

Forse toename van geregistreerde kinkhoestgevallen bij kinderen en volwassenen in provincie Antwerpen

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

Samenvatting

Tussen 2000 en 2006 steeg de registratie-incidentie van kinkhoest in de provincie Antwerpen van 0,2/100.000 naar 4,8/100.000 in 2006, terwijl in de overige Vlaamse provincies de registratie-incidentie slechts 0,9/100.000 bedroeg en stationair bleef. Hoewel er in 2003 qua absolute cijfers maar zeven gevallen genoteerd werden in Antwerpen, registreerde het team infectieziekten in 2006 in deze provincie 81 gevallen. In de eerste helft van 2007 werden 83 nieuwe gevallen opgetekend. Kinderen jonger dan een jaar hadden een registratie-incidentie van 113,4/100.000. In 2006 kwamen 34,6% van de gevallen voor bij volwassenen (≥ 20 jaar) terwijl dit 25,5% bedroeg in 2004. Van de 81 gevallen in 2006 kwamen er 16 (20%) voor bij volledig gevaccineerde personen. Waarschijnlijk ligt de combinatie van een verbeterde diagnostiek, een toegenomen alertheid bij artsen, een verbeterde surveillance, de afname van vaccinatie-immuniteit maar ook het in grotere mate circuleren van de bacterie in de provincie aan de basis van de toename.

Inleiding

Kinkhoest is een acute, erg besmettelijke, bacteriële infectieziekte van de bovenste luchtwegen die veroorzaakt wordt door *Bordetella pertussis* of *B. parapertussis* (1). Het ziektebeeld varieert van een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een typisch trifasisch verloop met kenmerkende aanslepende hoestbuien, een atypischer klinisch beeld bij kinderen jonger dan een jaar, tot een milde luchtwegziekte met meer discrete tot mineure symptomen bij oudere kinderen en volwassenen (1,2,3). Bij zuigelingen kan de ziekte een ernstig verloop kennen met een verhoogde case fatality rate in orde van grootte van 1 op 1000 (1,2).

In de prevaccinatietijd was kinkhoest een van de meest frequente kinderziekten met een hoog endemisch voorkomen, gekenmerkt door cyclische opstoten (2). Nadat er in ons land tegen het einde van de jaren vijftig gestart werd met het systematisch vaccineren van zuigelingen tegen kinkhoest, werd het een ziekte met een incidenteel voorkomen in orde van grootte van 0,1 tot 1 per 100.000 inwoners (4).

Sindsdien ontstonden er in verschillende landen met hoge vaccinatiecouvertures voor kinkhoest, epidemische opstoten van kinkhoest. Dit was ondermeer het geval in de Verenigde Staten in 1988, Canada in 1990, Zwitserland in 1994, Nederland in 1996, Noorwegen in 1998 en Spanje in 2001 (5-10). Deze toenames gingen gepaard met een verschuiving van de leeftijd van kinkhoestpatiënten van jonge kinderen naar oudere leeftijdsgroepen.

In 2004 is er in de provincie Antwerpen voor het eerst sprake van een toegenomen registratie van kinkhoest. Dit fenomeen heeft zich ook nadien doorgezet wat resulteerde in een verhoogde registratie-incidentie in de daaropvolgende jaren. Het aantal registraties nam in drie jaar tijd toe van 13 gevallen in 2003 naar 81 gevallen in 2006 (11).

De vraag stelt zich nu of deze toename reëel is of eerder te wijten is aan een verbeterde diagnose.

Zou er toch iets veranderd zijn met de vaccinatiecouverture? Circuleren er nieuwe virulente stammen? Is dit een cyclische verhoging? Welke implicaties zou dit kunnen hebben op het vaccinatiebeleid?

Patiëntdata en methode

Intake

De data werden verzameld via het surveillancemodel van verplicht te melden infectieziekten door klinici en laboratoria. De gevallen die tijdens het opvolgonderzoek door de dienst Infectieziektebestrijding ontdekt werden en die beantwoordden aan de criteria van de gehanteerde gevalsdefinitie, werden actief aan het kinkhoestbestand toegevoegd. De door artsen gemelde gevallen die niet aan de gevalsdefinitie beantwoordden, werden geschrapt. Naast demografische data, werd er ook informatie verzameld over het ziektebeeld, de diagnostiek en de vaccinatiestatus. Ook werden nauwe contacten van de kinkhoestpatiënten geïdentificeerd en direct of indirect bevraagd op het al of niet doormaken van ziektesymptomen.

