 100.000 inwoners) en vooral gediagnosticeerd wordt bij kinderen ouder dan vijf jaar en bij jonge volwassenen (4,5). Door de toegenomen vatbaarheid komen er nu epidemisch verloopende clusters voor. Ook de modale ernst van het ziektebeeld is veranderd. Bij oudere personen gaat hepatitis A gepaard met een ernstiger ziektebeeld (3). De sterftetekans bedraagt bij personen ouder dan 50 jaar 1,8%, terwijl de letaliteit voor alle leeftijdsgroepen samen 0,3% is (2,4). Verminderde "crowding" (dicht bij elkaar leven), ondermeer door de afname van het aantal kinderen per gezin en de verbeterde persoonlijke en algemene hygiëne in collectieve voorzieningen, zijn verantwoordelijk voor de verschuiving van de ziekte naar oudere leeftijdsgroepen in West-Europa.

De belangrijkste risicogroepen voor hepatitis A in ons land zijn gezinscontacten en andere nauwe contacten van hepatitis A-patiënten, mannen die seks hebben met mannen, kinderen die verblijven in medico-pedagogische instituten en reizigers naar landen waar hepatitis A nog endemisch verhoogd voorkomt (6). Ook jonge kinderen die tijdens de vakantie verblijven bij vrienden en familieleden in Turkije en Noord-Afrika lopen een groter risico op hepatitis A-besmetting. Onderzoek in Nederland heeft aangetoond dat een derde van het totale aantal van de hepatitis A-gevallen geassocieerd is met bezoek aan Marokko en Turkije (7,8,9).

In dit artikel beschrijven we een belangrijke hepatitis A-epidemie in Mechelen die het gevolg was van een hepatitis A-besmetting die opgelopen werd na een familiebezoek in Marokko. Twee Mechelse gezinnen verbleven in de zomer van 2005 zes weken bij familieleden in Tétouan in het noorden van Marokko en keerden eind augustus terug. Begin september rapporteerde een microbioloog een eerste geval van hepatitis A bij een zevenjarig meisje uit een van de gezinnen aan de dienst Infectieziektebestrijding van Antwerpen. Enkele weken later kwam ook in het tweede gezin hepatitis A voor.

Het doel van de studie is het in kaart brengen van de epidemie, de belangrijkste overdrachtsroutes te identificeren en de implementatie van de geadviseerde opvolgingsmaatregelen na te gaan.

¹Toezicht Volksgezondheid Antwerpen, Dienst Infectieziektebestrijding, email: koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

Populatie en methode

Hepatitis A-gevallen werden in kaart gebracht op basis van meldingen van artsen en microbiologische laboratoria. Ook niet expliciet gemelde laboratoria-diagnoses, die gekend waren via het surveillancenetwerk voor microbiologische laboratoria, werden in de studie opgenomen.

Alleen patiënten met een acute hepatitis A-infectie die in het arrondissement Mechelen woonden en waarvan de diagnosedatum tussen 1 september 2005 en 30 mei 2006 lag, werden geïncludeerd. Voorwaarden tot opname waren: gezinscontact, familiecontact, wijkcontact of klas- en crèchecontact en dit binnen de maand na contact met een andere patiënt die hepatitis A doormaakte en die geassocieerd was aan de indexpatiënt.

Voor elk geval werd contact opgenomen met de behandelende arts, met de patiënt of de ouders en zondig met de schoolarts, de crèchearts, of de bedrijfsarts voor het verkrijgen van verdere informatie en het stroomlijnen van de preventie.

Naast demografische gegevens werden ziektegegevens, laboratoriumgegevens, risicofactoren en informatie over verblijf in het buitenland, school, crèche, werk, spel en sociale contacten verzameld.

Gevallen moesten beantwoorden aan de gevaldefinitie van een geconfirmeerde recente hepatitis A door het aantonen van anti-hepatitis A IgM (ELISA) in het serum (10).