Gevalsdefinitie

Sinds 1996 wordt er voor de registratie van infectieziekten in Vlaanderen gebruik gemaakt van een lijst omliggende gevalsdefinities. Vanaf 2000 wordt voor kinkhoest de Europese gevalsdefinitie toegepast (12). De definitie van een geconfirmeerd kinkhoestgeval is een patiënt die een passend klinisch beeld ontwikkelde dat geconfirmeerd was door ofwel een positieve cultuur, of een positieve PCR (polymerase chain reaction) of een viervoudige titerstijging van antistoffen tegen kinkhoest. Een waarschijnlijk geval is een patiënt die klinisch kinkhoest ontwikkelde binnen de drie weken na een contact in een gesloten gemeenschap (gezin, crèche, klas, tehuis) met een patiënt met een geconfirmeerde kinkhoestdiagnose. Het klinische beeld moet minstens een hoestperiode van ≥ 14 dagen omvatten (13).

¹ Dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen, e-mail koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

Inclusiecriteria

Gevallen werden opgenomen als ze voorkwamen bij patiënten die in de provincie Antwerpen woonden en gemeld werden in de periode 2000-2006 en beantwoordden aan de criteria van de gevalsdefinitie. Bij de vergelijking werden de registraties van de andere Vlaamse provincies betrokken.

Ziektebeeld

Onder een full-blown ziektebeeld werd elke patiënt geïdentificeerd die de klassieke trifasische ziekte ontwikkelde. Kinderen met ademhalingsstoornissen jonger dan een jaar, waarbij via PCR de diagnose van kinkhoest werd gesteld, werden ook hier ondergebracht. Onder langdurige hoest verstond men een patiënt die minstens gedurende twee weken hoestte of hoestbuien vertoonde. Patiënten met milde symptomen van bovenste luchtweginfectie werden ondergebracht bij de groep van patiënten met mineure symptomen.

Vaccinatiestatus

Een kinkhoestvaccinatie werd volledig beschouwd als de betrokken patiënt of de ouders meedeelden dat er vier dosissen van een kinkhoestvaccin (whole cell vaccin of acellulaire vaccin) werden toegediend. Bij kinderen van minder dan een jaar volstonden drie dosissen.

Verwerking

Data werden verwerkt door berekening van registratieincidentie (RI) voor de periode 2000 - 2006 en dit op provinciaal en arrondissementniveau. Tevens werden de 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de frequentiematen berekend. Omdat de dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen pas vanaf 2006 aanvullende data over het ziektebeeld en de vaccinatiestatus verzamelde, bleef de omstandige analyse

bepert tot de data van 2006. Bij de verwerking is er ook voor gekozen om de data van de provincie Antwerpen afzonderlijk te verwerken en dit voor de standaardisatie van de gegevens en de duidelijkere clustering van de gevallen in de provincie Antwerpen.

Achtergrond

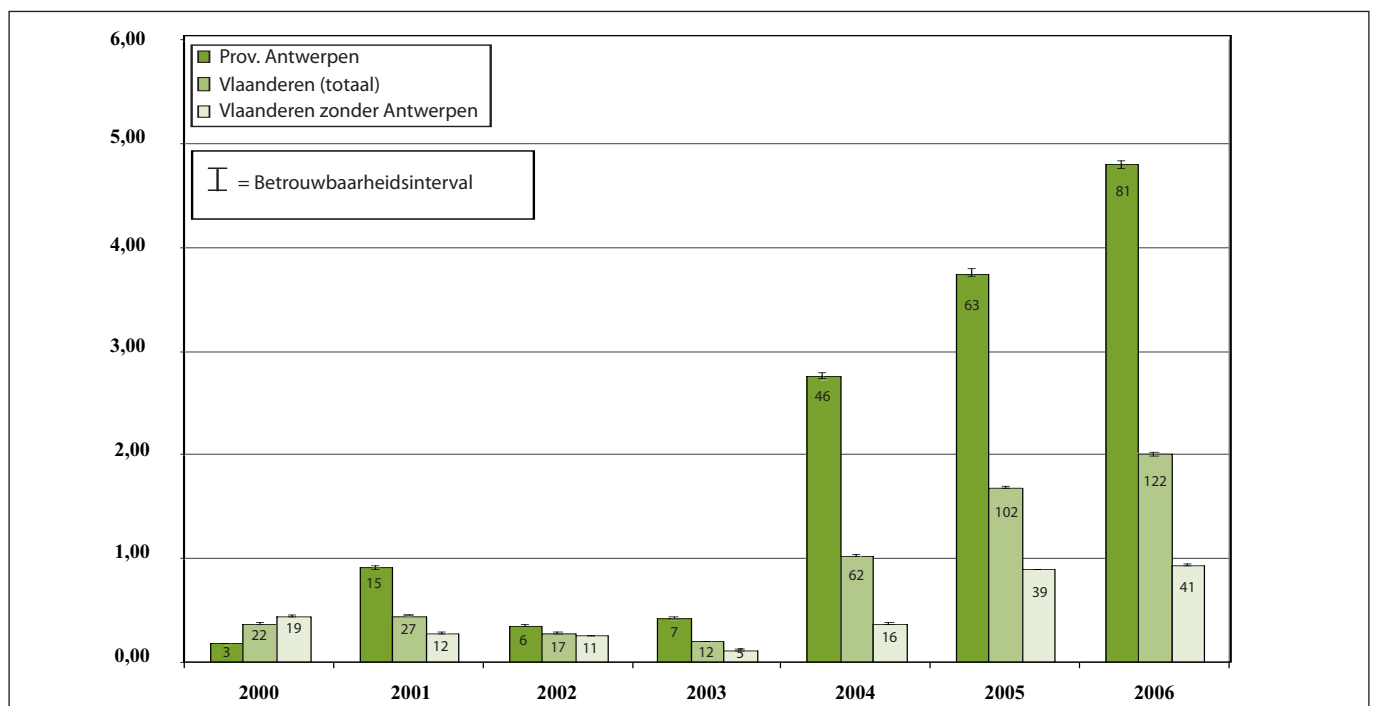
De provincie Antwerpen bestaat uit drie arrondissementen met in totaal 1.688.493 inwoners in 2006. Sinds het einde van de jaren vijftig begon men te vaccineren tegen kinkhoest. In het begin van 2001 werd in ons land het vaccinatieschema voor kinkhoest aangepast door toediening van de eerste dosis van het kinkhoestvaccin op de leeftijd van twee maanden en het acellulaire vaccin in plaats van het whole cell vaccin. Verder zijn pertussisantigenen toegevoegd aan het boostervaccin voor zesjarigen (14). In 2005 bedroeg de vaccinatiegraad voor volledige kinkhoestvaccinatie bij zuigelingen op basis van de data van de studie van Van Damme et al. in de provincie Antwerpen 92,7% (95% BI=90,7- 94,7) en in Vlaanderen 92,9% (95% BI= 91,6-94,2) (15,16).

Resultaten

1 Registratiegegevens 2000-2006

Tijdens de laatste zes jaar werden er 221 kinkhoestpatiënten geregistreerd. Tot en met 2003 was de RI in Antwerpen lager dan 1 per 100.000 inwoners. Vanaf 2004 nam ze toe van 2,7 (95% BI=2,68 - 2,84) per 100.000 inwoners naar 3,7 (95% BI=3,6-3,85) in 2005 en 4,8 (95% BI=4,69-4,9) in 2006 met 46, 63 en 81 registraties (10). De RI en de 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn grafisch weergegeven in figuur 1. Voor de overige provincies van Vlaanderen werd de drempel van 1 geval per 100.000 inwoners niet overschreden.

Figuur 1 Kinkhoest 2000 - 2006 Vlaanderen en provincie Antwerpen, registratie-incidentie per 100.000 inwoners



De evolutie van de leeftijdspecifieke registratieincidentie werd weergegeven in tabel 1. Er is een duidelijke toename van de RI in de verschillende leeftijdsgroepen. Zo stijgt de RI per 100.000 voor kinderen jonger dan een jaar van 21,6 in 2004 naar 102,6 in 2005 en naar 113,4 in 2006. In 2006 neemt procentueel het aantal kinkhoestgevallen bij volwassenen toe. Zo werden in 2006 34,6% van de kinkhoestgevallen vastgesteld bij twintigplussers tegenover 25% in 2004.

2 Data kinkhoestregistratie 2006

In 2006 werden 83 kinkhoestmeldingen genoteerd. Hiervan beantwoordden er 81 aan de criteria van de gevalsdefinitie van een geconfirmeerd of een ver-

moedelijk geval. Bij 50 (62%) gevallen ging het om een geconfirmeerd geval en 31 (38%) gevallen beantwoordden aan de criteria van een waarschijnlijke infectie.

Van deze 81 gevallen waren er 28 (28,3%) gemeld door klinici, 26 (32%) door de laboratoria en 34 (41,9%) door jeugd-en crèche-artsen. Door de dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen werden er na case finding vier(4,9%) gevallen toegevoegd.