Als noemer van de gevallen werd gekozen voor het geschatte totale aantal inwoners in het noorden van Mechelen. Deze wijk bevindt zich buiten de ring van het historische centrum van Mechelen. Men treft er een prominente concentratie inwoners aan van Marokkaanse origine en in de wijk wonen ongeveer 12.000 inwoners.

De dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen stond in voor de coördinatie, de informatieverbreiding van hygiënische richtlijnen, het promoten van vaccinatie bij contacten en aansporing voor eventuele tijdelijke exclusie van besmettelijke patiënten uit school, crèche of arbeidssituatie. Tevens werd nagegaan in welke mate de vaccinatieadviezen werden opgevolgd. Mondelinge mededelingen van patiënten of blootgestelde individuen werden als criterium gebruikt om een uitspraak te doen over de vaccinatiecompliance.

De analyse van de data gebeurde met het dataverwerkingsprogramma Epi Info versie 3.3.2 van 2005 van de CDC (11).

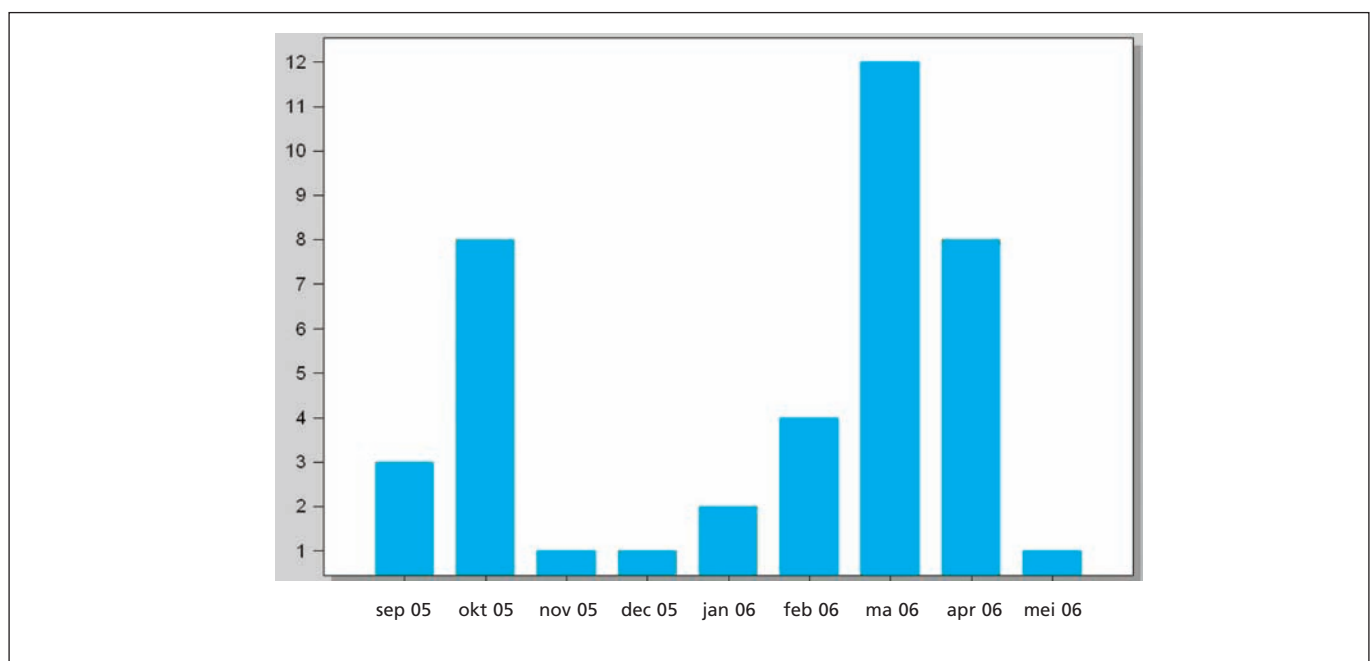
Resultaten

Ziektegevallen

In totaal werden in de studieperiode van 1 september 2005 tot 31 mei 2006 in Mechelen 40 nieuwe gevallen van hepatitis A geregistreerd. Hiervan werden er 38 regulier gemeld. Via het netwerk van surveillancelaboratoria en via case finding door de dienst Infectieziekten Antwerpen konden twee bijkomende gevallen opgespoord worden. Van de 38 meldingen waren er in de eerste instantie 24 (63%) afkomstig van laboratoria, 9 (24%) van huisartsen en 5 (13%) van schoolartsen. Van de 38 meldingen gebeurden er 18 (47%) telefonisch.