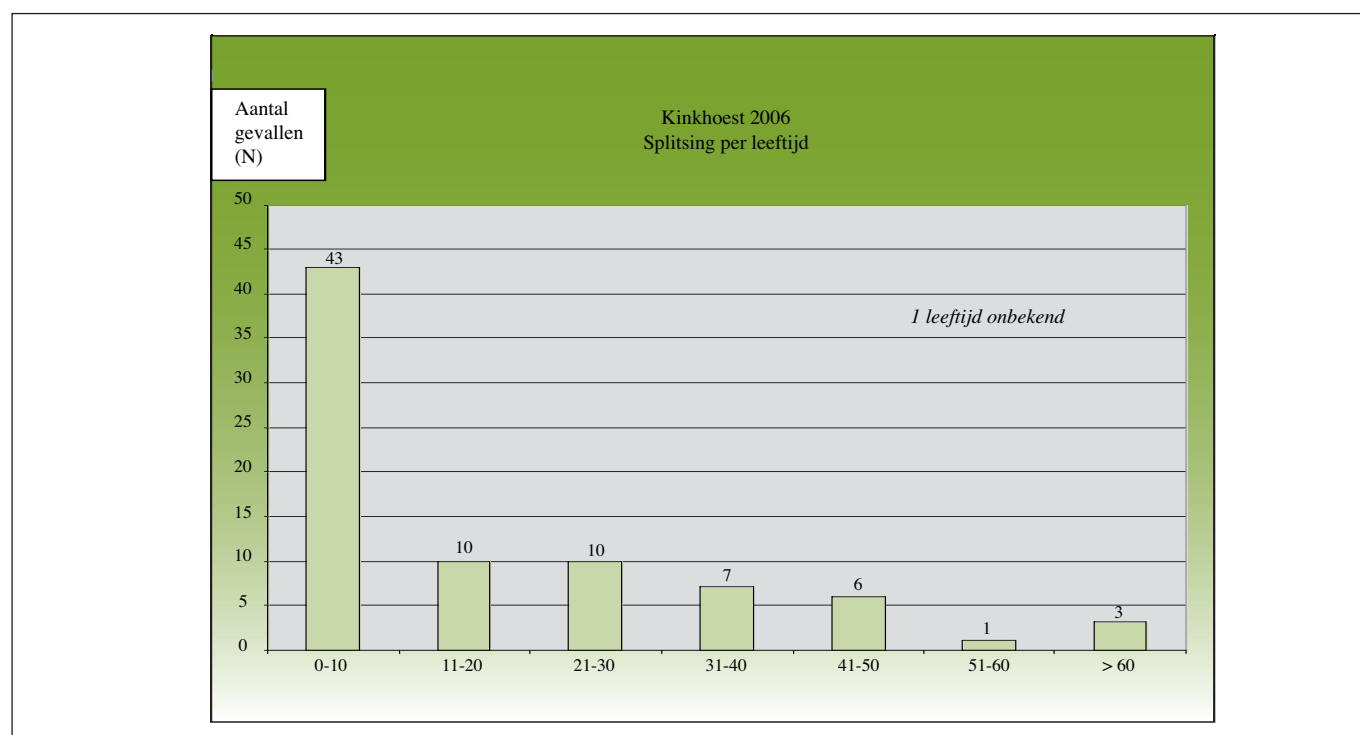
Sexe

Van de 81 gevallen waren 43 mannelijk en 37 vrouwelijk.

Tabel 1 Overzicht van de kinkhoestregistraties per leeftijdsgroep provincie Antwerpen 2004-2006

Leeftijdsgroep		2004	2005	2006
0 < 1j.	N	4	19	21
	RI (10 ⁻⁵)	21,6	102,4	113,4
	%	33	30,1	25,9
1- 4 j.	N	2	10	14
	RI (10 ⁻⁵)	2,7	13,5	18,9
	%	16,6	15,8	17,2
5 - 9 j.	N	1	10	8
	RI (10 ⁻⁵)	1,05	10,5	8,44
	%	8,3	15,8	9,8
10 – 19 j.	N	2	11	10
	RI (10 ⁻⁵)	0,99	5,47	4,97
	%	16,6	17,4	12,3
20 j. en ouder	N	3	13	28
	RI(10 ⁻⁵)	0,23	0,99	2,15
	%	25	20,6	34,6
Totaal	N	12	63	81
	RI (10 ⁻⁵)	2,7	3,7	4,8