Het eerste geval werd op 7 september 2005 gesignaleerd. Een meisje van 7 jaar kwam met haar vier zussen en broers terug van een zes weken durend verblijf bij familie in het Marokkaanse Tétouan. Haar broer van 11 jaar maakte enkele weken later hepatitis door. Eind september kwamen ook in het tweede gezin dat mee op reis geweest was, twee gevallen van hepatitis A voor. Twee zussen van 11 en 15 jaar werden kort na

Figuur I. Epidemische curve hepatitis A cluster Mechelen 2005-2006



Tabel I. Ziektegevallen naar leeftijd - hepatitis A cluster Mechelen 2005-2006

Leeftijdsgroepen		Aantal	(%)
0-4	jaar	6	(15%)
5-9	jaar	13	(32,5%)
10-14	jaar	4	(10%)
15-19	jaar	2	(5%)
20-39	jaar	11	(27,5%)
≥ 40	jaar	4	(10%)

elkaar ziek. Na september nam het aantal registraties verder toe met acht gevallen in oktober en daarna telkens één geval in de daaropvolgende maanden. In maart 2006 werd het hoogste aantal gevallen per maand genoteerd namelijk elf gevallen. Na 5 mei kwamen er geen nieuwe gevallen meer bij. In figuur I wordt een overzicht gegeven van het voorkomen van de hepatitis A-gevallen tijdens de studieperiode.

Van de 40 gevallen kwamen er 21 voor bij vrouwelijke en 19 bij mannelijke patiënten. In de leeftijdsgroep van 5 tot 9 jaar waren er 13 (32,5%) patiënten. Vijftien patiënten waren ouder dan 20 jaar (37,5%) en daarvan waren er vier ouder dan 40 jaar. De gemiddelde leeftijd van de hepatitispatiënten bedroeg 16,7 jaar. In tabel I wordt een overzicht gegeven van de gevallen per leeftijdsgroep.

Van de 40 patiënten maakten er 6 (15%) een asymptomatische infectie door. Het ging hier over kinderen jonger dan vijf jaar. De symptomatische gevallen konden opgesplitst worden in een groep met 3 (7,5%)

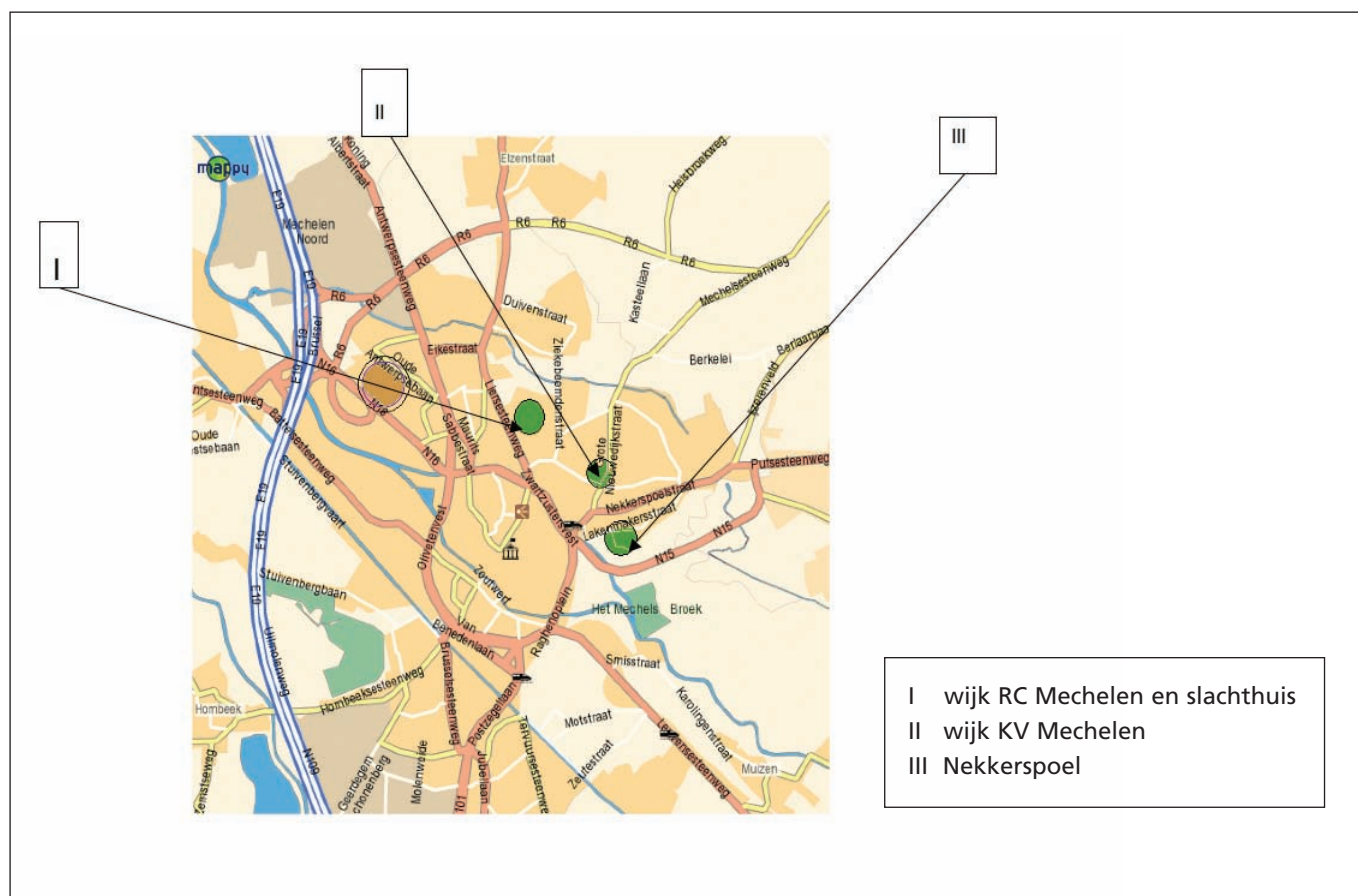
patiënten met lichte symptomen en een groep met 31 (77,5%) patiënten die ernstige klinische hepatitis doormaakten. Een vrouw van 27 jaar maakte een fulminante hepatitis A door die, in verband met mogelijke levertransplantatie, een transfer naar een universitair ziekenhuis noodzakelijk maakte. Ze ontwikkelde een forse levernecrose en had uitgesproken stollingstoornissen. Na supportieve therapie herstelde ze.

Negen (22,5%) van de 40 patiënten waren inwoners van Mechelen van Marokkaanse origine en 31 waren Mechelaars van Belgische origine.

Het cumulatieve incidentiecijfer voor de gehele de populatie van de wijk bedroeg 0,3% (40/12.000).

Het merendeel van de patiënten woonde in het noorden en het noord-oosten van Mechelen. Er konden drie subclusters onderscheiden worden: de wijk rond de voetbalclub RC Mechelen en rond het slachthuis (wijk I), vervolgens de wijk rond KV Mechelen (wijk II) en ten slotte de wijk III Nekkerspoel. De woonplaats van de

Figuur II. Locatie van gevallen hepatitis A cluster in functie van de woonplaats Mechelen 2005-2006



diverse patiënten werd uitgezet op een overzichtskaartje (Figuur II). Zeventien (42,5%) patiënten woonden in wijk I en 11 (27,5%) in wijk II. De overige patiënten woonden buiten het centrum van Mechelen in de omgeving van Nekkerspoel. Van de 40 patiënten woonden er in totaal 28 (70%) in de wijk rond de twee voetbalstadia.