Figuur 2 Leeftijdsspreiding kinkhoestgevallen provincie Antwerpen 2006



Leeftijd

Eenentwintig (26%) kinkhoestgevallen kwamen voor bij kinderen jonger dan een jaar en 22 (27%) bij kinderen tussen 1 en 10 jaar. Zevenendertig (46%) patiënten waren ouder dan tien jaar. De gemiddelde leeftijd bedroeg 15,5 jaar met een mediaan van zeven jaar. De leeftijdsrange varieerde tussen nul maand en zeventig jaar. De leeftijdspreiding is opgenomen in figuur 2. Bij kinderen jonger dan tien jaar bedroeg de registratieincidentie 25,7/100.000. Voor de leeftijdscategorie van tien tot twintig jaar bedroeg de registratieincidentie 5,92/100.000. Bij de eenentwintig kinderen jonger dan een jaar lag de mediaan op de leeftijd van twee maanden met een spreiding van nul tot zes maanden.

Registratie-incidentie

Voor de provincie Antwerpen bedroeg de RI 4,79 per 100.000 inwoners. In het arrondissement Antwerpen was de RI 5,1 per 100.000, in het arrondissement Mechelen 4,1 per 100.000 en in het arrondissement Turnhout 4,5 per 100.000 inwoners.

Ziektebeeld

De spreiding naar ziektebeeld en leeftijd is opgenomen in figuur 3. In totaal maakten 55 patiënten (66%) een ernstige (full blown) ziekte door; 8 (9,6%) een langdurige hoest en 12 (15%) hadden mineure symptomen. Van 8 (9,6%) van hen is de informatie onvolledig. Veertien patiënten (17,2%) werden opgenomen in het ziekenhuis. Er werden geen sterfgevallen genoteerd.

Diagnostiek

Van de vijftig geconfirmeerde gevallen hadden negenendertig gevallen een positieve PCR. Bij vier patiënten werd de diagnose bevestigd door een viervoudige titer-

stijging van de antistoffen en bij zeven patiënten door een positieve Bordetella-cultuur. Bij een van deze patiënten werd *B. parapertussis* geïsoleerd.

Secundaire infecties

Van de 81 gevallen konden er 16 (19,7%) als secundaire infecties beschouwd worden. Zeven infecties kwamen voor in dezelfde school en drie clusters met respectievelijk 4, 2 en 3 gevallen kwamen voor in gezinsverband.

Vaccinatiestatus

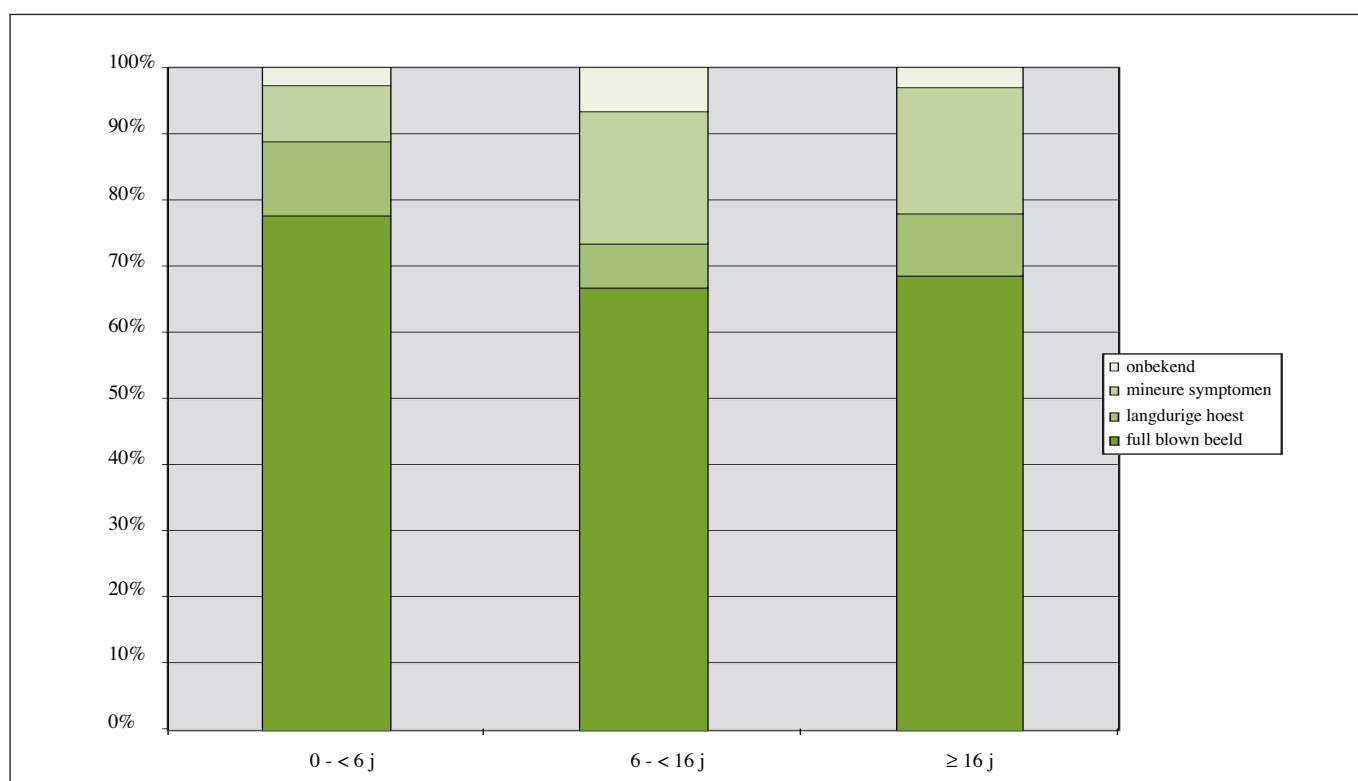
Van de 81 gevallen waren er 16 (20%) volledig gevaccineerd, 8 (10%) onvolledig, 29 gevallen (36%) waren niet gevaccineerd en van 28 (34,5%) gevallen was de informatie niet adequaat.

Bespreking

Sinds 2004 is de registratie-incidentie voor kinkhoest in de provincie Antwerpen significant toegenomen van 2,7 per 100.000 naar 4,8 per 100.000 in 2006. Deze toename doet zich voor in diverse leeftijdsgroepen waarbij de registratie-incidentie het hoogst is voor kinderen jonger dan een jaar.

Dat de kwalificatie van diagnosezekerheid zou kunnen interfereren, lijkt weinig waarschijnlijk. De in deze studie gebruikte Europese gevalsdefinitie voor kinkhoest is vrij specifiek (5). Dit geldt ook voor de definitie van de waarschijnlijke gevallen. In 2006 beantwoordde 62% van de registraties trouwens aan de criteria van een geconfirmeerd geval. De impact van de PCR-techniek in het vaker stellen van de diagnose blijft ook een punt van discussie. De PCR is een gevoelige en specifieke test die snel antwoord geeft op de

Figuur 3 Kinkhoest naar leeftijd en symptomen in provincie Antwerpen 2006



diagnostische vraagstelling (17). Zowel de terugbetaling van de PCR als de keuze voor de techniek kan meespelen. Hoewel een vertekening via verhoogde registratie ten gevolge van het gebruik van de PCR-techniek mogelijk is, is het toch markant dat dit fenomeen zich in Vlaanderen alleen in de provincie Antwerpen voordoet en momenteel niet in de overige provincies.

Hoewel de alertheid bij aangifte een bepalend element kan zijn, moet er toch opgemerkt worden dat de aangiften door een brede groep van artsen gebeurden. Clustering qua artsen wordt ook tegengesproken door de vaststelling van een homogene verhoogde registratie-incidentie in de verschillende arrondissementen van de provincie Antwerpen. Ook andere auteurs verwijzen echter naar de vertekening die kan ontstaan door verhoogde "awareness" van melders (3,18). Evenmin zijn er argumenten om aan te nemen dat de surveillance in de provincie Antwerpen anders verloopt dan in de overige Vlaamse provincies.

Onze gegevens onderschrijven de leeftijdsdift die ondertussen door verschillende onderzoekers is vastgesteld. Zo is er een leeftijdsverschuiving naar oudere kinderen en volwassenen toe beschreven (3,5,9). In de bestudeerde periode zien we een procentuele toename van pertussisgevallen bij volwassenen. In onze studie van de data van 2006 was 56% van de gevallen tien jaar of ouder. Gelijkaardige verdelingen werden vastgesteld in Nederlandse studies (19). Het feit dat een vierde van de gevallen voorkomt bij kinderen die jonger zijn dan een jaar, wijst op het in grotere mate circuleren van de bacterie in de populatie. Dit is des te meer het geval omdat men mag aannemen dat we hier te maken hebben met ernstige ziektebeelden waarbij vertekening via verhoogde alertheid en PCR-techniek in mindere mate meespelen.