Bronopsporing

Van de 40 gevallen konden er 18 (45%) gekoppeld worden aan besmettingen binnen het gezin; 13 (32,5%) aan buurtcontacten, 6 (15%) crèche-infecties, 1 (2,5%) directe infectie door import uit Marokko, 1 (2,5%) aan een schoolinfectie en 1 (2,5%) aan een vriendencontact. Slechts één patiënt wordt ondergebracht in de groep van de importinfecties omdat de aanvangsdatum van de symptomen bij de tweede en de derde patiënt die hoewel ze ook in Marokko waren geweest, meer dan drie weken na terugkeer in België was. Secundaire infecties waarbij de infectie opgelopen werd via een beroepscontact anders dan het beroep van crècheouder konden niet gevonden worden. Wel hadden drie volwassen patiënten een beroep dat potentieel bij de overdracht van hepatitis A zou kunnen interfereren zoals een personeelslid van een rust- en verzorgingstehuis, een personeelslid van een onderhoudsfirma en een persoon die op een groentebedrijf werkte. In vergelijking met de basispopulatie

voor het hele land, hadden personen die in de wijk noord woonden een relatief risico dat 67 maal hoger was (RR=66,7; 95% BI: 26,3-168,8). De basisincidentie voor hepatitis A in ons land werd in 2005 geschat op 5 op100.000 (5).

Hygiënische adviezen

Tijdens het contact met de patiënt of met de ouders van de patiënt wees de dienst Infectieziektebestrijding op de noodzaak van grondige handhygiëne en tevens werd er systematisch geattendeerd op het belang van specifieke onderhoudsprocedures voor badkamer en toilet, de noodzaak van het vervangen van stoffen handdoeken door papieren wegwerphanddoeken en tijdelijke isolatie van besmette gezinsleden met hepatitis A (niet naar school gaan en niet naar de crèche gedurende drie weken). Dit advies was gebaseerd op basis van de specifieke wetgeving en op basis van de geldende duur van besmettelijkheid van hepatitis A. Ook werd er voorgesteld om andere gezinsleden te vaccineren of serologisch te screenen. In tabel II wordt per risicoprofiel (gezin, school, crèche, beroep) weergegeven hoeveel personen er risico liepen en welke personen een voorstel kregen tot vaccinatie en wat de compliance was van dit advies. Bij de verwerking van de gegevens werd er onderscheid gemaakt tussen gezinnen van Marokkaanse origine en gezinnen van niet-Marokkaanse origine.

Tabel II. Overzicht van de betrokken risicopersonen per risicoprofiel en mate van opvolging van vaccinatieadviezen hepatitis A cluster Mechelen 2005-2006

	Patiënten	Aantal betrokken risicopersonen	Aantal voorstel vaccinatie	Aantal personen die ingegaan zijn op vaccinatieadvies (N, %)
Gezinnen van Marokkaanse origine	9	56	56	Onbekend: 13 Niet: 43 Wel: 0 (0%)
Gezin van niet-Marokkaanse origine	31	92	92	Onbekend: 14 Niet: 69 Wel: 9 (9,7%)
School	1	17	17	2 (11%)
Kinderopvang (personeel)	2	3	3	3 (100%)
Kinderopvang (kinderen)	4	12	12	2 (16,6%)
Bedrijf I (RVT)	1	40	40	40 (100%)
Bedrijf II (onderhoud)	1	7	7	7 (100%)
Bedrijf III (groentebedrijf)	1	12	12	0 (0%)