De hoge vaccinatiecouverture voor Vlaanderen en ook voor de provincie Antwerpen die een vaccinatiecouverture voor kinkhoest van 92,1% heeft, maakt het erg onwaarschijnlijk dat een verminderde couverture de verklaring is van de toename. Wel kan de afnemende postvaccinatie-immuniteit in de loop van vijf à tien jaar resulteren in een verhoogde vatbaarheid van ouderen en een blijvend circuleren van *B. pertussis* (3,14,21). Het grote aantal onbekenden bij de vaccinatiecouverturescijfers hangt samen met een belangrijk aantal gevallen bij ouderen. Deze personen hebben in heel wat gevallen geen duidelijk zicht op hun vaccinatiestatus. In de toekomst zal de vaccinatiedatabank hierover preciezere informatie kunnen aanleveren.

De hier vastgestelde vaccinatiefailurescijfers suggereren een progressieve toename van de failure met de leeftijd. In de groep van kinderen met een leeftijd tussen een en vijf jaar kwam 20% van de kinkhoestgevallen voor bij kinderen die volledig gevaccineerd waren. In de groep van de zes- tot vijftienjarigen loopt dit op tot 53%. Toch moet de nodige voorzichtigheid

aan de dag worden gelegd bij de interpretatie van de cijfers, deels door de kleine aantallen en deels door de fouten in de aangeleverde informatie. Dit is expliciet het geval voor personen ouder dan vijftien jaar. Het afnemen van de vaccinatiebescherming in functie van de intervalperiode onderschrijft dit (14).

De vaststelling van secundaire infecties in gezins-, crèche- en schoolverband wijst ondanks een hoge vaccinatiecouverture op de gekende besmettelijkheid van kinkhoest. Dit is ook aangetoond in de studie van De Schutter et al. uitgevoerd in 2002, waarbij de Belgische onderzoekers op een systematische manier secundaire infecties zijn gaan opzoeken met de PCR-techniek (18).

Naast de al voorgestelde verklaringen over toename van kinkhoest is er in 2006 door Águas et al. een mathematische verklaring gegeven voor de toename van kinkhoest in landen met een hoge vaccinatiecouverture. De combinatie van een verbeterde diagnostiek, de progressieve afname van de door vaccinatie geïnduceerde immuniteit en een verlaagde transmissie van kinkhoest door structurele redenen kan verklarend werken voor de huidige vaststellingen (19). De toename van klinische gevallen die we momenteel zien in de cijfers, werd al aangekondigd in 2003 in de studie van Van der Wielen et al. Hierin werd de seroprevalentie van de antistoffen tegen kinkhoest in de Vlaamse bevolking onderzocht. De auteurs wezen toen op de verlaagde aanwezigheid van antistoffen bij adolescenten en volwassenen (22).

Het feit dat Antwerpen momenteel wel en de andere provincies nog niet met kinkhoest geconfronteerd worden, zou kunnen samenhangen met lokale alertheid maar ook met een reële toegenomen circulatie van de bacterie in de bevolking. Het grote aantal Nederlandse personen in de provincie en de intensieve contacten onder meer op schoolniveau met een land waar kinkhoest in het verleden maar ook nu nog de registratie-incidentie van Vlaanderen overschrijdt is daar niet vreemd aan. Het kan ook zijn dat de toename van de incidentie in Antwerpen een voorbode is van een nakende toename in de rest van België. Het is duidelijk dat een nauwgezette surveillance van kinkhoest noodzakelijk is. Ook zal het nodig zijn diverse surveillance-systemen onderling te vergelijken om een correcte inschatting te maken. Er zal eveneens moeten worden nagekeken in welke mate de huidige adviezen qua moment van toedienen van de eerste dosis moeten aangepast worden. Het frequenter voorkomen van de ziekte, de verschuiving van de ziekte naar oudere leeftijdsgroepen en de tijdsgebonden afnemende immuniteit na vaccinatie zijn elementen die aan bod komen in de discussie over het toevoegen van kinkhoestantigenen aan de boostervaccinatie bij adolescenten en volwassenen.

Summary

Resurgence of pertussis in the province of Antwerp

*In the province of Antwerp the registration incidence of pertussis increased from 0.2 per 100,000 in 2004 to 4.8 per 100,000 in 2006. The incidence in the other Flemish provinces was 0.9 per 100,000 in 2006. Seven cases were registered in 2003, 81 in 2006 and 83 cases were notified in the first six months of 2007. An incidence of 113.4 per 100,000 was observed in children under one year of age. Out of 81 cases in 2006, 28 (34.6%) were registered in adults. Sixteen (20%) patients contracted the disease despite complete vaccination. Most probably a combination of enhanced surveillance, higher alertness, more adequate diagnostic procedures and re-emergence of pertussis due to the waning immunity and the enhanced circulation of *B. pertussis* was explanatory for the observed increase.*

Trefwoorden: kinkhoest, *Bordetella pertussis*, surveillance, epidemie, kinkhoestvaccinatie

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar prof. Anne Malfroot (universiteit Brussel), prof. Ludo Mahieu (universiteit Antwerpen) en dr. Tjil Jonckheer (ZNA) voor het kritisch nalezen van deze tekst.

Literatuur

1. Heymann DL. Pertussis. In: Control of Communicable Diseases Manual. 18th Edition. Washington: American Public Health Association 2004: 399-404.
2. Hewlett EL. Bordetella species. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Eds. Mandell GL, Douglas R, Bennet R. New York: Churchill Livingstone 2006: 2701-8.
3. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis-Not just for kids. N Engl J Med 2005;352 (12): 1215-22.
4. De Schrijver K. Evaluatie van outbreakonderzoek en surveillance in het kader van de verplichte melding van infectieziekten Antwerpen: Universiteit Antwerpen 2002.
5. Celantano LP, Massari M, Paramatti D et al. Resurgence of Pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J 2005;24 (9): 761-5.
6. van Steenberghe JE, Timen A. Pertussis. In: Protocolen Infectieziekten Editie 2006. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten 2006: 365-73.
7. Srugo I, Benilevi D, Madeb R et al. Pertussis Infection in Fully Vaccinated Children in Day-care Centers Israel. Emerg Infect Dis 2006;6 (5): 526-9.
8. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The Increasing Incidence of Pertussis in Massachusetts Adolescents and Adults, 1989-98. J Infect Dis 2000;182: 1409-16.
9. Forsyth KD, Wirsing van Koig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting. Vaccine 2007;25 (14): 2634-42.
10. De Melker HE, Schellekens J, Neppelenbroek SE, et al. Re-emergence of Pertussis in the Highly Vaccinated Population of the Netherlands: Observations on Surveillance Data. Emerg Infect Dis 2000;6 (4): 348-57.
11. Vlaamse Overheid. Toezicht Volksgezondheid. Overzicht van de infectieziekteregistraties 2000-2006. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid 2007.
12. European Communities. Case Definitions for Communicable Diseases listed in decision 2000/96EC. Official Journal of European Communities 3 April 2002: 45-2.
13. Dienst Infectieziektebestrijding. Registratiedefinities van infectieziekten. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid 2007.
14. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids. Brussel: Federale Overheidsdienst Volksgezondheid 2007.
15. Van Damme P, Theeten H, Hoppenbrouwers K, et al. Studie van de vaccinatiegraad van jonge kinderen en volwassenen in Vlaanderen in 2005. Antwerpen: Universiteit Antwerpen 2006.
16. Theeten H, Hens N, Vandermeulen C, et al. Infant Vaccination coverage in 2005 and Predictive Factors for Complete or Valid Vaccination in Flanders, Belgium: an EPI-survey. Vaccine 2007;25: 4940-8.
17. Qin X, Galanakis E, Martin ET, Englund JA. Multitarget PCR for Diagnosis of Pertussis and its Clinical Implications. J Clin Microbiol 2007;45 (2): 506-11.
18. De Schutter I, Malfroot A, Hoebrex N, et al. Molecular Typing of Bordetella pertussis Isolates recovered from Belgian Children and their Household members. Clin Infect Dis 2003;36: 1391-6.
19. Greef de SC, Melker de HE, Mooi FR. Kinkhoest in Nederland: Wat zijn de gevolgen van de veranderingen in het vaccinatieschema voor het voorkomen van de ziekte en het pathogeen? Infectieziekten Bulletin 2007;18(5): 175-9.
20. Jaarverslag surveillance infectieuze aandoeningen door een netwerk van peillaboratoria, 2006 + Epidemiologische Trends 1983-2005.
21. Águas R, Gonçalves G, Gomes GM. Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission. Lancet Infect Dis 2006;6: 112-7.
22. Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K, Schleger-Haueter S, Siegrist CA. Seroprevalence of *B. pertussis* antibodies in Flanders (Belgium). Vaccine 2003;21: 2412-7.