Bespreking

Ziekteomvang

De veertig geclusterde bewezen gevallen die zich over een periode van acht maanden in Mechelen voordeden, wijzen op een belangrijke plaatselijke outbreak. Terwijl op dit moment het incidentiecijfer voor hepatitis A in de bevolking geschat wordt op 0,005%, vonden we in de Mechelse populatie 0,3%. Dit is 67 maal hoger dan verwacht. In de voorbije jaren kwamen er op basis van gegevens van het registratienetwerk van de dienst Infectieziektebestrijding van Toezicht Volksgezondheid in een vergelijkbare periode en in eenzelfde zone tussen de 4 à 6 gevallen van hepatitis A per jaar voor (12). Vermoedelijk is het reële aantal gevallen dat bij deze outbreak betrokken is, hoger dan het aantal dat hier geregistreerd werd. Dit kan verklaard worden door het relatief groot aantal asymptomatische infecties bij jonge kinderen. In welke mate er sprake is van onderrapportage blijft onduidelijk. Het kortsluiten van de meldingen met de gegevens van het dataregister van het surveillancenetwerk van microbiologische laboratoria garandeert in ieder geval een vrij volledig overzicht van laboratoriumbevestigde gevallen (9). De gehanteerde gevaldefinitie waarbij enkel geconfirmeerde gevallen werden geregistreerd heeft eerder geleid tot onderschatting. Het aantal gevallen wordt ook bepaald door het aantal vatbare individuen in de onderzochte populatie en door de mate van toepassing van indijkingsmaatregelen. De samenhang van de verschillende gevallen wordt geïllustreerd door de tijds- en plaatsclustering en de gedocumenteerde onderlinge contacten van de diverse patiënten.

Risicofactoren

Ook in deze casus blijkt dat nauwe contacten binnen het gezin, en in tweede instantie spel-, school- en crèchecontacten een centrale plaats innemen in de verspreiding van hepatitis A-infecties. Voor deze outbreak hebben we geen argumenten om aan te nemen dat voedsel, water of beroepscontacten andere dan de crèchecontacten geïnterfereerd hebben met de uitdijning van deze epidemie. Dat ons indexgeval de infectie heeft opgelopen in Noord-Afrika tijdens een bezoek aan de familie is niet ongewoon. In Nederland is al herhaaldelijk aangetoond dat er zich in het najaar epidemische verheffingen van hepatitis A voordoen die samenhangen met een besmetting van jonge kinderen na een bezoek aan de familie in Turkije en Marokko (7,8,9). Niet alleen de tijdclustering, maar ook het feit dat de infectie zich in een beginfase vooral in de populatie van nieuwkomers voordoet die nog nauwe banden hebben met het land van origine ondersteunden deze hypothese. In Nederland heeft ook strainanalyse met onderlinge vergelijking van de samenstelling van het virus bijgedragen tot het onderbouwen van het causale verband (7). Op basis van de tijdreconstructie die weerspiegeld wordt in de epidemische curve, kunnen we stellen dat in deze casus een meisje van 7 jaar besmet is in Marokko en dat er later via diverse nauwe contacten secundaire infecties ontstaan zijn. Het feit dat verschillende infecties asymptomatisch verlopen en dat een patiënt al virussen excreteert voordat hij symptomen vertoont, zijn een verklaring voor de gemakkelijke verspreiding van hepatitis A (2,3). Dat scholen en crèches kunnen instaan

voor verdere verspreiding is eveneens gekend. Een en ander hangt samen met de leeftijd van de kinderen en de structurele hygiëne in deze instellingen.

Bron- en contactonderzoek

Dit onderzoek toont aan dat het systematische bron- en contactonderzoek bij registraties van hepatitis A kan leiden tot het gedegen in kaart brengen van clusters en epidemieën van deze ziekte. Hoewel dit een erg arbeidsintensief proces is waarbij tal van personen ondervraagd moeten worden, is het toch erg belangrijk. Het beschikken over fondsen om de genetische samenstelling van de circulerende hepatitis A-virussen vast te stellen zou een belangrijke bijdrage kunnen zijn bij het aantonen van een causaal verband.

Klinische kenmerken

Deze studie illustreert het aantal asymptomatische hepatitis A-infecties bij een cluster van HA. In deze studie vertoonden 17,5% van de patiënten geen symptomen wat een illustratie is van een belangrijke graad van asymptomatologie bij hepatitis A. Het vastgestelde percentage moet gezien worden binnen de context van de leeftijdspreiding van de patiënten. Het verhoogd asymptomatisch voorkomen van hepatitis A bij jonge kinderen is een verklaring van een structurele onderregistratie van hepatitis A. Enkel via serologisch onderzoek is men in staat de infectiedruk van hepatitis A correct te meten. In deze studie blijkt het aantal van de infecties voor te komen in oudere leeftijdsgroepen. Vijftien (37,5%) personen waren ouder dan 20 jaar. De ernst van de ziekte als zij voorkomt bij ouderen blijkt uit de beschrijving van de impact van de ziekte bij een van de volwassen patiënten.

Hepatitis A vaccinatie

In deze studie werd nagegaan in welke mate de gangbare vaccinatieadviezen bij gevallen van hepatitis A werden toegepast. Hieruit blijkt dat vaccinatie van contacten wat toch een van de kernacties is bij een indijking van een infectie, slechts in beperkte mate werd toegepast. In onze studie geldt dit expliciet voor gezinnen van Marokkaanse origine. In deze groep werd geen enkel gezinslid gevaccineerd. Bij gezinnen van Belgische origine is de compliance 9,7%. Ook in crèches en bedrijven wordt er zeer uiteenlopend gereageerd. Crèchepersoneel echter werd gevaccineerd en sommige bedrijven gingen over tot vaccinatie van personen die potentieel blootgesteld waren. De hoge kostprijs van het hepatitisvaccin en de niet terugbetaling van het vaccin hypothekeren het gebruik. De prijs per dosis varieert momenteel van 30,04 euro voor een junior-dosis tot 39 euro en van 45,66 euro tot 58 euro afhankelijk van het merk, voor een vaccin voor volwassenen. De totale prijs voor een vaccinatie van een individu schommelt dus rond de 100 euro. Ook het grote aantal kinderen per gezin en de beperkte financiële middelen werden aangehaald als argumenten om gezinsleden niet te laten vaccineren. In Nederland is men omwille van het gekende besmettingsrisico op hepatitis A van jonge kinderen van mensen van Noord-Afrikaanse en Turkse origine al geruime tijd geleden overgegaan tot het preventief vaccineren van deze kinderen (13,14,15). De promotie van het vaccin bij deze kinderen wordt financieel ondersteund door de overheid. Ook gaat men op kosten van de overheid over tot randvaccinatie

van contacten van hepatitis A-patiënten. Moest men een sluitend preventief vaccinatiebeleid kennen in ons land dan zou er in principe geen enkel geval voorgekomen zijn. Door een gesubsidieerde actieve randvaccinatie zouden 39 bewezen gevallen voorkomen kunnen zijn.

Deze elementen pleiten ervoor om een studie op te zetten die nagaat of er naar analogie met onze noorderburen niet moet worden overgegaan tot een actief vaccinatiebeleid tegen hepatitis A. Zo zou het vaccin preventief aan risicopersonen kunnen worden toegediend en dit gratis of tegen een verminderde

prijs. Hierbij zou de dienst Infectieziektebestrijding de coördinatie op zich kunnen nemen en gratis vaccins kunnen verstrekken aan randcontacten van hepatitis A-patiënten.

Dankwoord

Graag bedanken we de diverse artsen en de laboratoria die aan dit onderzoek hebben meegewerkt. Ook onze dank aan professor P. Van Damme en dr. Koen Van Herck voor het kritisch nalezen van de tekst.

Summary

Hepatitis A in Mechelen in 2005

Between September 2005 and May 2006, 40 cases of hepatitis A were registered in Mechelen. The index patient was a 7 year old girl who contracted hepatitis A in Morocco during a stay in the summer. In the neighbourhood 39 secondary cases could be identified. Most of the cases were detected in youngsters in the age group of 4 to 9 years (32.5%). Four patients were older than 40 year. A female patient aged 27 years was diagnosed with a fulminant hepatitis complicated by severe liver necrosis. Patients contracted the disease due to social contacts in the family, in the nurseries, at school and by playing together. The cumulative incidence in Mechelen was 0.3%. Individuals staying in the north of Mechelen had, compared to the general population in Flanders, a relative risk for hepatitis A of 67 (RR=66,7;95% CI: 26.3 - 168.8). Contacts of patients were systematically informed about the need for vaccination against hepatitis A. Vaccination was offered but partly implemented in Belgian families who were at risk for hepatitis A (9.7%). Vaccination was not implemented at all in Moroccan families at risk of hepatitis A. This study gives arguments for preventive vaccination of youngsters who intend to visit friends and relatives in North-Africa. Due to the high cost of hepatitis A vaccines and the poor compliance of the vaccination in families with lower income financial support for vaccination should be considered.

Literatuur

1. Koff RS. Hepatitis A. Lancet 1998;351: 643- 49.
2. Fiore A. Hepatitis A transmitted by food. CID 2004;38: 705-15.
3. van Steenbergen JE, Timen A. Hepatitis A. In: van Steenbergen JE, Timen A eds. LCI Guidelines Communicable Disease Control. Utrecht, The Netherlands: Landelijke Coördinatie Infectieziekten Nederland (LCI) 2006.
4. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. Expert Rev Vaccines 2002;1: 9-23.
5. Beutels M, Van Damme P, Vranckx R, Meheus A. The shifts in prevalence of hepatitis A immunity in Flanders Belgium. Acta Gastroenterol Belg 1998;61: 4-7.
6. Theeten H, De Cock L, Vranckx R, et al. Sero-Epidemiology of Vaccine-preventable Diseases in Belgium anno 2002-ESEN2 Study, Belgian Part, proceedings poster presented at the 23th annual meeting of the ESPID, Valencia, May 2005, Abstract, 2005: 113.
7. van Steenbergen JE, Tjon G, van den Hoek A, Koek A, Coutinho RA, Bruisten SM. Two Years' Prospective Collection of Molecular and Epidemiological Data Shows Limited Spread of Hepatitis A virus outside Risk Groups in Amsterdam, 2000-2002. J Infect Dis 2004;189: 471-82.
8. van Gorkom J, Leentvaar A, Kool JL, Coutinho RA. Jaarlijkse epidemie van hepatitis A in verband gebracht met reisgedrag van kinderen van immigranten in de vier grote steden. Ned Tijdschr Geneesk 1998;42 (34):1919-22.
9. Temorshuizen F, van de Laar MJW; De epidemiologie van hepatitis A in Nederland 1957-1998. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142 (3): 2364-8.
10. European Community. Case definitions for communicable diseases. Official Journal of the European communities 2002; Annex L86: 44-62.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Epi Info version 3.3.2. 2005.
12. Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap. Gezondheidsinspectie. Registratie van infectieziekten 2004-2006. Brussel: 2006.
13. Sonder GJB, Bovée LPMJ, Baayen TD, Coutinho RA, van den Hoek JAR. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). Vaccine 2006; 94 (6): 1620-6.
14. Sonder GJB, van Steenbergen JE, Bovée LPJM, Peerbooms PGH, Roel A, van den Hoek A. Hepatitis A virus immunity and seroconversion among contacts of acute hepatitis A patients in Amsterdam, 1996-2000: an evaluation of current prevention policy. Am J Public Health 2004; 94(9): 1620-6.
15. Timen A. Preventie van hepatitis A als importziekte: een andere aanpak. Infectieziekten bulletin 2002;13 (01): 3-5.